

Ім'я користувача:
приховано налаштуваннями конфіденційності

ID перевірки:
1015005864

Дата перевірки:
10.05.2023 09:50:33 EEST

Тип перевірки:
Doc vs Internet

Дата звіту:
10.05.2023 09:51:46 EEST

ID користувача:
100010447

Назва документа: Плагіат_Дипломна робота Сабо на перевірку

Кількість сторінок: 40 Кількість слів: 7739 Кількість символів: 46572 Розмір файлу: 1.44 MB ID файлу: 1014696274

Виявлено модифікації тексту (можуть впливати на відсоток схожості)

18%
Схожість

Найбільша схожість: 8.93% з Інтернет-джерелом (<https://lpnu.ua/sites/default/files/2020/dissertation/1272/dysertaciyaf..>

18% Джерела з Інтернету

564

Сторінка 42

Пошук збігів з Бібліотекою не проводився

0% Цитат

Вилучення цитат вимкнене

Вилучення списку бібліографічних посилань вимкнене

0%
Вилучень

Немає вилучених джерел

Модифікації

Виявлено модифікації тексту. Детальна інформація доступна в онлайн-звіті.

Замінені символи

9

Підозріле форматування

8
сторінок

ВСТУП

Актуальність теми. Поліконденсовані функціональні похідні хіноліну проявляють різноманітну біологічну активність, в тому числі як засоби для лікування SARS-COV-2. Аелювання нітрогеновмісних гетероциклів до 3-функціоналізованого хіноліну розширює можливості пошуку біоактивних сполук. Електрофільна циклізація ненасичених оксо- та тіо-похідних хіноліну під дією галогеновмісних електрофілів створює передумови для синтезу поліконденсованих гетероциклів на базі хіноліну. Тому такі дослідження є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилось у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» в межах держбюджетних тем «Функціональні та конденсовані азоли і азини як нові високоефективні бактеріцидні й фунгіцидні засоби» (ДР-0122U000936).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є з'ясування закономірностей електрофільної гетероциклізації 2-S(O,N)- алкенільних та алкінільних 3-функціоналізованих хінолінів під дією галогенів і арилтелуртрихлориду, розроблення методів синтезу тіа(окса)азольних циклів, аелюваних до хіноліну.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- 1) синтезувати модельні алкенільні та алкінільні похідні 3-функціоналізованого хіноліну
- 2) дослідити перебіг реакції електрофільної гетероциклізації 3-функціоналізованих 2-аліл-(металіл-, бутеніл-, бутініл-)тіо(оксо)хінолінів під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, бромід йоду) та арилтелуртрихлоридів;
- 3) визначити регіоселективність аелювання нового циклу в залежності від природи субстрату (кратності зв'язку ненасиченого замісника, наявності замісника біля термінального атому карбону ненасиченого фрагмента), природи

електрофільного агента та розробити препаративні методи одержання нових поліциклічних систем на ряду хіноліну;

4) дослідити можливості використання 2,3-функціоналізованих хінолінів.

Об'єкт дослідження: реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів та арилтелуртрихлоридів алкенільних та алкінільних етерів та тіоетерів хіноліну.

Предмет дослідження: 2-S(O,N)-алкенільні та алкінільні похідні ,3-функціоналізованого хіноліну та його азо(азино)анельовані похідні.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, спектральні методи (^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 2-S(O,N)- алкенільних та алкінільних 3-функціоналізованих хінолінів під дією галогенів і арилтелуртрихлориду, розроблені методи синтезу тіа(окса)азольних циклів, анельованих до хіноліну.

Знайдено, що регіоселективність алкілювання 2-оксо(тіоксо)хінолін-3-карбальдегіду відрізняється і залежить від природи функціональної групи в положенні 2 хіноліну та умов проведення реакції.

Виявлено, що бромовання ізомерних алкенільних похідних 2-оксохінолін-3-карбальдегіду відбувається з утворенням ізомерних оксазолохіноліній трибромідів з можливим утворенням мінорних продуктів приєднання.

Доведено, що бромоциклізація 2-S-металільних хінолін-3-імінів відбувається за участю ендциклічного нітрогену хіноліну, що добре корелює з галоциклізацією алкенілтіохінолін-3-карбальдегідами.

З'ясовано, що галоциклізація 2-бутінілхінолін-3-карбальдегіду проходить регіо- та стереоселективно з анельюванням тіазинового циклу до хіноліну з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

Вперше синтезовано комплекси телуровмісних дигідротіазоло(тіазино)[3,2-a]хіноліній хлоридів реакцією термінальних та інтернальних алільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду.

Визначені деякі напрямки практичного використання 2,3-функціоналізованих хінолінів.

Практичне значення. На основі реакції електрофільної гетероциклізації галогенами та арилтелуртрихлоридом розроблено ефективні методи синтезу нових азоло(азино)анельованих 3-функціоналізованих хінолінів ангулярної будови.

Проведено синтез комплексів 2,3-функціоналізованих хінолінів з двовалентними металами і показано можливість використання їх як лігандів..

Апробація роботи. За матеріалами роботи опубліковано 10 наукових робіт, у тому числі 3 наукові статті у фахових журналах України та 7 тез доповідей українських та міжнародних конференцій:

Результати роботи доповідались на XVIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро–2020); IV Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир–2020); підсумкових наукових студентських конференціях ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Секція «Хімічних наук та екології» (2019-2022 роки); підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу хімічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», (2020, 2022 роки).

Структура і обсяг роботи. Дипломна робота магістра складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (32 найменування), містить 5 рисунків. У першому розділі узагальнено літературні дані по реакціям електрофільної циклізації ненасичених похідних хіноліну. Результати власних досліджень викладені у другому розділі, який присвячений електрофільної гетероциклізації 2-S(O,N)- алкенільних та алкінільних 3-функціоналізованих хінолінів під дією галогенів і арилтелуртрихлориду. Третій розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. Загальний обсяг роботи складає 49 сторінок.

Особистий внесок. Опрацювання літературних даних за темою дипломної роботи магістра, проведення експериментальних досліджень, обробка отриманих

результатів, формулювання основних положень та висновків роботи зроблені особисто магістрантом.

Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником, д.х.н., доц. М.Ю. Ониськом.

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

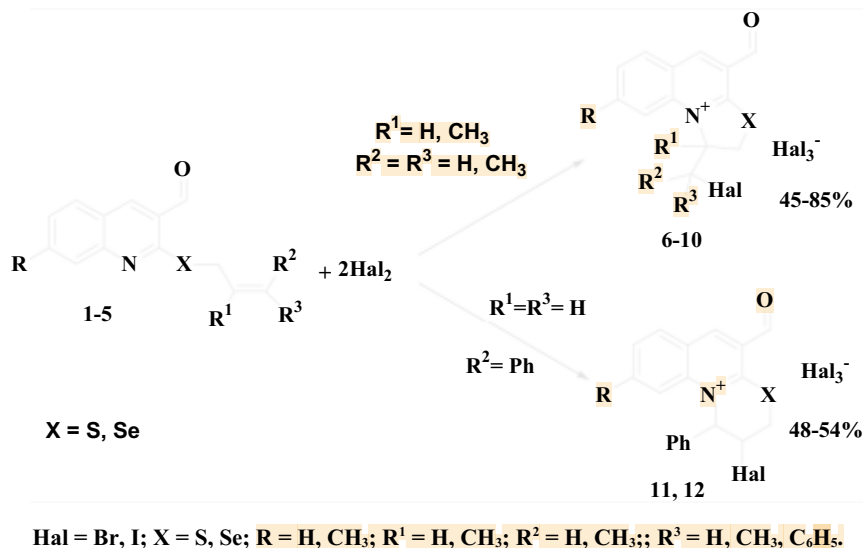
Функціоналізовані поліконденсовані хіноліни виявляють біологічну активність. Тому літературний огляд присвячений синтезу поліконденсованих хінолінів, які синтезовані методом електрофільної гетероциклізації.

1.1. Електрофільна циклізація S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду

1.1.1. Електрофільна галогеноциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду

Галогени ефективно використовують у реакціях електрофільної гетероциклізації. Проведення таких реакцій в різних за полярністю розчинниках може суттєво вплинути на напрямок циклізації, а відповідно на структуру та виходи продуктів реакції. Електрофільна гетероциклізація галогенами термінальних та інтернальних (алільного, металільного, метилбутенільного) тіота селеноетерів **1-5** приводить до анелювання тіазолінового чи селеназинового циклу **6-10**, а цинамільного – тіазінового чи селеназинового циклу **11, 12** до хіноліну [1-4].

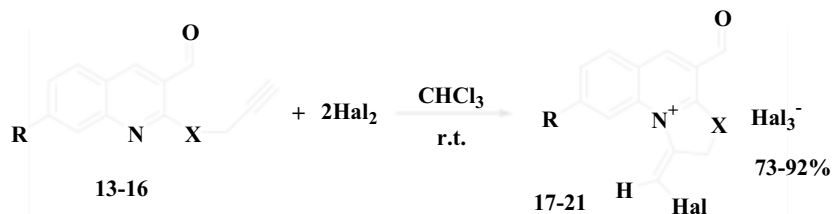
Схема 1.1



7

Галоциклізація пропаргільних тіо(селено)етерів **13-16** здійснюється регіо- та стереоселективно з утворенням тіа(селен)азолів **17-21** E-конфігурації з високими виходами [1].

Схема 1.2



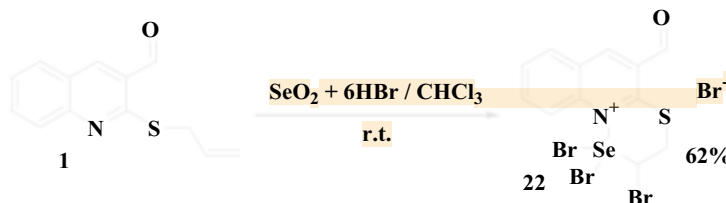
Hal = Br, I; X = S, Se; R = H, CH₃;

Слід зауважити, що зміна полярності розчинника не впливає на регіо- та стереохімію процесу.

1.1.2. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів селену і телуру

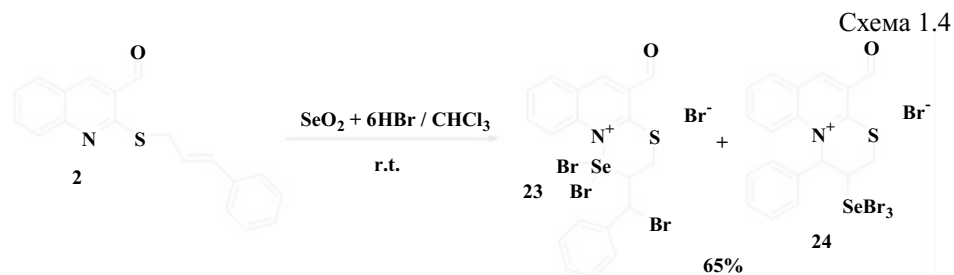
Тетрагалогеніди халькогенів використані в реакціях ЕВЦ з алкенільними та алкінільними похідними хінолінальдегіду. Так, реакція термінального алілтіохінолін-3-карбальдегіду **1** із діоксидом селену у шестикратній кількості бромоводневої кислоти у хлороформі при кімнатній температурі утворює тіаселеназінохіноліній бромід **22** [5].

Схема 1.3

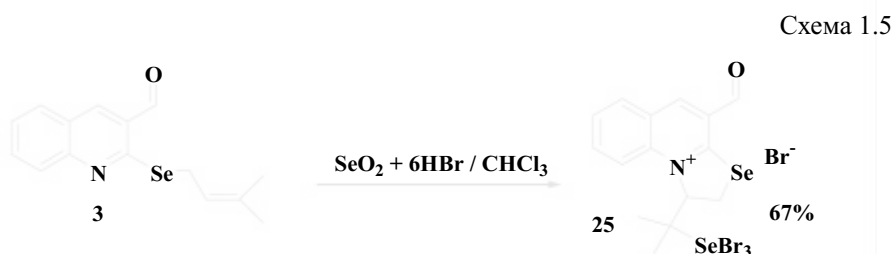


Натомість, 2-цинамілтіохінолінкарбальдегід **2** у реакції селеноіндукованої гетероциклізації утворює суміш продуктів з ендо- **23** та екзоциклічним атомом селену **24**. Співвідношення структурних ізомерів **23** та **24**, за даними ЯМР, становить 1:0,7 [5].

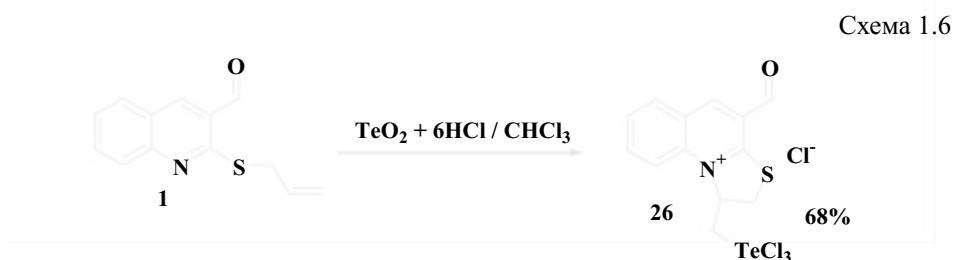
8

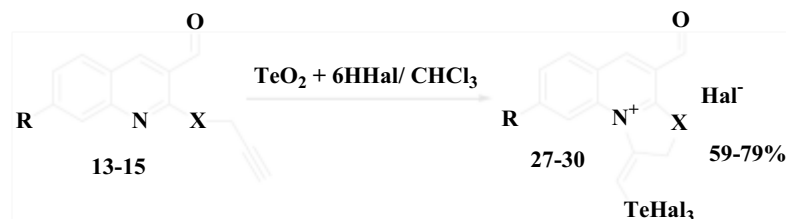


При взаємодії з тетрабромідом селену іншого інтернального алільного селеноестеру хінолін-3-карбальдегіду відбувається регіоселективна електрофільна циклізація за участю атома карбону метинової групи, у результаті чого одержано селеназол[3,2-*a*]хіноліній бромід **25** [6].



Зміна природи халькогену суттєво змінює напрямок халькогеніндукованої циклізації. Так, реакція термінальних алільних **1** та пропаргільних **13-15** тіо- та селеноестерів з тетрахлоридом та тетрабромідом телуру у хлороформі приводить до анелювання тiazолінового циклу. Процес проходить регіоселективно з утворенням тiazолінохінолінів **26-30** з екзоциклічною тригалогенотелуровою групою, які володіють бактерицидною активністю [7].





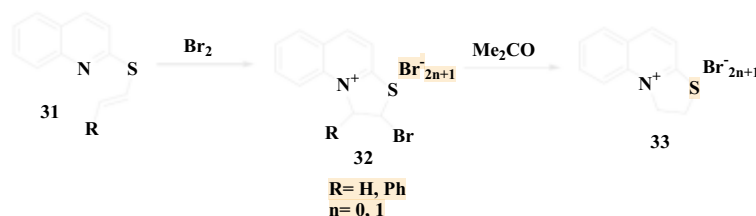
Отже, регіоспрямованість реакцій електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-алкенілхінолін-3-карбальдегідів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алільного замісника: відбувається анелювання тіазолінового (селеназолінового) чи тіазинового(селеназинового) циклів до хіноліну

1.2. Електрофільна гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) похідних хіноліну

1.2.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіноліну

S-Алкенільні похідні незаміщеного хіноліну **31** зазнають циклізації під дією бромів з утворенням моно- чи трибромідів **32**. Триброміди **32** при обробці ацетоном перетворюються на відповідні моноброміди **33** [8].

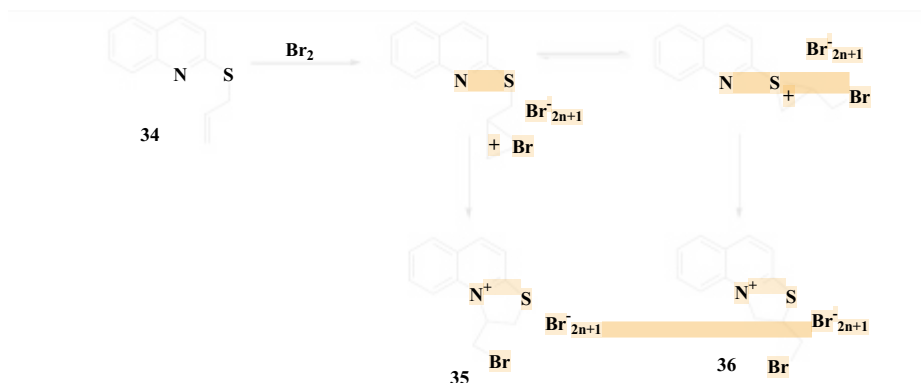
Схема 1.7



Бромовання 2-алілтіохіноліну **1** приводить до утворення регіоізомерів **35**, **36**. Слід відмітити, що ізомер **35** утворюється з проміжного бромонієвого катіона в процесі електрофільної циклізації, а ізомер **36** — проміжного тіранієвого іону [8].

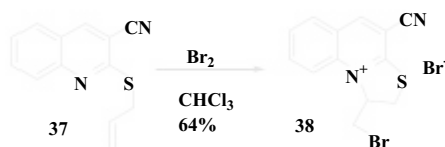
Схема 1.8

10



Введення в положення 3 хіноліну ціано-групи сприяє утворенню тільки одного регіоізомеру – моноброміду **38** [9-11].

Схема 1.9



На відміну від бромовання йодування алільного **34**. та металільного **41**. тіоетеру хіноліну відбувається регіоселективно з утворенням трийодидів **39**, **42** [8-11]. При обробці солей **39** та **42** натрій йодидом в ацетоні утворюються монойодиди **40**, **43**.

Схема 1.10

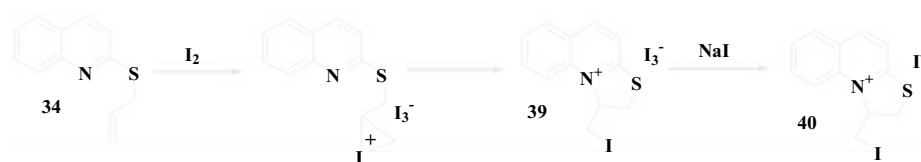
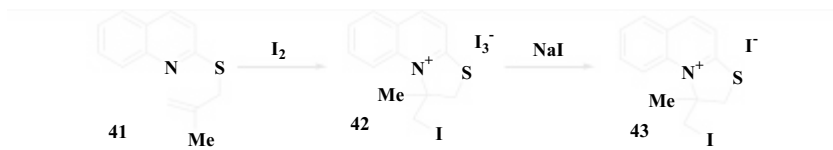


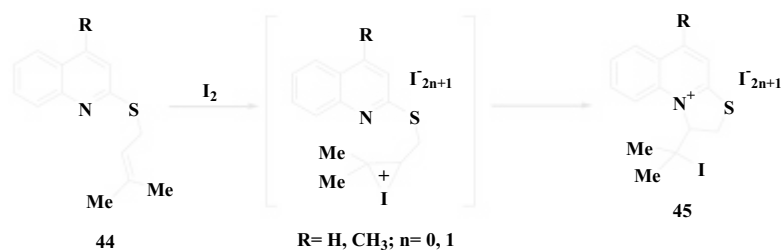
Схема 1.11

11



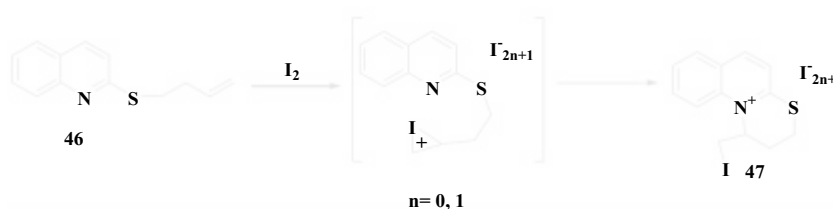
Диметильні алалільні похідні 4-заміщеного хіноліну **44** йодциклізуються з утворенням моно та трийодидів тіазолохіноліну **45** [9-11].

Схема 1.12



Натомість, 2-бутенілтіохінолін **46** циклізується йодом з утворенням тіазінохіноліній йодидів **47**. таку регіоселективність автори пояснюють утворенням проміжного йодонієвого катіона [11].

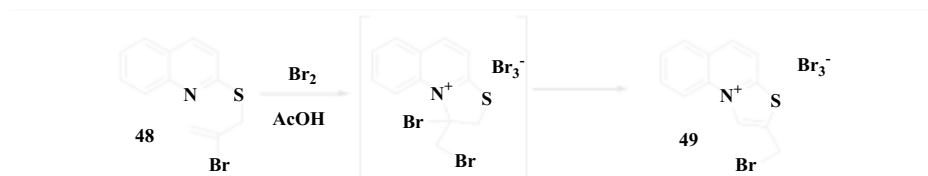
Схема 1.13



Бромовання 2-(2-бромоалілтіо)хіноліну **48** приводить до анелювання тіазолонового циклу до хінолінової системи з елімуванням гідрогенброміду і утворенням триброміду тіазолохінолінію **49** [12].

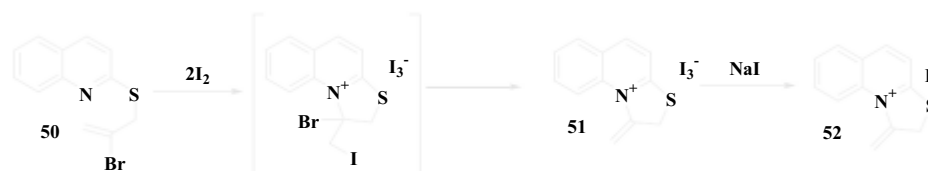
Схема 1.14

12



При йодуванні 2-(2-бromoалілітїо)хіноліну **50** приводить до утворення трициклічних систем **51** з екзоциклічним подвійним зв'язком [13], що зумовлено як дегідробуванням, так і дегідройодуванням.

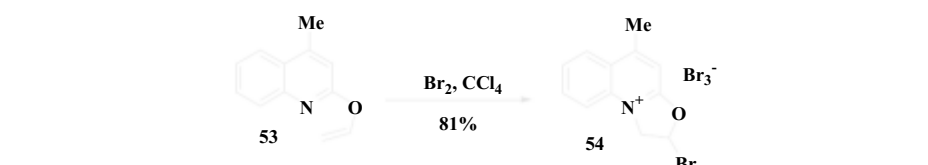
Схема 1.15



1.2.2. Електрофільна циклізація О-алкенільних похідних хіноліну

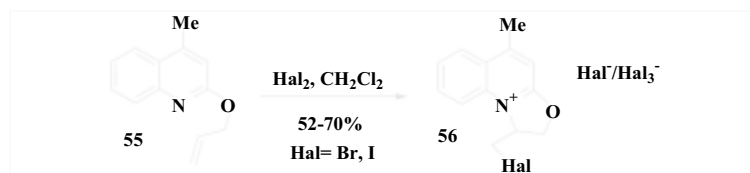
Вінільний етер **53** циклізується бромом з утворенням оксазолохіноліній триброміду **54** [14].

Схема 1.16



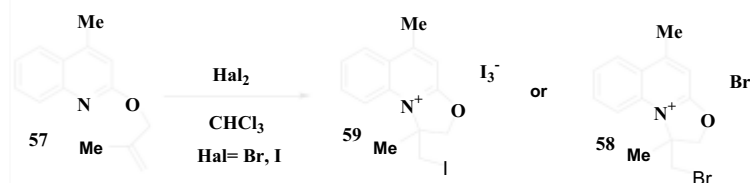
Галогенування алільного етеру **55** приводить до утворення суміші моно та тригалогенідів оксазолохіноліну **56** з добрими виходами [15].

Схема 1.17



Металільний етер хіноліну **57** ЦИКЛІЗУЄТЬСЯ бромом та йодом з утворенням відповідно монобромиду **59** та трийодиду **58** [16].

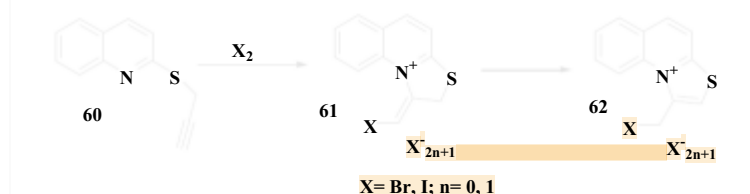
Схема 1.18



1.2.3. Електрофільна циклізація пропаргільних похідних хіноліну

Галогеноциклізація пропаргільного тіоетеру **60** відбувається регіоселективно з утворенням галогенометинзаміщеного тіазолінохіноліній галогенідів **61**, які термічно ізомеризуються в галогенометилзаміщені тіазолохіноліній галогеніди **62**. [17].

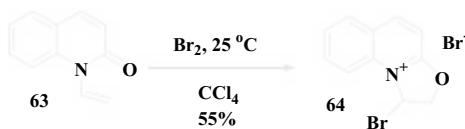
Схема 1.19



1.2.4. Електрофільна циклізація N(1)-алкенільних похідних хіноліну

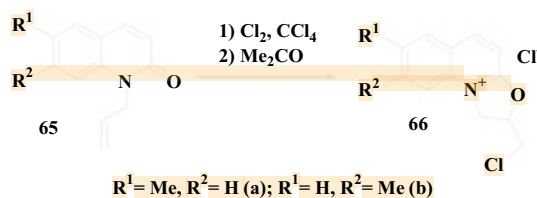
N-Вінілхінолон **63** бромциклізується регіоселективно з ателюванням оксазолінового циклу **64** з виходом 55% [18].

Схема 1.20



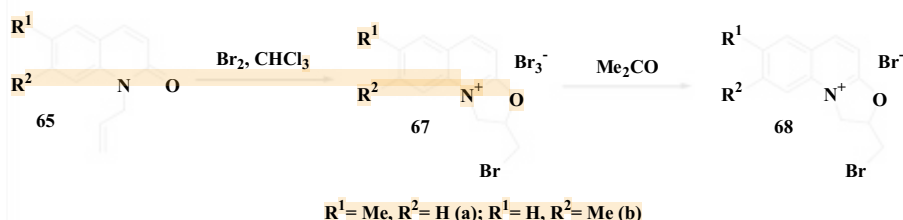
Хлорування 7,8-дизаміщеного 1-алілхінолону **65** регіоселективно ателює оксазолінієвий цикл до хіноліну з утворенням монохлоридів **66** [19].

Схема 1.21



Натомість, при бромуванні 7,8-дизаміщеного 1-алілхінолону **65** утворюється трибромід **67**, який при обробці ацетоном перетворюється в монобромід **68** [19].

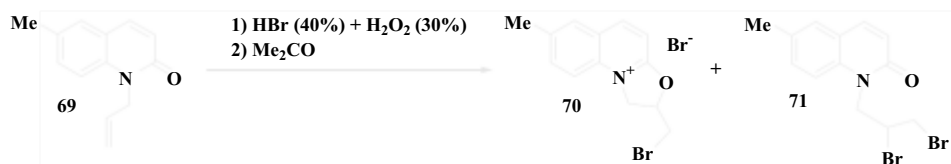
Схема 1.22



При дії бромідної кислоти в присутності гідроген пероксиду на N-алілхінолон **69** утворюється суміш продуктів бромциклізації **70** та приєднання **71** [19].

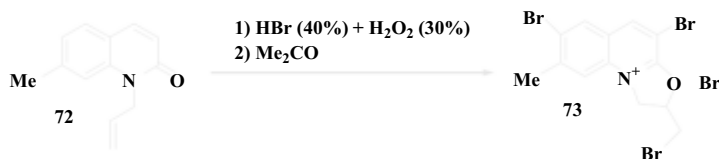
Схема 1.23

15



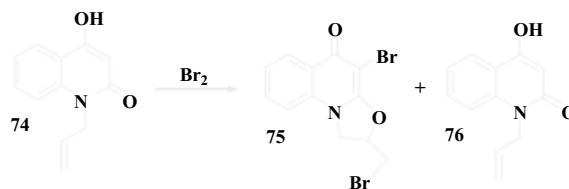
Натомість N-алілхінолон **72** в наведених умовах циклізується бромом з утворенням броміду **73** з одночасним бромуванням хіноліну в положення 3 та 6 [20].

Схема 1.24



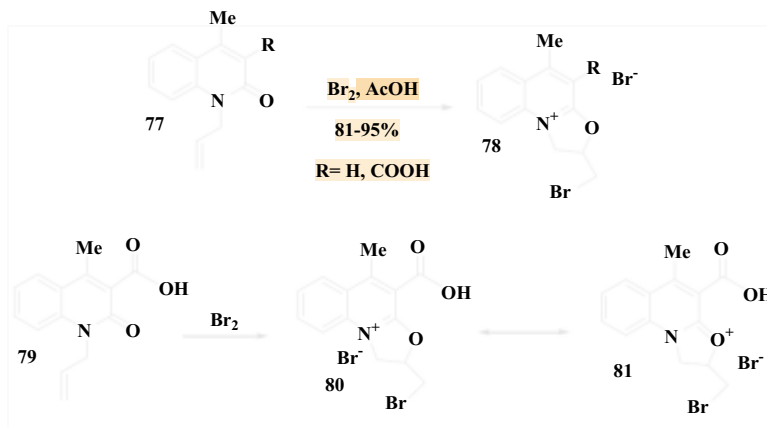
Бромовання 1-аліл-4-гідроксихінолону **74** приводить до утворення продукту циклізації **75**, що також супроводжується бромуванням хіноліну в положення 3 [21].

Схема 1.25



Моноброміди оксазолохінолінію **78** та **80** утворюються в реакції бромозу з 1-алілхінолонами **77**, **79** в середовищі оцтової кислоти з виходами 81-95% [22-24].

Схема 1.26



Алілхінолінкарбонові кислоти та естери **82, 84, 86** циклізуються бромом в оцтовій кислоті чи чотирехлористому вуглеці з утворенням оксазолохінолінів **83, 85, 87**. При обробці **87** основою в ДМФА відбувається елімінування гідроген броміду [22, 25, 26].

Схема 1.27

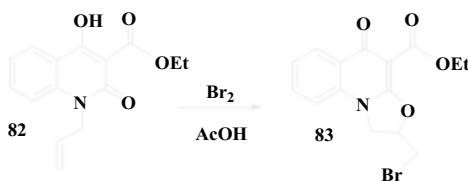


Схема 1.28

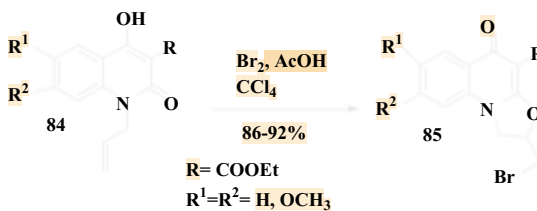
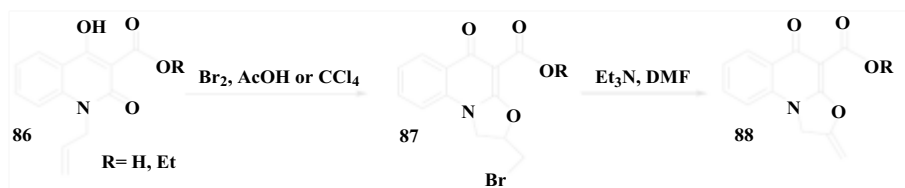


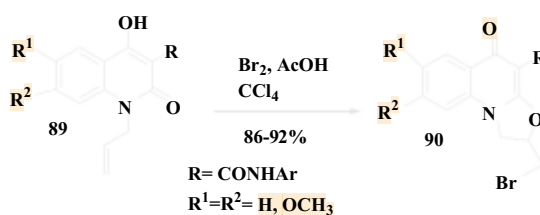
Схема 1.29

17



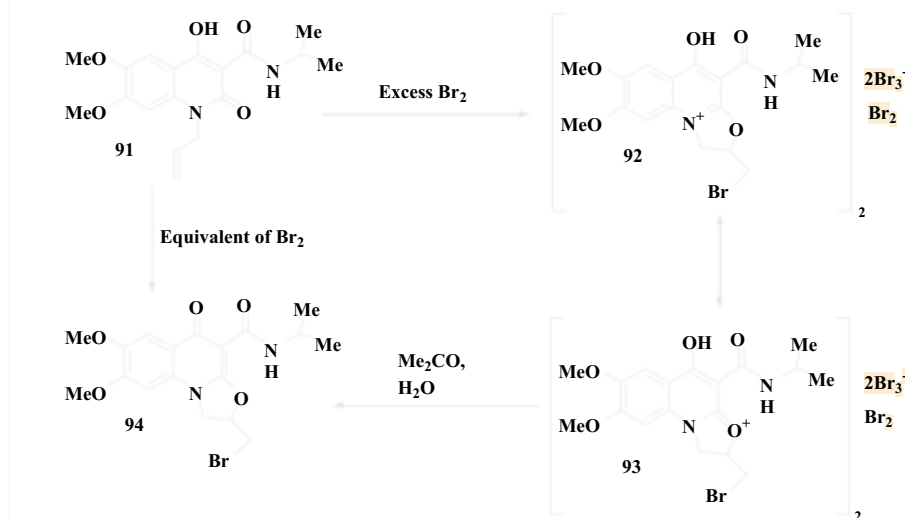
Аналогічно відбувається і бромовання алілхінолонкарбоксамідів **89** з аелюванням оксазоліну [27].

Схема 1.30



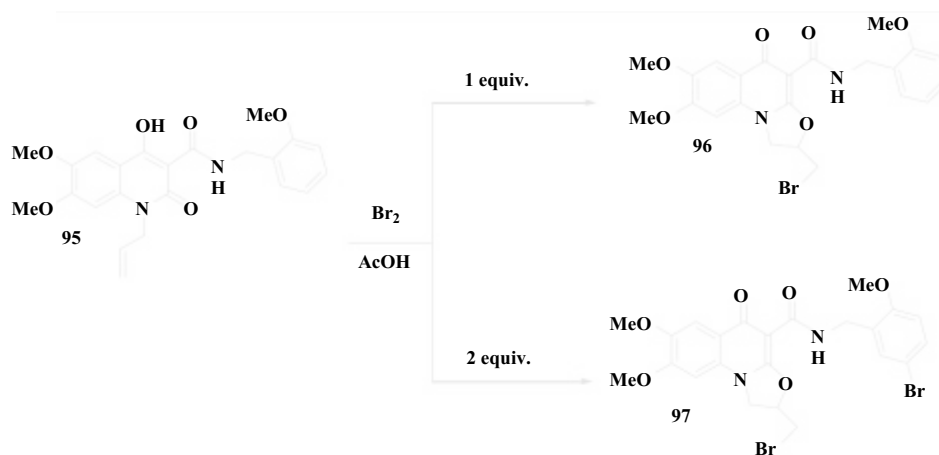
Полізаміщений алілхінолон **91** циклізується надлишком броду з утворенням триброміду **92**, який при дії ацетону та води перетворюється у основу **93** [28].

Схема 1.31



Біологічно активні оксазолохіноліни синтезовані еквімолярним бромованням 1-алілхінолону **95** з утворення **96**, а при дії двократного надлишку бром утворюється бромпохідне **97**. [29].

Схема 1.32



Бромоциклізований монобромід оксазолохінолініміну **99** при гідролізі перетворюється на оксазолохінолінкарбальдегід **100** [22, 27].

Схема 1.33

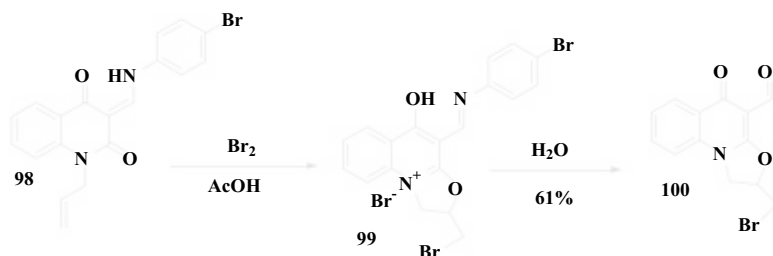
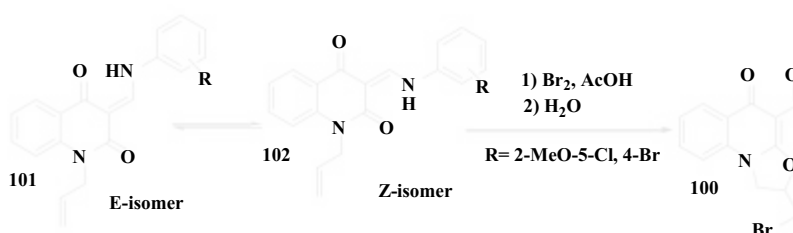
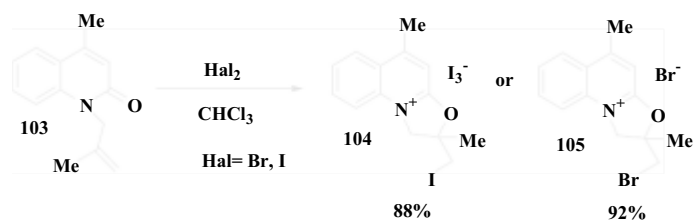


Схема 1.34



N-металілхінолон **103** під дією галогенів регіоселективно аелює оксазоліновий цикл з утворенням тригалогенідів **104** та **105** з виходами 88-92% [22].

Схема 1.35



Таким чином, аналіз літературних даних розкриває синтетичні можливості використання електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації для синтезу поліциклічних систем на основі ненасичених етерів, тіоетерів та селенідів хіноліну, а використання халькогенгалогенідних електрофільних реагентів в таких реакціях дає можливість синтезувати потенційно біологічно активні телуровмісні гетероцикли.

РОЗДІЛ 2

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

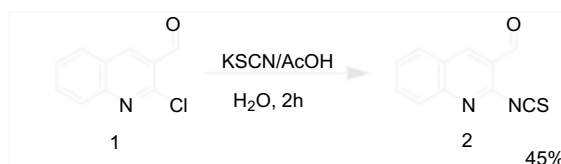
Літературний огляд вказує на потужні синтетичні можливості методу електрофільної гетероциклізації для синтезу поліциклічних функціоналізованих похідних хіноліну. Для з'ясування цього потенціалу ми провели модифікації легко синтетично доступного об'єкту для функціоналізації – 2-хлоро-3-формілхінолін **1**. Такий функціоналізований хінолін лабільний до модифікації як по рухливому галогену положення 2 хіноліну, так і по альдегідній групі положення 3 гетероциклу.

2.1. Синтез 2,3-функціоналізованих хінолінів

2.1.1. Синтез 2-функціоналізованих хінолін-3-карбальдегідів

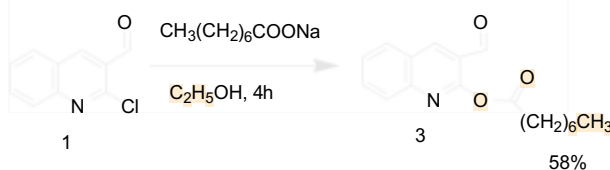
Перші спроби функціоналізації хіноліну **1** у положенні 2 здійснено нуклеофільним заміщення атома хлору на ізотіоціанатну групу. Так, дія калій роданіду на 2-хлоро-3-формілхінолін **1** в середовищі оцтової кислоти приводить до утворення хінолін-2-ізотіоціанату як перспективного синтону для одержання тіосечовин хінолінового ряду.

Схема 2.1



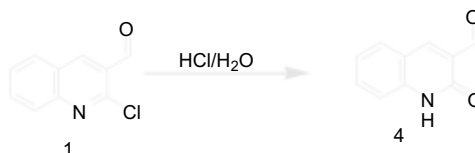
Якщо на 2-хлоро-3-формілхінолін подіяти натрій каприлатом, то з помірним виходом утворюється естер **3**, який є продуктом О-нуклеофільного заміщення положення 2 хіноліну.

Схема 2.2



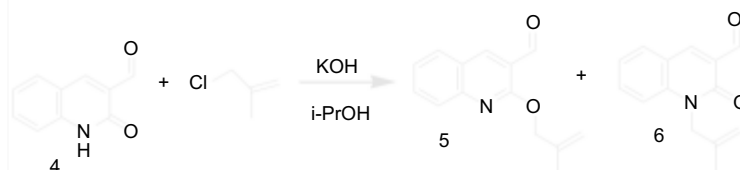
Для синтезу іншого O-заміщеного хінолінкарбальдегіду проведено кислотний гідроліз хлорохіноліну **1** дією 4М хлоридної кислоти, в результаті чого з високим виходом синтезовано відомий 3-форміл-хінолон-2 **4**.

Схема 2.3

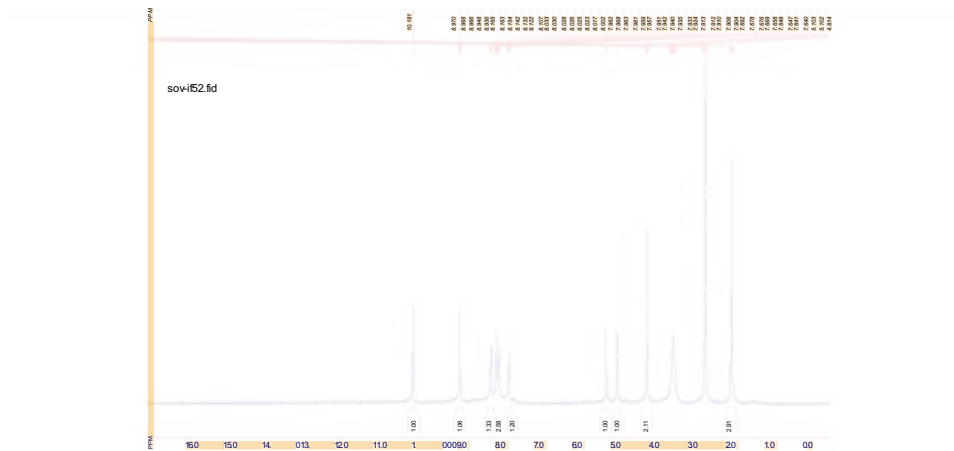


Такий хінолон може алкілуватися ненасиченими алкілгалогенідами як по атому нітрогену, так і по оксигену. Алкілювання хінолону **4** проводили дією металіхлориду в присутності основи. Встановлено, що при використанні як основи калій гідроксиду в ізопропанолі утворюється суміш 2-металілоксихінолін-3-карбальдегід **5** та 1-металіл-2-оксохінолін-3-карбальдегід **6** у співвідношенні 1:2.

Схема 2.4



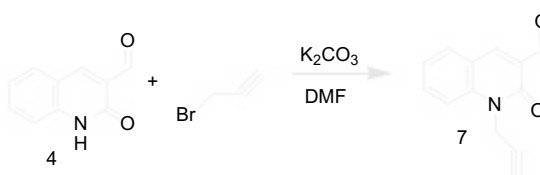
Слід зазначити, що N-металільне похідне хіноліну **6** випадало з реакційної суміші, O-металільне похідне **5** виділено з фільтрату. Це пояснюється їх різною розчинністю в ізопропанолі. Обидва металільні похідні перекристалізовано із ізопропанолу (2-металілоксихінолін-3-карбальдегід **5**) та диметилформаміду (1-металіл-2-оксохінолін-3-карбальдегід **6**). Будову доведено спектральними методами.

Рис.2.1. Спектр ПМР 2-металілоксихінолін-3-карбальдегіду **5**.

В спектрі ПМР хіноліну **5** проявляються сигнали металічного замісника при 1.83 м.ч. (CH₃), 4.04 м.ч. (OCH₂), 4.83 та 5.11 м.ч.(=CH₂), що разом з сигналами хінолінового кільця, альдегідної групи та низької температури топлення свідчить про утворення саме 2-металілоксихінолін-3-карбальдегіду **5**. Спектр 1-металіл-2-оксохінолін-3-карбальдегіду **6** відрізняється хімічним зсувом метиленової групи (зміщення на 0.3 м.ч в більш слабе поле), а значно вища температура топлення свідчить про утворення саме N-металільного похідного хіноліну.

При проведенні алкілювання хінолону **4** пропаргілбромідом в диметилформаміді з використанням як основи калій карбонату одержано 1-пропаргіл-2-оксохінолін-3-карбальдегіду **7** з мінорним вмістом O-ізомеру.

Схема. 2.5



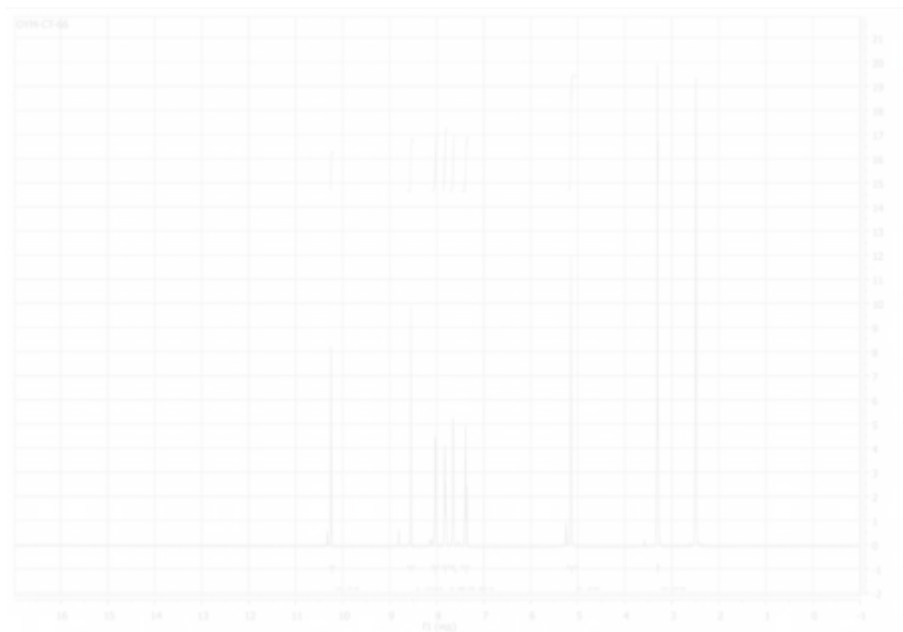


Рис.2.2. Спектр ПМР 1-пропаргілоксихінолін-3-карбальдегіду **7**

Ненасичені алкільні похідні хінолону **5-7** є зручними синтонами для дослідження реакції електрофільної циклізації.

З перспективою синтезу 2-тіозаміщених хінолінальдегідів проведено реакцію хіноліну **1** з тіосечовиною з подальшим розкладом лугом та підкисленням оцтовою кислотою. В результаті отримано 2-меркаптохінолін-3-карбальдегід **8**, який також піддали алкілюванню. Як алкілюючі агенти використовували аліл бромід, ізомерні бутенілгалогеніди (металіл хлорид та бут-2-еніл бромід) та бутініл бромід. На відміну від хінолону **4**, меркаптохінолін **8** алкілюється селективно по атому сульфуру з утворенням тіоестерів **9-11**. Слід зауважити, що алільний **9** та металільний **10** тіоестери хіноліну відомі [], натомість бутенільний **11** та бутінільний **12** синтезовані вперше.

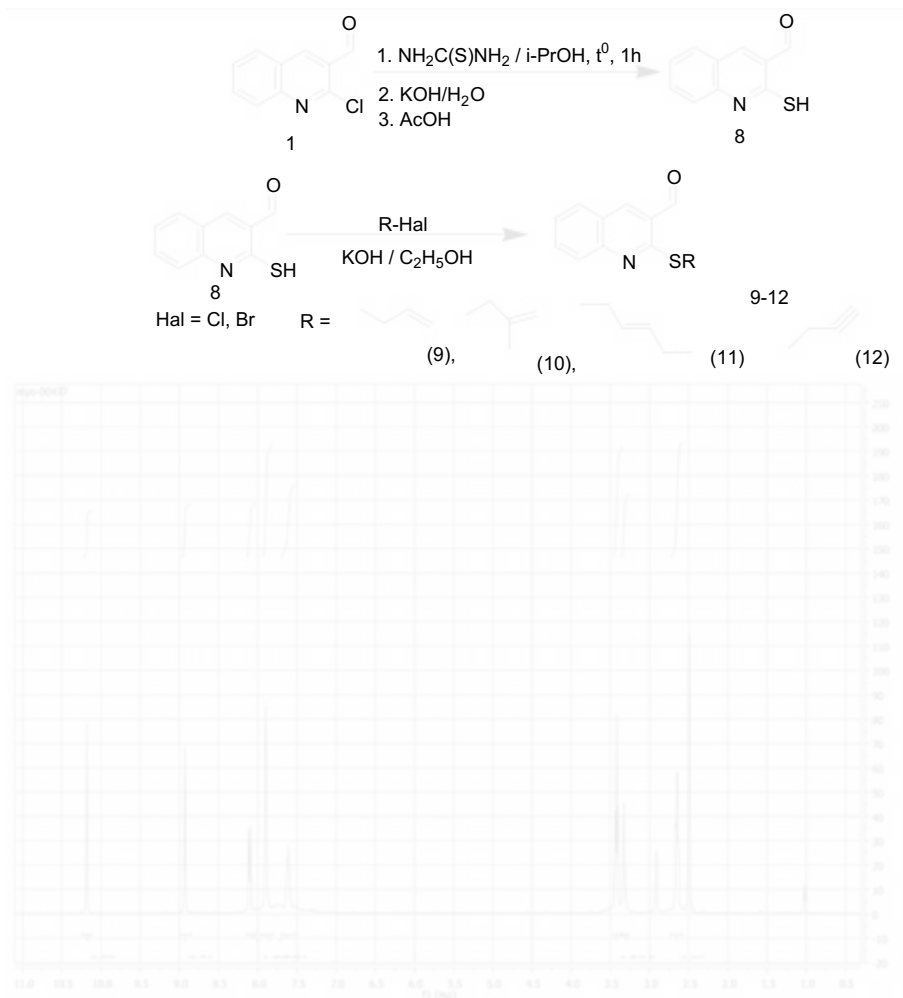


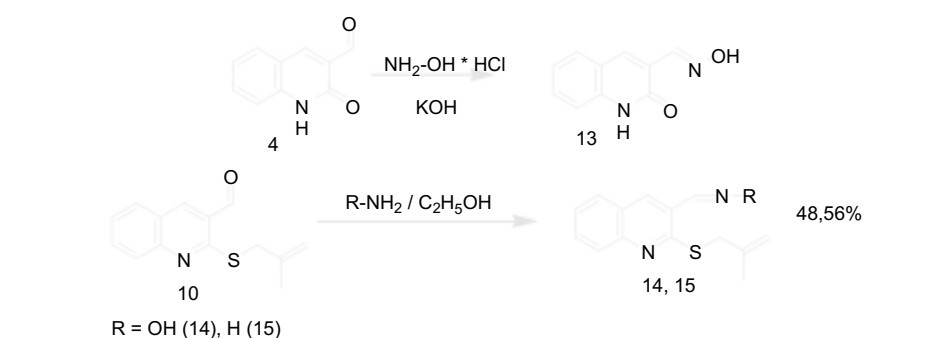
Рис.2.3. Спектр ПМР бутінільного тіоестеру 12.

Таким чином, вказана ефективність нуклеофільного заміщення хлору в хлорхіноліні 1, що приводить до утворення 2-O(S) заміщених хінолінів, перспективних для досліджень реакцій електрофільної гетероциклізації.

2.1.2. Синтез 3-функціоналізованих 2-R-хінолінів

Альдегідна група є хорошим реакційним центром для одержання імінів в реакціях конденсації з аміно-похідними. Для цих перетворень використані хінолон **4** та тіоетер **10**. Реакції проводили в середовищі етанолу з трикратним надлишком гідрохлориду гідроксиламіну в присутності калій гідроксиду чи розчину аміаку. В результаті отримано оксими **13**, **14** та імін **15**, що доведено спектрально..

Схема 2.7



В спектрах ПМР відсутні сигнали альдегідної групи, натомість наявні сигнали метинового протону та протону гідроксильної групи (**13**, **14**) чи імінного протону (**15**).

Синтезовані основи Шиффа є перспективними для дослідження реакцій комплексоутворення з солями двовалентних металів (**13**) та реакцій електрофільної гетероциклізації (**14,15**).

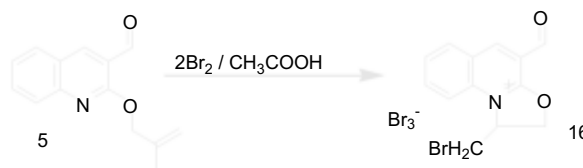
2.2. Електрофільна гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо-3-R-хінолінів

2.2.1. Галогеноциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо-3-R-хінолінів

З літературного огляду видно, що галогеноциклізація етерів та тіоетерів хінолін-3-карбальдегідів досліджувалася на термінальних та інтернальних алкенільних чи алкінільних похідних хінолінах [1-5]. Слід відмітити, що відомості про галоциклізацію N-алкенільних хінолін-3-карбальдегідів відсутні. Тому першим об'єктом для таких досліджень вибрано синтезовані ізомерні металільні похідні 2-оксохінолін-3-карбальдегіду **5**, **6**. Для проведення реакції бромовання

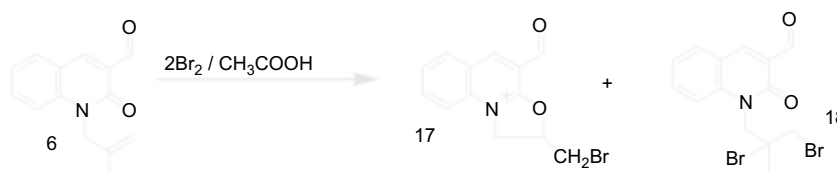
вибрано полярний розчинник оцтова кислота, а галоген додавали в двократному надлишку. Встановлено, що бромовання 2-металілоксихінолін-3-карбальдегіду **5** проходить м'яко і з високим виходом виділено бромометилкоксазолхіноліній трибромід **16**, що підтверджено спектральними даними та елементним аналізом.

Схема 2.8



Натомість, процес бромовання N-металілохінолона **6** відбувається неселективно. При дії двократного надлишку броду в оцтовій кислоті утворюється як продукт циклізації **17**, ізомерний **16**, так і продукт приєднання **18**. Згідно спектральних даних співвідношення оксазолхіноліній триброміду і 1-дибромопропілхінолону 1:0.4.

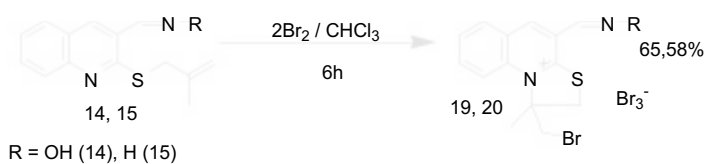
Схема 2.9



Металільний тіоаналог **5** вже досліджувався в реакціях бромовання []. Тому ми дослідили в таких реакціях 3-модифікований 2-металілтїохінолін, а саме попередньо синтезовані 2-металілтїохінолін-3-іміни **14**, **15**. Такі іміни цікаві для дослідження регіохімії реакцій електрофільної циклізації, бо мають декілька нуклеофільних центрів, а саме кратний зв'язок металільного замісника, ендочиклічний нітроген хіноліну та екзоциклічний нітроген імінної групи. В огляді літератури вказано, що 2-металілохінолін-3-карбальдегід **10** циклізується бромом з утворенням ангулярного тіазолохіноліній триброміду. У випадку 2-металілохінолін-3-імінів **14**, **15** можливе утворення як лінійної, так і ангулярної

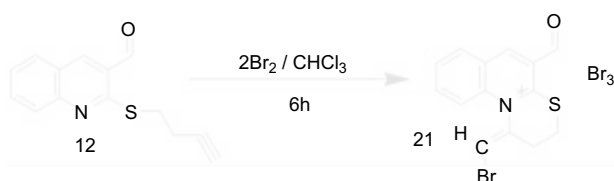
трициклічної системи. Нами встановлено, що при бромованні металільного хінолініміну **15** та хіноліноксиму **14** в хлороформі циклізація відбувається за участю ендоциклічного нітрогену хіноліну з утворенням нових ангулярних тіазолохіноліній трибромідів **19**, **20**. Це підтверджено спектрально (ЯМР¹H), де чітко видно сигнали протонів іміно-групи чи оксимної групи, що свідчить про незадіяність цих груп у циклізації. Характер прояву сигналів аліфатичних протонів корелює з аналогічними, як для описаних в літературі [1.2].

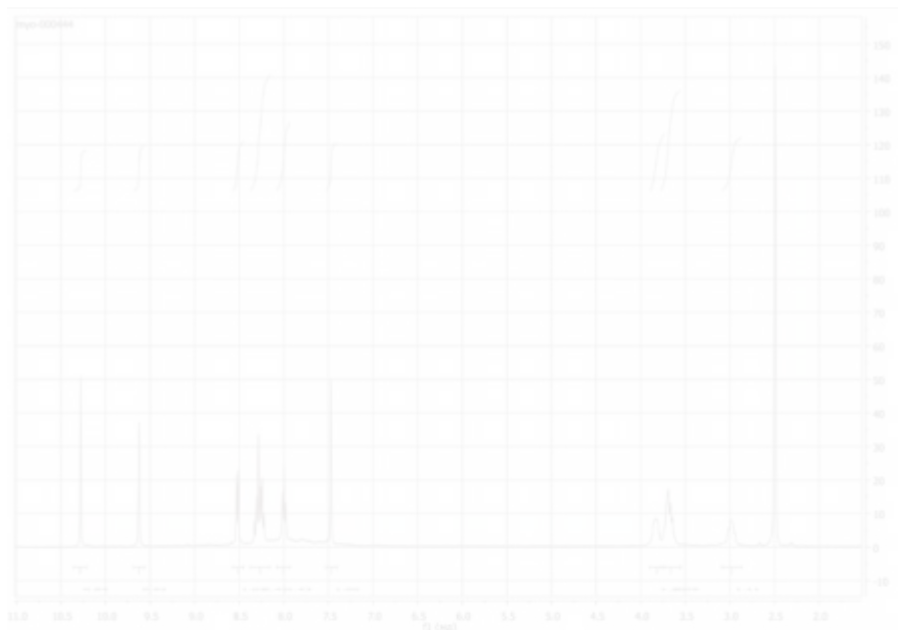
Схема 2.10



Галоциклізація пропаргільних етерів та тіоетерів хіноліну достанько добре досліджена. Подовження карбонового ланцюга в термінальному алкінільному заміснику може вплинути на регіохімію процесу галоциклізації. Для з'ясування впливу довжини алкінільного замісника на процес бромциклізації ми провели бромовання 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** в середовищі хлороформу. Встановлено, що в даних умовах відбувається регіоселективна бромциклізація з утворенням тіазінохіноліній триброміду **21** з екзоциклічною бромометіноюю групою у вигляді одного конфігураційного ізомеру. Аналіз літературних даних по хімічному зсуву галогенометінової протону (більше 7.2 м.ч.) при циклізації пропаргільних тіоетерів хіноліна, де досліджена конфігурація екзоциклічної галогенометінової групи, свідчить про імовірне утворення саме E-ізомеру (рис.2.4).

Схема 2.11



Рис. 2.4. Спектр ПМР триброміду тіазінохінолінію **21**.

Наступним кроком дослідження було з'ясування регіохімії галоциклізації бутінільного тіоестеру **12** під дією гібридного галогену, а саме броміду йоду, який був попередньо синтезований з бром та йоду в оцтовій кислоті. Реакцію 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** з еквівалентною кількістю бромідом йоду проводили в оцтовій кислоті. Виявлено, що при шестигодинному перемішуванні реагентів відбувається йодоциклізація з утворенням броміду тіазінохінолінію **22** з утворенням одного конфігураційного ізомеру, як і у випадку бромовання (рис.2.5).

Схема 2.12

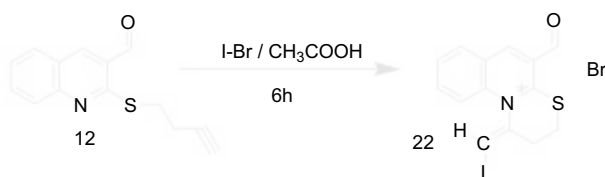


Рис. 2.5. Спектр ПМР броміду тіазинохінолінію **22**.

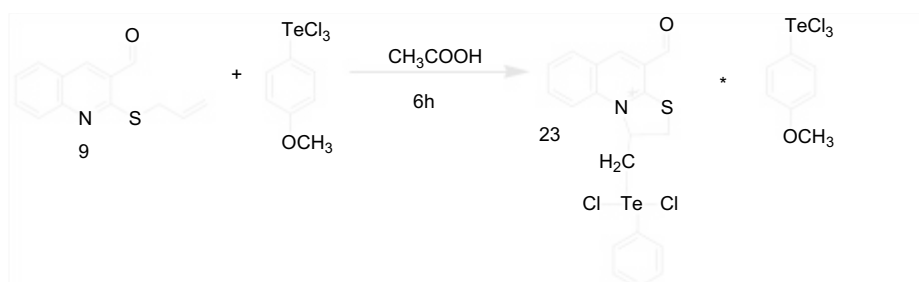
Таким чином, нами досліджена галогеноциклізація O,N,S-алкенільних(алкінільних) 3-функціоналізованих хінолінів, яка відбувається за участю ненасиченого алкенільного замісника та додаткового нуклеофільного центру – ендоциклічного нітрогену хіноліну чи екзоциклічного кисню.

2.2.2. Телуро-індукована циклізація 2-алкенілтіохінолін-3-карбальдегідів

Арилтелуртрихлориди в реакціях електрофільної циклізації алкенілгетероциклів анелюють гетероцикли фуранового, піранового чи тіазольного ряду. Такий електрофільний реагент на хіноліновій системі ще не досліджувався, тому проведено його реакція з 2-алілхінолін-3-карбальдегідом **9**. При реакції тіоестеру **9** з п-метоксифенілтелуртрихлоридом в середовищі оцтової кислоти виділено та ідентифіковано дигідротіазоло[3,2-а]хіноліній хлорид **23** у вигляді комплексу з п-метоксифенілтелуртрихлоридом. Спектральні дані підтверджують утворення хлориду **23**. Такі комплекси вже зустрічалися в

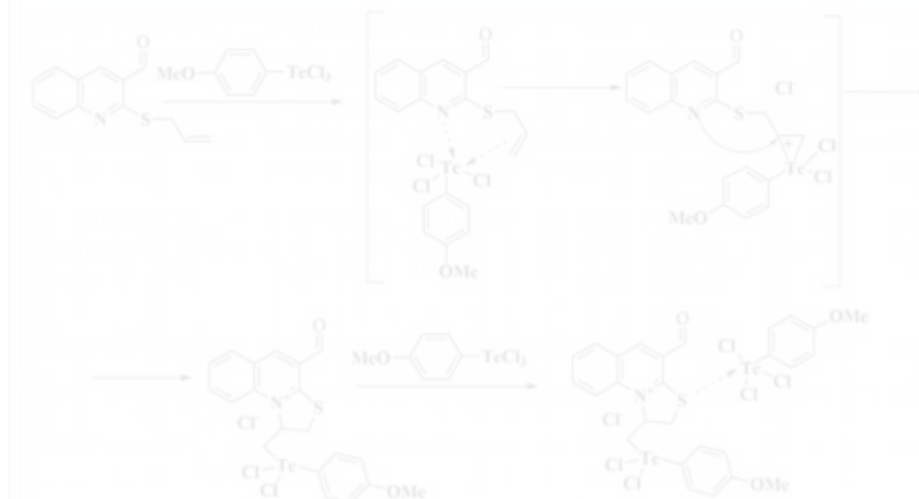
літературі [30]. Слід зауважити, що збільшення кількості П-метоксифенілтелуртрихлориду не змінює структуру і склад утвореного комплексу, але вихід зростає з 23 до 56 %.

Схема 2.13



Механізм реакції телуроіндукованої циклізації наведено на схемі, де вказано утворення проміжного телуронієвого катіона:

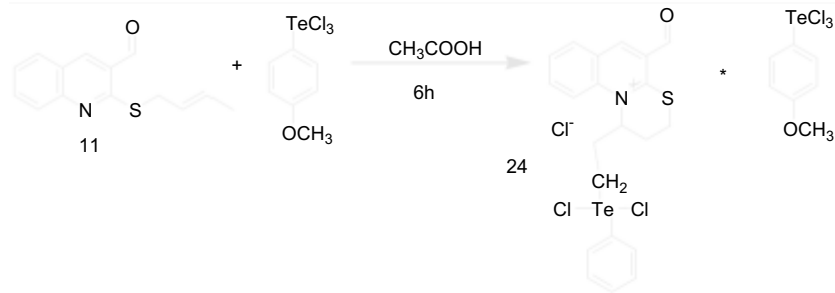
Схема 2.14



Якщо використовувати інтернальний алільний тіоестер **11** в таких реакціях, то змінюється регіохімія телуроіндукованої гетероциклізації. Так, при реакції 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **11** з П-метоксифенілтелуртрихлоридом в оцтовій кислоті відбувається анелювання тіазинового циклу з утворенням

тіазінохіноліній хлориду **24** у вигляді комплексу, як і випадку з телуроіндукованою циклізацією термінального алільного тіоестеру **9**.

Схема 2.15



Механізм реакції вказує також на утворення проміжного телуронієвого катіону:

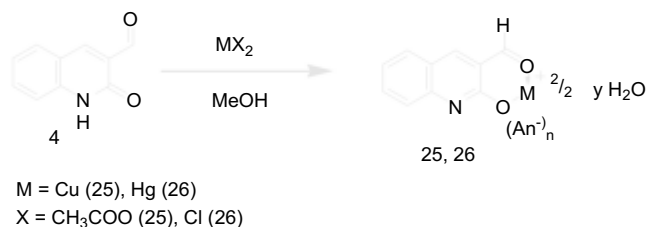
Схема 2.16

Враховуючи підтверджену високу антималярійну активність синтезованих на кафедрі арилтелуросаміщених тіазолотієнопіримідинів та тіазолохіназолінів [31], є всі передумови очікувати таку біоактивність і для арилтелурометил заміщених дигідротіазолохіноліній та дигідротіазінохіноліній хлоридів **23**, **24**.

2.3. Використання 2,3-функціоналізованих хінолінів

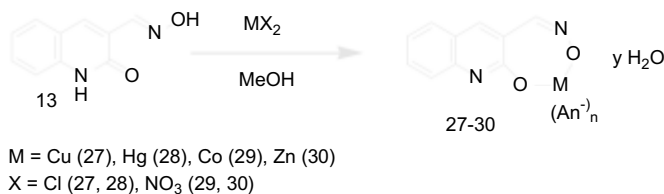
Хінолон **4** та оксим **13** є зручними субстратами для дослідження реакцій комплексоутворення з двовалентними металами. Спочатку ми дослідили реакції комплексоутворення хінолону **4**. Хінолон **4** може існувати у вигляді двох таутомерних форм (лактамної та лактимної), а також наявність кисню альдегідної групи як донора електронів робить його ефективним комплексоутворювачем. Реакції хінолону **4** з солями купруму (II), ртутію (II), кобальту (II), цинку (II) проводили в середовищі метанолу у співвідношенні 2:1. В результаті виділено відповідні комплекси **25, 26**, яким приписано імовірну будову.

Схема 2.17



При використанні оксиму **13** реакції комплексоутворення відбуваються швидше внаслідок існування двох кислотних центрів – лактимного протону та оксимного протону.

Схема 2.18



Виділені комплекси **25-30** ідентифікували за допомогою елементного аналізу, ПМР спектроскопії, атомно-абсорбційної спектроскопії. Слід зазначити, що в склад комплексів, в залежності від катіону металу, входять залишки аніонів (хлориду, нітрату чи ацетату), а також в якості лігандів молекули води. Так, комплекси купруму (II) містять шестикоординований метал. Натомість, при

використанні в таких реакція хлориду ртуті (II) виділено комплекси хінолону чи оксиму з двокоординованим ртуттю.

Синтезовані комплекси **25-30** потенційно можуть проявляти біологічну активність. Дане припущення мотивується літературними відомостями, де вказано, що комплекси купруму з 1,2,4-триазол-3-тіонами проявляють високу антимікробну активність [32].

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Bruker DPX-400 (400 МГц), в ДМСО- D_6 або CDCl_3 з внутрішнім стандартом ТМС.

Спектри ЯМР ^{13}C записано в розчинах ДМСО- D_6 або CDCl_3 , на спектрометрі “Varian Mercury – 400В” (100 МГц), з внутрішнім стандартом ТМС.

Температури топлення визначалися на столику Коффлера або на приладі Stuart SMP30.

Елементний аналіз проводили за допомогою приладу Elementar Vario MICRO cube analyser.

2-Хлорохінолін-3-карбальдегід 1. До 0.09 моль ДМФА при охолодженні прикачують 0.5 моль оксихлориду фосфору і додають 0.09 моль ацетаніліду. Реакційну суміш нагрівають при температурі 75°C протягом 16 годин. Кристалізують з етилацетату. Вихід 54%; $T_{\text{пл.}}$ 145°C .

2-Ізотіоціанатохінолін-3-карбальдегід 2. До 0.005 моль 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1** додають 0.005 моль роданіду калію в льодяній оцтовій кислоті. Отриману суміш нагрівають протягом 3 годин. Вміст колби після нагрівання виливають в 200 мл холодної води. Осад, що утворився відфільтровують та кристалізують з етилового спирту. Вихід 51%, $T_{\text{пл.}}$ $54-55^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 10,22 (1H; CHO), 8.67 (с, 1H), 8.16 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.94 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.65 (т, $J=5.6$ Гц, 1H).

3-Формілхінолін-2-каприлат 3. До 0.005 моль 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1** в 15 мл етанолу додають 0.005 моль водного розчину натрієвої солі каприлової кислоти. Отриману суміш перемішують протягом 4 годин. Осад, що утворився відфільтровують та кристалізують з етилового спирту. Вихід 61%, $T_{\text{пл.}}$ $78-79^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 10.21 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 8.17 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.99 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.86 (т, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.68 (т, $J=5.6$ Гц, 1H), 2.65 (м, 3H), 1.63 (м, 3H), 1.29 (м, 6H), 0.84 (м, 3H).

2-Оксохінолін-3-карбальдегід 4. До 0.015 моль 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду додають 40 мл 4М розчину хлорилної кислоти. Реакційну суміш нагрівають

протягом 2 годин. Осад, що утворився відфільтровують. Вихід 87%; $T_{пл}$ 270°C. 1H ЯМР (ДМСО), δ , м. ч.: τ 7.51 (1H; 6-CH), μ 7.81 (2H; 5,7-CH), δ 8.08 (1H; 8-CH), ϵ 8.30 (1H; 4-CH), ζ 10.70 (1H; CHO), η 13.83 (1H; NH).

2-Металілоксихінолін-3-карбальдегід 5 та 1-металіл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 6. До 0.006 моль 2-оксохінолін-3-карбальдегіду, розчиненого в 10 мл ізопропанола, додають 0.009 моль калій гідроксиду, розчиненого у 3 мл води. Суміш нагрівають до повного розчинення, охолоджують і додають 0.009 моль металілхлориду. Реакційну суміш перемішують 2 години. Осад сполуки 6 відфільтровують, а з фільтрату випарюють розчинник і випадає осад сполуки 5.

2-Металілоксихінолін-3-карбальдегід 5: Вихід 35%. $T_{пл}$ 85-87°C. 1H ЯМР (ДМСО), м.ч., δ : ϵ 1.83 (1H; CH_3), δ 4.04 (2H; OCH_2), ζ 4.83 (1H; $=CH_2$), η 5.11 (1H; $=CH_2$), τ 7.86 (1H; 6-CH), μ 7.94 (2H; 5,7-CH), δ 8.13 (1H; 5-CH), ϵ 8.94 (1H; 4-CH), ζ 10,19 (1H; CHO).

1-Металіл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 6: Вихід 47%. $T_{пл}$ 255-256°C. 1H NMR(ДМСО), м.ч., δ : ϵ 1.85 (1H; CH_3), δ 4.06 (2H; NCH_2), ζ 4.88 (1H; $=CH_2$), η 5.15 (1H; $=CH_2$), τ 7.88 (1H; 6-CH), μ 7.95 (2H; 5,7-CH), δ 8.15 (1H; 5-CH), ϵ 8.96 (1H; 4-CH), ζ 10,20 (1H; CHO).

1-Пропаргіл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 7. До 0.006 моль 2-оксохінолін-3-карбальдегіду, розчиненого в 10 мл диметилформаміду, додають 0.009 моль калій карбонату. До суспензії додають 0.009 моль пропаргіл броміду. Реакційну суміш перемішують 12 годин. Реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують. Вихід 55%. $T_{пл}$ 242-243°C. 1H NMR(ДМСО), м.ч., δ : ϵ 3.29 (1H; CH), ζ 5.19 (2H; NCH_2), τ 7.41 (1H; CH), μ 7.64 (1H; CH), δ 7.79 (1H; CH), δ 8.01 (1H; CH), ϵ 8.25 (1H; 4-CH), ζ 10,27 (1H; CHO).

2-Меркапто-3-формілхінолін 8. До 0.025 моль 3-форміл-2-хлорохіноліну додають 0.03 моль тіосечовини і 50 мл ізопропілового спирту. Реакційну суміш кип'ячать 1 годину і виливають в 3-х кратний об'єм водного розчину калій гідроксиду і фільтрують гарячий розчин. До фільтрата додають льодяну оцтову кислоту до слабокислої реакції (рН=5-6). Жовтий осад фільтрують і сушать на повітрі. Перекристалізують із ДМФА. Вихід 70.1%. $T_{топл}$ 260°C (ДМФА).

Спектр ЯМР ^1H , м. д. (J, Гц): т 7,15 (1H; 6-CH), т 7,55 (1H; 7-CH), д 8,00 (1H; 5-CH), д 8,25 (1H; 8-CH), с 8,35 (1H; 4-CH), с 10,75 (1H; CHO), с 13,65 (1H; SH).
Знайдено, %: N 7,41. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NOS}$. Обчислено, %: N 7,29.

Загальна методика синтезу тіоетерів 9-12

До розчину калій гідроксиду (0.012 моль) у воді (5 мл) додають розчин тіону **8** (0.01 моль) в етанолі чи ізопропанолі (20 мл). Реакційну суміш перемішують до розчинення і прикапують алкеніл(алкініл)галогенід (0.012 моль). Утворений осад фільтрують і кристалізують з етанолу чи ізопропанолу.

2-Алілілтіохінолін-3-карбальдегід 9. Вихід 78%; $T_{\text{пл}}$ 44-45°C (етанол). ^1H ЯМР (CDCl_3), м.ч., δ : д 4.11 (2H, SCH2), д 5.19 (1H, =CH₂), д 5.44 (1H, =CH₂), м 6.08 (1H, =CH), т 7.52 (1H, 6-H), м 7.85 (2H, 5,7-H), д 7,98 (1H, 8-H), с 8.49 (1H, 4-H), с 10.33 (1H, CHO). Знайдено, %: N, 6.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS}$. Вирахувано, %: N, 6.09.

2-Металілтіохінолін-3-карбальдегід 10. Вихід 61%; $T_{\text{пл}}$ 55-56°C (етанол). ^1H ЯМР (CDCl_3), м.ч., δ : с 1.90 (1H; CH₃), д 4.14 (2H; SCH2), с 4.75 (1H; =CH₂), с 5.16 (1H; =CH₂), т 7.78 (1H; 6-CH), м 7.84 (2H; 5,7-CH), д 8.18 (1H; 5-CH), с 8.85 (1H; 4-CH), с 10,22 (1H; CHO). Знайдено, %: N, 5.82. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}$. Вирахувано, %: N, 5.75.

2-Бут-2-енілтіохінолін-3-карбальдегід 11. Вихід 79%, $T_{\text{пл}}$ 98-99 °C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.74 (м, 1H), 5.53 (м, 1H), 3.75 (д, J = 6.0 Гц, 2H), 1.60 (д, J = 5.6 Гц, 3H). Вирахувано, % :N, 5.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}$ Знайдено, %: N, 5.57.

2-Бут-1-енілтіохінолін-3-карбальдегід 12. Вихід 55%, $T_{\text{пл}}$ 121-122 °C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.41 (д, 1H), 3.23 (с, 1H), 2.65 (д, , 2H).

Загальна методика синтезу імінів 13-15

До 0.005 моль хінолінкарбальдегіду **4** або **10** в 15 мл етанолу додають 0.005 моль спиртового розчину аміну (аміак чи гідроксиламін з еквівалентною кількістю луку). Отриману суміш нагрівають протягом 3 годин. Осад, що утворився відфільтровують та кристалізують з етилового спирту.

2-Оксохінолін-3-карбальдегід оксим 13. Вихід 56%, $T_{пл}$. 239-240 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11.32 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.32 (д, 1H), 7.96 (д, 1H), 7.79 (д, 1H), 7.65 (т, 1H), 7.45 (т, 1H).

2-(Металітгіо)хінолін-3-карбальдегіду оксим 14. Вихід 56%, $T_{пл}$. 125-126 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11.76 (с, 1H), 9.06 (с, 1H), 8.35 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J=2.5$ Гц 1H), 7.84 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.70 (т, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J=6.0$ Гц, 1H), 5.09 (с, 1H), 4.84 (с, 1H), 4.01 (с, 2H), 1.78 (с, 3H).

2-(Металітгіо)хінолін-3-іл)метанімін 15. Вихід 48%, $T_{пл}$. 108-109 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 10.16 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.35 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J=2.5$ Гц 1H), 7.84 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.70 (т, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J=6.0$ Гц, 1H), 5.09 (с, 1H), 4.84 (с, 1H), 4.01 (с, 2H), 1.78 (с, 3H).

Трибромід 1-бромометил-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]оксазол[3,2-а]хінолінію 16. До 0.01 моль етеру **5**, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, при перемішуванні прикапають розчин бромиду (0.02 моль) в оцтовій кислоті. Через 5 год осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою. Вихід 82%. $T_{пл}$. 198-199°C. 1H NMR: δ , м. ч. (J , Гц): с 2.38 (3H), д 3.89 (2H), д 4.21 (1H), д 4.55 (1H), т 7.97 (1H), д 8.18 (1H), т 8.52 (1H), д 8.68 (1H), с 9.68 (1H), с 10.22(1H).

Суміш трибромиду 2-бромометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]оксазол[3,2-а]хінолінію 17 та 1-(2,3-дибромпропіл)-2-оксохінолін-3-карбальдегіду 18. До 0.01 моль хінолону **6**, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, при перемішуванні прикапають розчин бромиду (0.02 моль) в оцтовій кислоті. Через 5 год осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою. Вихід 56%. $T_{пл}$. 181-182°C. Вихід 82%. $T_{пл}$. 198-199°C. 1H NMR: δ , м. ч. (J , Гц): с 2.39 (3H), м 3.88 (2H), м 4.20 (1H), д 4.59 (1H), т 7.96 (1H), д 8.28 (1H), т 8.42 (1H), д 8.69 (1H), с 9.59 (1H), с 10.18(1H).

Загальна методика бромовання 2-металітгіохінолін-3-імінів 19, 20

До 0.005 моль 2-металітхінолін-3-іміну **14** або **15** в 15 мл хлороформу додають 0.01 моль розчину бром у в 10 мл хлороформа . Отриману суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Осад, що утворився відфільтровують.

1-Бромометил-4-((гідроксиіміно)метил)-1-метил-1,2-дигідротіазоло[3,2-а]хінолін-10-ій трибромід 19. Вихід 59%, $T_{пл}$. 182-183 °С. 1H ЯМР (DMSO-d6): δ 12.36 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.35 (д, J= 3.6 Гц, 1H), 7.92 (д, J= 2.5 Гц 1H), 7.84 (д, J= 6.0 Гц, 1H), 7.70 (т, J= 6.0 Гц, 1H), 7.48 (т, J= 6.0 Гц, 1H), 4.80 (д, J= 6.0 Гц, 1H), 4.39 (д, J= 6.0 Гц, 1H), 3.99 (д, J= 6.0 Гц, 1H), 3.85 (д, J= 6.0 Гц, 1H), 2.32 (с, 3H).

1-Бромометил-4-(імінометил)-1-метил-1,2-дигідротіазоло[3,2-а]хінолін-10-ій трибромід 20. Вихід 59%, $T_{пл}$. 182-183 °С. 1H ЯМР (DMSO-d6): δ 10.12 (с, 1H), 8.85 (с, 1H), 8.25 (д, 1H), 7.96 (д, 1H), 7.82 (д, 1H), 7.71 (т, 1H), 7.49 (т 1H), 4.81 (д, 1H), 4.38 (д, 1H), 4.00 (д 1H), 3.81 (д, 1H), 2.35 (с, 3H).

Трибромід 1-бромометиліден-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хінолінію 21. До 0.01 моль тіоетеру **12**, розчиненого в 15 мл хлороформу, при перемішуванні прикапують розчин бром у (0.02 моль) в хлороформі. Через 5 год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом. Вихід 56%. $T_{пл}$. 169-170°C. 1H NMR: δ , м. ч. (J, Гц): м 2.98 (2H), м 3.67 (1H), м 3.83 (1H), с 7.47 (1H), т 7.99 (1H), м 8.29 (2H), д 8.53 (1H), с 9.62 (1H), с 10.28(1H).

Бромід 1-йодометиліден-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хінолінію 21. До 0.01 моль тіоетеру **12**, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, при перемішуванні прикапують розчин броміду йоду (0.01 моль) в оцтовій кислоті. Через 5 год осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою. Вихід 79%. $T_{пл}$. 165-167°C. 1H NMR: δ , м. ч. (J, Гц): м 3.01 (1H), м 3.72 (3H), с 7.56 (1H), т 7.99 (1H), м 8.22 (2H), д 8.51 (1H), с 9.55 (1H), с 10.26 (1H).

Загальна методика синтезу комплексів **23, 24**

Метод А. До розчину 0,005 моль тіоетеру **9** або **11** в 15 мл оцтової кислоти прикапували розчин 0,005 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду в 15 мл оцтової кислоти. Суміш перемішували 8 годин. Осад, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Метод Б. До розчину 0,005 моль тіоетеру **9** або **11** в 15 мл оцтової кислоти прикапували розчин 0.01 моль п-метоксифенілтелуртрихлориду в 20 мл оцтової кислоти. Суміш перемішували 8 годин. Осад, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

1-((дихлоро(4-метоксифеніл)-теланіл)метил)-4-форміл-1,2-дигідротіазоло[3,2-а]хінолін-10-ію з п-метоксифенілтелуртрихлоридом 23.

Вихід (А 23%) та (Б 56%), $T_{пл}$. 129-130 °С. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.26 (с, 1H), 9.71 (с, 1H), 8.54 (д, J= 8.0 Гц, 1H), 8.31 (д, J= 8.0 Гц, 2H), 8.27 (м, 2H), 7.98 (д, J= 8.0 Гц, 2H), 7.11 (д, J= 8.0 Гц, 2H), 7.02 (д, J= 8.0 Гц, 2H), 6.73 (м, 1H), 4.06 (дд, J= 6.8 Гц, 2H 1H), 3.98 (д, J= 10.0 Гц, 1H), 3.92 (т, J= 9.6 Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.51 (д, J= 9.6 Гц, 1H). Вираховано, %: С, 35.58; Н, 2.76; N, 1.54; S, 3.52. $C_{27}H_{25}Cl_6NO_3STe_2$. Знайдено, %: С, 35.49; Н, 2.68; N, 1.47; S, 3.43.

Комплекс хлориду 2-(дихлоро(4-метоксифеніл)-теланіл)-1-метил-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолін-11-ію 4

Вихід (А 30%) та (Б 68%), $T_{пл}$. 133-135 °С. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.31 (с, 1H), 9.79 (с, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.48 (д, 1H), 8.38 (т, 1H), 8.29 (д, 2H), 8.01 (т, 1H), 7.78 (д, 2H), 7.07 (д, 2H), 7.00 (д, 2H), 6.92 (д, 1H), 4.34 (дд, 1H), 4.24 (дд, 1H), 4.11 (д, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 1.79 (д, 3H). Вираховано, %: С, 36.34; Н, 2.94; N, 1.51; S, 3.46. $C_{28}H_{27}Cl_6NO_3STe_2$. Знайдено, %: С, 36.21; Н, 2.78; N, 1.45; S, 3.30.

Загальна методика синтезу комплексів 25, 26

До 0,0018 моль 2-оксохінолін-3-карбальдегіду **4** розчиненого в ДМФА додають 0,0018 моль калій гідроксиду розчиненого у воді. Суміш нагрівають до розчинення і додають 0,0009 моль відповідної солі. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 годин. Осад, що утворився відфільтровують. Комплекс 2-оксохінолін-3-карбальдегіду з купрум (II) ацетатом **25**: Вихід: 57% $T_{пл}$. 275-278°C.

Комплекс 2-оксохінолін-3-карбальдегіду з меркурій (II) хлоридом 26:

Вихід: 50% $T_{пл}$. 340°C.

Атомно-адсорбційною спектроскопією доведено наявність металів в даних комплексах.

Загальна методика синтезу комплексів 27-30

До 0,00082 моль 2-оксохінолін-3-оксиму **13**, розчиненого в гарячому розчині метанолу, додають 0,00082 моль відповідної солі розчиненої в метанолі. Реакційну суміш нагрівають протягом 3 годин. Осад, що утворився відфільтровують.

Комплекс 2-оксохінолін-3-оксиму з купрум (II) хлоридом 27: Вихід: 83% Тпл. 220°C.

Комплекс 2-оксохінолін-3-оксиму з меркурій (II) хлоридом 28: Вихід: 69% Тпл. 300°C.

Комплекс 2-оксохінолін-3-оксиму з цинк (II) нітратом 29: Вихід: 75% Тпл. 320°C.

Комплекс 2-оксохінолін-3-оксиму з кобальт (II) нітратом 30: Вихід: 78% Тпл. 335°C.

Атомно-адсорбційною спектроскопією доведено наявність металів в даних комплексах

ВИСНОВКИ

У дипломній роботі магістра встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 2-S(O,N)- алкенільних та алкінільних 3-функціоналізованих

хінолінів під дією галогенів і арилтелуртрихлориду, розроблені методи синтезу тіа(окса)азольних циклів, анельованих до хіноліну.

1. Встановлено, що алкілування 2-меркаптохінолін-3-карбальдегіду відбувається регіоселективно. Натомість, алкілування 2-оксохінолін-3-карбальдегіду залежить від умов проведення реакції, що приводить до утворення одного чи суміші ізомерів.

2. Проведено модифікацію 2-металітїохінолін-3-карбальдегіду за положенням 3 хіноліну з метою синтезу нових субстратів для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації.

3. Виявлено, що бромовання ізомерних алкенільних похідних 2-оксохінолін-3-карбальдегіду відбувається з утворенням ізомерних оксазолохіноліній трибромідів.

4. Досліджена регіоселективність бромовання 2-металілхінолін-3-імінів. Встановлено, що циклізація відбувається за участю ендочиклічного нітрогена хіноліну.

5. Знайдено, що галоциклізація 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду відбувається з анельованням тіазинового циклу з екзоциклічною галогенометіною групою незалежно від природи галогенідного електрофільного агнету.

6. Вперше синтезовано комплекси телуровмісних дигідротіазоло(тіазино)[3,2-а]хіноліній хлоридів як перспективних речовин для боротьби з новими інфекційними хворобами.

7. Здійснена спроба використання 2,3-функціоналізованих хінолінів як лігандів для комплексоутворення з двовалентними металами.

21	http://ctj.isuct.ru/files/2007/v50_n08_2007_full.pdf		0.36%
22	http://eprints.cdu.edu.ua/4310/1/dis.pdf	22 джерела	0.34%
23	http://dspace.univer.kharkov.ua/bitstream/123456789/14632/3/dis_Korol.pdf		0.34%
24	https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/32265/1/220620-499148-1-SM.pdf	10 джерел	0.34%
25	http://www.ios.uran.ru/files/aref/aref_01_pryadeina.pdf		0.32%
26	http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/28789/1/978%e2%80%935%e2%80%9303090-97-6_2014.pdf	6 джерел	0.31%
27	https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/4651/2/2018%20-%20Carolina%20Passos%20Cunha.pdf	15 джерел	0.31%
28	https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/17026	33 джерела	0.3%
29	http://visnyk-khim.uzhnu.edu.ua/article/view/235758		0.28%
30	http://www.freepatentsonline.com/6713645.html	21 джерело	0.26%
31	http://www.freepatent.ru/patents/2356901		0.26%
32	https://edrid.ru/rid/217.015.c98e.html		0.25%
33	http://repository.kpi.kharkov.ua/bitstream/KhPI-Press/50877/2/dysertatsiia_2021_Nenastina_Elektrolitychni_splavy.pdf		0.25%
34	https://ijpsr.com/?action=download_pdf&postid=22169	10 джерел	0.25%
35	https://www.scilit.net/container-group-articles?q=container_group_id%3A99134	3 джерела	0.23%
36	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1261020.pdf		0.22%
37	https://tailieu.vn/doc/de-thi-hoc-sinh-gioi-mon-toan-lop-12-nam-2012-2013-so-gd-dt-can-tho-1908144.html		0.18%
38	https://www.everycrsreport.com/files/2020-12-21_R43419_61a066e4bbc89a2fa4e70dd59990fab222d09958.html	12 джерел	0.17%
39	https://uzhnu.edu.ua/uk/cat/deps-pndi_him_eco/science	4 джерела	0.17%
40	https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/18766	12 джерел	0.16%
41	http://elartu.tntu.edu.ua/handle/123456789/20442	11 джерел	0.13%
42	https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/25070/1/%d0%9f%d0%9d%d0%a1%d0%9a-2019-%d1%81%d1%82-19	4 джерела	0.13%

43	http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/download/6867/4420	5 джерел	0.12%
44	https://patents.justia.com/patent/7067703	2 джерела	0.12%
45	https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/19365/19365%20_dielalalc.pdf?sequence=1	7 джерел	0.12%
46	http://lrd.yahooapis.com/_ylc=X3oDMTVnc3ZtN2ExBF9TAzlwMjMxNTI3MDIEYXBwaWQDTHJlZmRUTFYzNEdRVjYwVDFR	10 джерел	0.12%
47	https://www.uzhnu.edu.ua/uk/news/64.htm	9 джерел	0.12%
48	https://www.freepatentsonline.com/5567671.html	5 джерел	0.12%
49	http://referatu.net.ua/newreferats/7569/181545		0.1%
50	https://uapatents.com/3-88756-sposib-oderzhannya-n-4-diforometoksifenil-n-122-trimetilpropil-n-cianoguanidinu-fl	3 джерела	0.1%
51	http://dspace.univer.kharkov.ua/bitstream/123456789/15889/14/dis.pdf	4 джерела	0.1%
52	https://uapatents.com/4-80820-2-amino-4-metil-9-34-metilendioksifenil-7-okso-3-ciano-6789-tetragidropirido3245tieh	8 джерел	0.1%
53	https://www.allindianpatents.com/patents/223135	3 джерела	0.1%
54	https://findpatent.ru/patent/254/2547441.html	2 джерела	0.1%
55	https://edrid.ru/rid/217.015.8540.html		0.1%
56	https://jarch.donnu.edu.ua/article/download/8680/8679		0.1%