

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ  
Кафедра органічної хімії**

Дипломна робота магістра

**ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ ДОВГОЛАНЦЮГОВИХ АЛКІЛЕНАСИЧЕНИХ  
ПОХІДНИХ 2-ТІОХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДУ**

Виконала:  
студент II курсу спеціальності  
102 Хімія  
Дудла Андріана Василівна

Керівник:  
д.х.н., доцент Онисько М.Ю.

Рецензент:  
к.х.н., доцент Галла-Бобик С.В.

Ужгород - 2024

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	3
Вступ	4
Розділ 1. Літературний огляд	7
1.1. Гетероциклізація S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів	7
1.1.1. Галоциклізація 2-S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів	7
1.1.2. Халькогеніндукована гетероциклізація 2-S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів	8
1.2. Гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) хінолінів	10
1.2.1. Гетероциклізація S-алкенілтіозаміщених хінолінів	10
1.2.2. Гетероциклізація алкенільних етерів хіноліну	13
1.2.3. Гетероциклізація S,N,O-пропаргільних похідних хіноліну	14
1.2.4. Гетероциклізація N-алкенільних похідних хіноліну	15
Розділ 2. Обговорення результатів	22
2.1. Синтез 2-тіоксо(оксо)хінолін-3-карбальдегіду та його алкілненасичених похідних	22
2.2. Електрофільна галогеногетероциклізація 2-алкенілтіо-хінолін-3-карбальдегідів	28
2.3. Електрофільна галогеногетероциклізація 2-алкінілтіо-хінолін-3-карбальдегідів	32
Розділ 3. Експериментальна частина	37
Висновки	44
Резюме	45
Список використаних джерел	46

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Hal	Галоген
DMCO (DMSO)	Диметилсульфоксид
DMFA (DMF)	Диметилформамід
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
Tпл	Температура плавлення
Tкип	Температура кипіння
R	Радикал
Me	Метил
Et	Етил
Bu	n-бутил
Ac	Ацетил
TMS	Тетраметилсилан
м.ч.	Мільйонні частки
$\delta$	Хімічний зсув
C	Синглет
D	Дублет
T	Триплет
M	Мультиплет
Спектр ЯМР $^1\text{H}$	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах $^1\text{H}$
Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах $^{13}\text{C}$

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Конденсовані функціональні хіноліни проявляють різну біологічну активність, використовуються як антиковідні лікарські засоби. Введення додаткового азагетероциклу до хінолін-3-карбальдегіду розширює пошук біоактивних сполук. Метод електрофільної гетероциклізації термінальних алкілненасичених тіо(оксо)похідних хіноліну під дією галогеновмісних електрофільних реагентів можна використати для синтезу трициклічних конденсованих гетероциклів на основі хіноліну. Тому такі дослідження є актуальними.

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

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є з'ясування закономірностей галогеногетероциклізації 2-S-алкенільних(алкінільних) 3-функціоналізованих хінолінів під дією галогенів, розробка методів синтезу тіазинових(іазепінових) циклів, анельованих до хіноліну.

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

1) синтезувати модельні довголанцюгові алкенільні та алкінільні похідні хінолін-3-карбальдегіду;

2) дослідити перебіг реакції електрофільної гетероциклізації 2-бутеніл-(пентеніл-, бутеніл-, пентеніл-)тіохінолін-3-карбальдегідів під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, йод, бромід та хлорид йоду) та халькогенгалогенідів;

3) визначити регіоселективність анельювання нового циклу в залежності від природи субстрату (кратності зв'язку ненасиченого замісника та його довжини), природи електрофільного агента (молекулярний чи гібридний галоген) та

розробити препаративні методи одержання нових поліциклічних систем на основі хіноліну.

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

*Предмет дослідження:* термінальні 2-S-алкенільні та алкінільні похідні хінолін-3-карбальдегіду та його азино(азепіно)анельовані похідні.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 2-S-алкенільних(алкінільних) хінолінкарбальдегідів під дією галогенів, розроблені методи синтезу тіазинових та тіазепінових циклів, анельованих до хіноліну.

Знайдено, що регіоселективність алкілування 2-оксо- та 2-тіоксохінолін-3-карбальдегіду відрізняється і залежить від природи функціональної групи в положенні 2 хіноліну та умов проведення реакції. На відміну від 2-тіоксохінолін-3-карбальдегіду алкілування хінолонів є нерегіоселективний процес.

Встановлено, що при галогенуванні 2-S-алкенільних(алкінільних) хінолінкарбальдегідів розмір циклу, що анелюється до хіноліну залежить від довжини термінального алкілненасиченого замісника. У випадку галоциклізації бутенільних та бутінільних тіоетерів утворюються галогеніди тіазинохінолінію, а у випадку пентенільних та пентінільних тіоетерів – тіазепінохіноліній галогеніди.

Доведено, що вид аніону тіазино(тіазепіно)хінолінію залежить від природи електрофільного реагенту. Так, при галогенуванні молекулярними галогенами (бром, йод) утворюються тригалогеніди. Натомість, при галогеноциклізації гібридними галогенами (хлорид та бромід йоду) виділено хлорид та бромід відповідно.

З'ясовано, що галоциклізація 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегідів проходить як регіо-, так і стереоселективно з анелюванням тіазинового циклу до хіноліну з утворенням одного конфігураційного ізомеру – *E*-ізомеру, що доведено експериментами ядерного ефекту Оверхаузера.

**Практичне значення.** На основі реакції електрофільної галогеногетероциклізації розроблено препаративні методи синтезу нових азино(азепіно)анельованих хінолін-3-карбальдегідів ангулярної будови.

**Апробація роботи.** За матеріалами роботи опублікована 1 тези доповідей українських конференцій: Дудла А.В., Сабо Т.Ш., Онисько М.Ю. Галогеноциклізація термінальних 2-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів. Програма і тези доповідей підсумкової студентської наукової конференції ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Секція хімічних наук і екології., Ужгород, 10 травня 2024р., С.40.

**Структура і обсяг роботи.** Дипломна робота магістра складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (39 найменувань), містить 13 рисунків. У першому розділі узагальнено літературні дані по реакціям електрофільної циклізації ненасичених похідних хіноліну. Результати власних досліджень викладені у другому розділі, який присвячений електрофільній гетероциклізації 2-S-бутенільних (пентенільних, бутінільних, пентінільних) хінолін-3-карбальдегідів під дією молекулярних та гібридних галогенів. 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

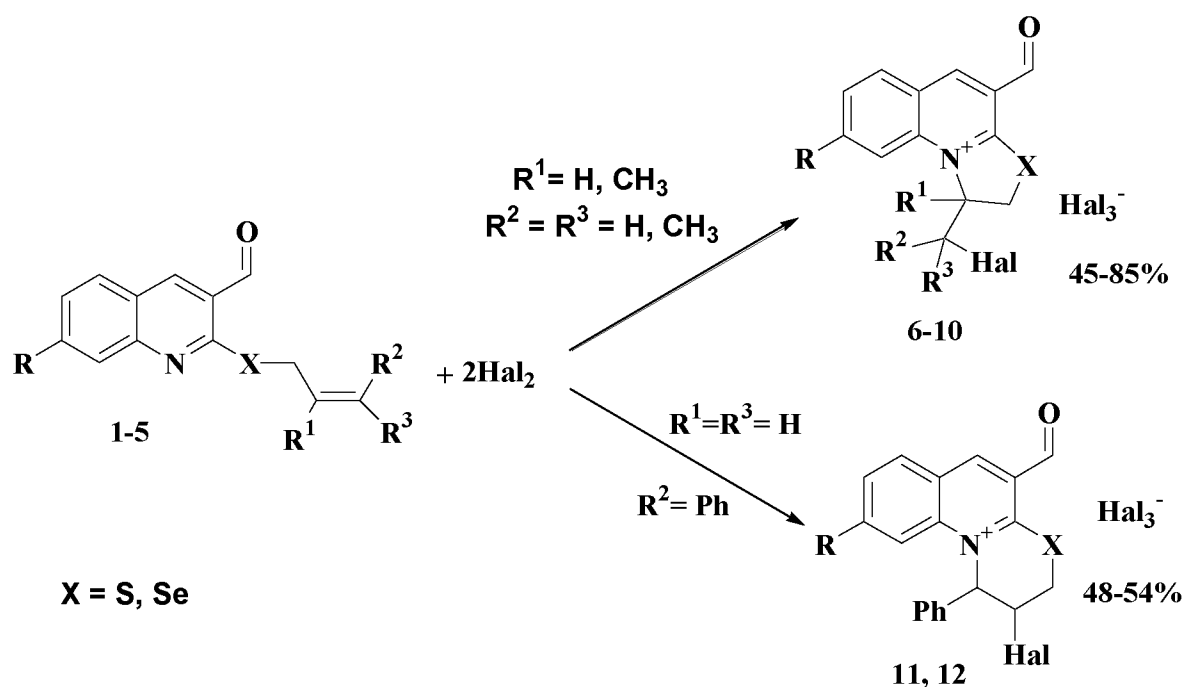
Функціонально заміщені азаконденсовані хіноліни є біологічно активними сполуками. Саме тому огляд літератури присвячений методам синтезу азаконденсованих хінолінів, які одержані електрофільною внутрішньомолекулярною гетероциклізацією.

#### 1.1. Гетероциклізація S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів

##### 1.1.1. Галоциклізація 2-S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів

Бром та йод найбільш часто використовують як електрофільні реагенти при гетероциклізації. На напрямок циклізації можуть впливати полярність розчинника, що відображається на структурі та виходах продуктів реакції. Так, галогеногетероциклізація інтернальних та термінальних тіо(селено)етерів **1-5** приводить до анелювання тіазольного чи селеназольного циклів **6-10**, а цинамільного – до конденсації тіа(селен)азинового циклів **11, 12** до остову хіноліну [1-4].

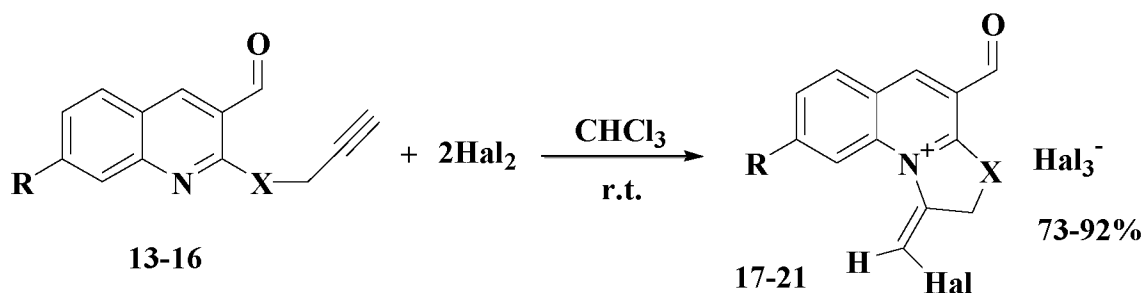
Схема 1.1



$\text{Hal} = \text{Br, I}; X = \text{S, Se}; R = \text{H, CH}_3; R^1 = \text{H, CH}_3; R^2 = \text{H, CH}_3; R^3 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5.$

Натомість, галогенотетрагалогенізація пропінільних тіо- чи селеноетерів **13-16** відбувається не тільки регіо-, але й стереоселективно, що приводить до утворення з високими виходами тіазоло(селеназоло)хініоліній галогенідів **17-21** *E*-конфігурації [1].

Схема 1.2



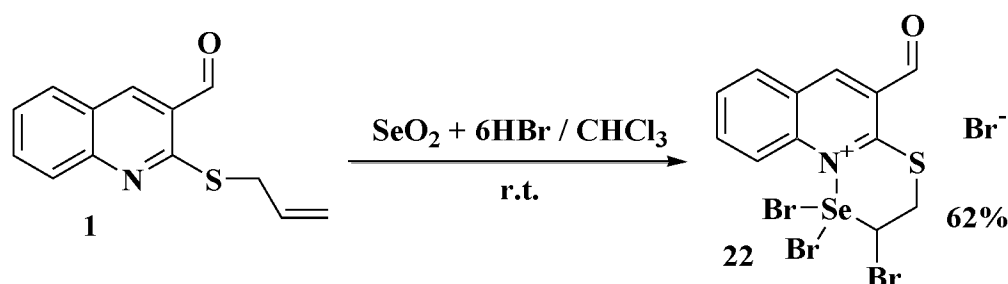
Hal = Br, I; X = S, Se; R = H, CH<sub>3</sub>;

Відмітимо, що полярність розчинника впливає тільки виходи продуктів, але не на регіо- та стереохімію процесу.

### 1.1.2. Халькогеніндукована гетероциклізація 2-S(Se)-алкеніл(алкініл)тіохінолін-3-карбальдегідів

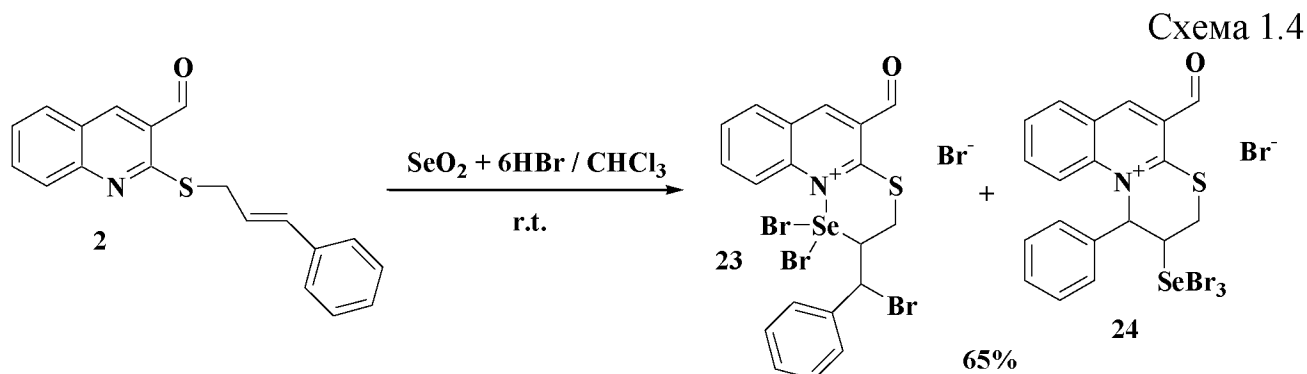
Халькогентетрагалогеніди також зарекомендували себе як ефективні електрофільні реагенти в реакціях з алкенільними та алкінільними тіоетерами хінолінальдегіду. Однак, регіохімія процесу залежить від природи алкілненасиченого замісника. При реакції 2-алілтіохінолінкарбальдегіду **1** із селентетрабромідом (діоксид селену у надлишку бромоводневої кислоти) у хлороформі за кімнатної температури виділено тіаселеназінохіноліній бромід **22** [5].

Схема 1.3

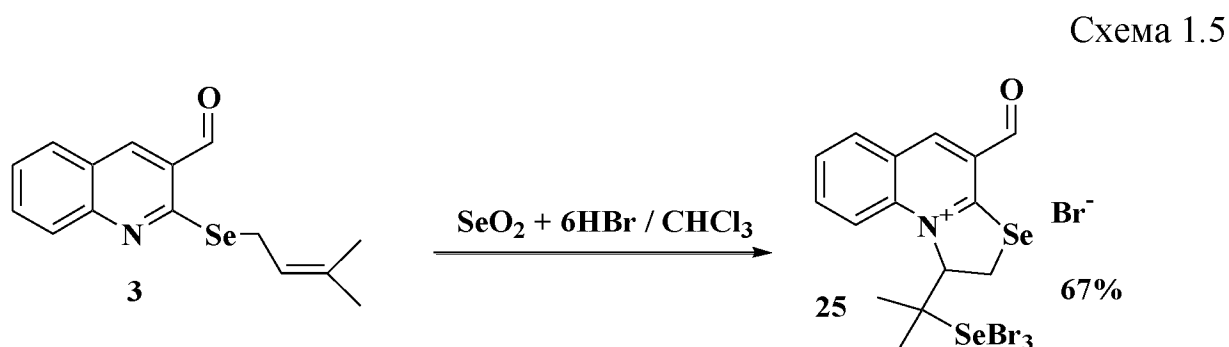


При використанні інтернального алільного тіоетеру **2** (2-цинамілтіохінолінкарбальдегід) у реакції з селентетрабромідом утворюється

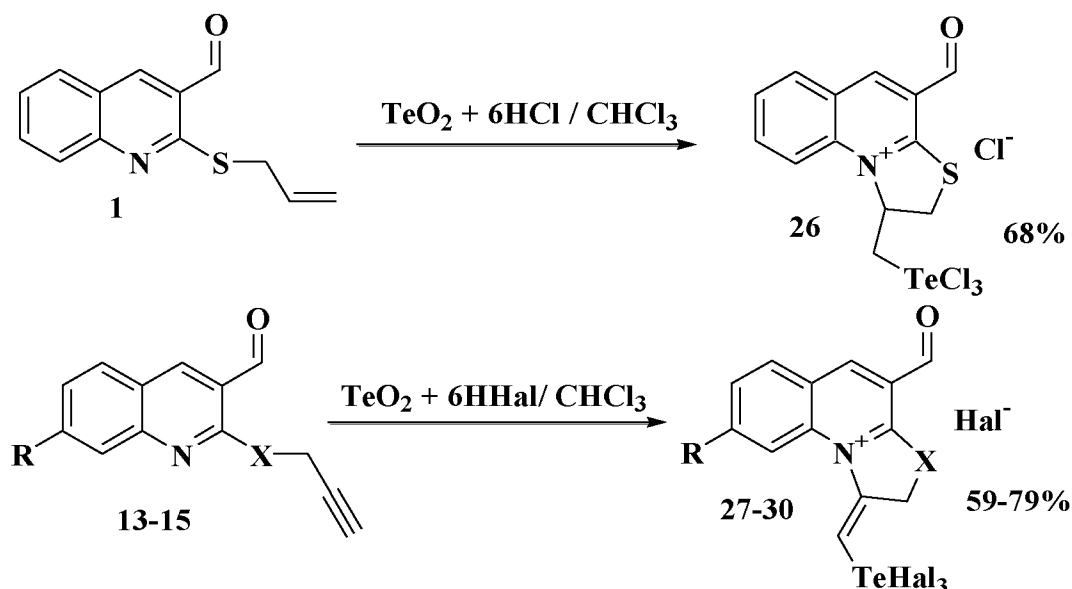
суміш продуктів з тіаселеназиновим **23** та тіазиновим **24** кільцем, анельованим до хіноліну. Співвідношення ізомерів з ендо- **23** та екзо-циклічним селеном **24**, за даними спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР, становить 1:0,7 [5].



Інший інтернальний алільний селеноетер хінолін-3-карбальдегіду **3** (2-пренілтїохінолін-3-карбальдегід) при взаємодії з тетрабромідом селену регіоселективно циклізується в селеназоло[3,2-*a*]хіноліній бромід **25** [6], що містить як ендо-, так і екзоциклічний селен.



Зміна селену на телур в електрофільному реагенті суттєво змінює напрямок телуроіндукованої гетероциклізації. Взаємодія у хлороформі алільного **1** та пропінільного **13-15** тіо(селено)етерів з тетрагалогенідами телуру приводить до утворення тіазолінохіноліній галогенідів **26-30** з екзоциклічною тригалогенотелуровою групою. Процес є регіоселективний, а у випадку пропаргільних похідних і стереоселективний. Телуровмісні солі тіазолінохінолінію проявляють бактерицидну активність [7].

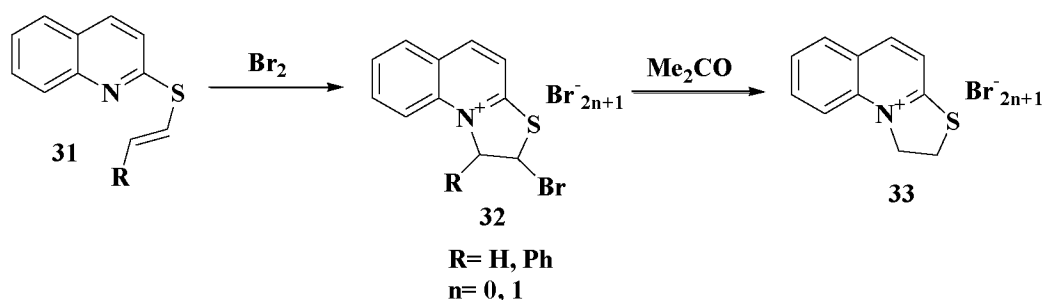


Таким чином, на регіоселективність ЕВЦ 2-алкенілтїо(селено)хінолін-3-карбальдегідів впливає природа замісника біля термінального атома карбону алїла, що приводить до анелювання тїа(селен)золїнового чи тїа(селен)азинового циклів до каркасу хїноліну.

## 1.2. Гетероциклїзація S,N,O-алкенїльних(алкїнільних) хїнолінїв

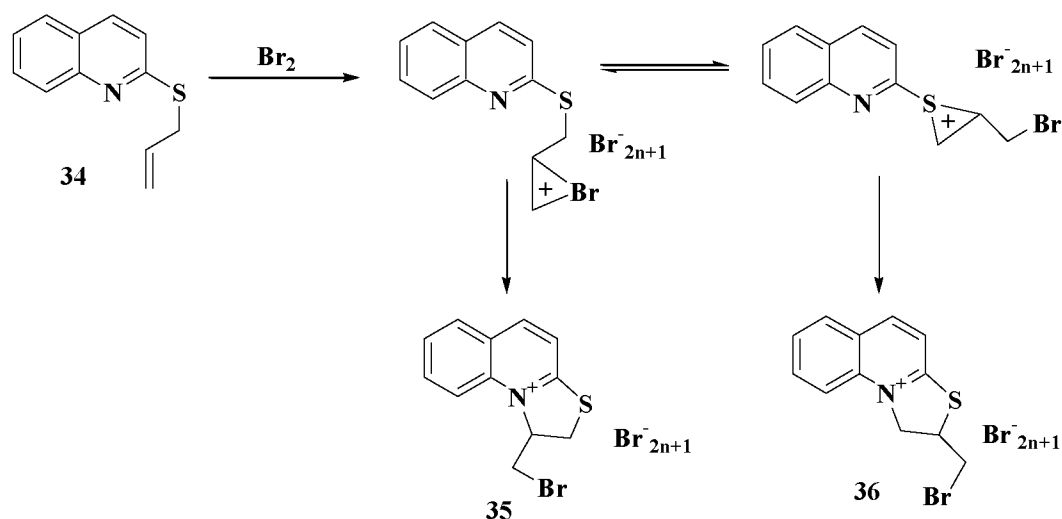
### 1.2.1. Гетероциклїзація S-алкенїлтїозамїщених хїнолінїв

2-Алкенїлтїохїноліни **31** циклізуються під дією брому з утворенням сумїші моно- та трибромїдїв **32**. Обробкою ацетоном трибромїдїв видїлено монобромїди **33** [8]. Слїд відмітити, що автори вказують на однакову регіохїмію галоциклїзацїї як вїнїльного, так і фенїлвїнїльного тїоетерїв.



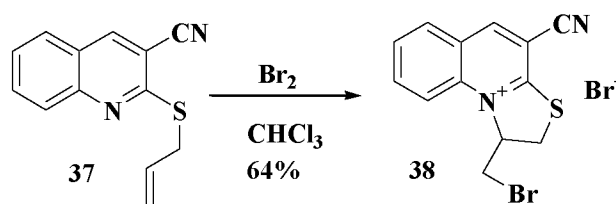
При бромованні алілтіохіноліну **34** утворюються ізомери тіазолохіноліній бромідів **35** та **36**. Автори зазначають, що з проміжного бромонієвого катіона при електрофільній циклізації утворюється ізомер **35**, а з таутомерного проміжного тіранієвого іону — ізомер **36** [8].

Схема 1.8



При наявності замісника в положенні 3 хіноліну (нітрильна група) утворюються тільки один регіоізомер – тіазолохіноліній бромід **38** [9-11].

Схема 1.9



Регіохімія йодування алільного **34** чи металільного **41** тіоетеру хіноліну відрізняється від бромовання. Процес є регіоселективний, що приводить до утворенням тіазолохіноліній трийодидів **39**, **42** [8-11]. Обробкою трийодидів **39** та **42** йодидом натрію в ацетоні виділено відповідні йодиди **40**, **43**.

Схема 1.10

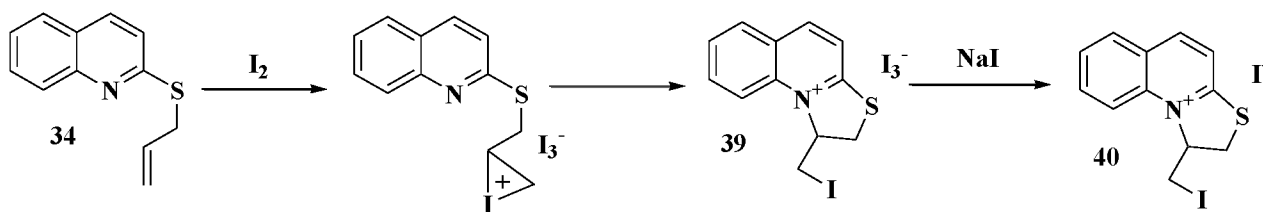
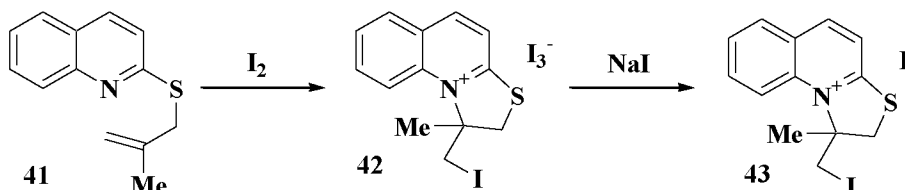
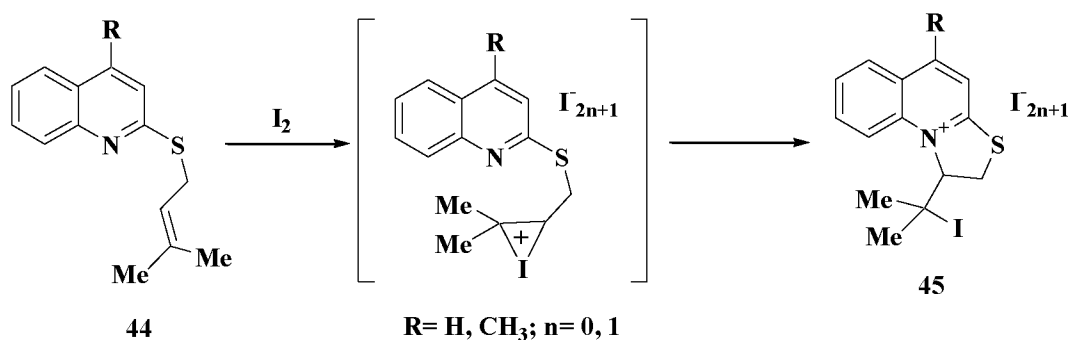


Схема 1.11



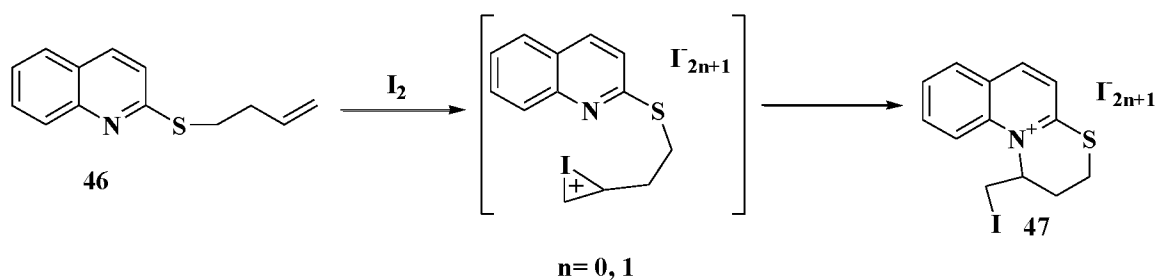
Пренільні тіоетери 4-заміщеного хіноліну **44** при йодоіндукованій циклізації утворюють тіазолінохіноліній моно та триодиди **45** [9-11].

Схема 1.12



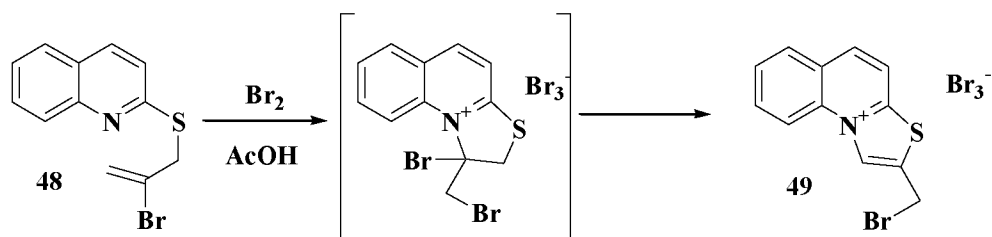
Термінальний бутенільний тіоетер хіноліну **46** під дією йоду циклізується з ателюванням тіазинового кільця з утворенням йодидів **47**, що авторами пояснюється утворенням проміжного йодонієвого катіона [11].

Схема 1.13



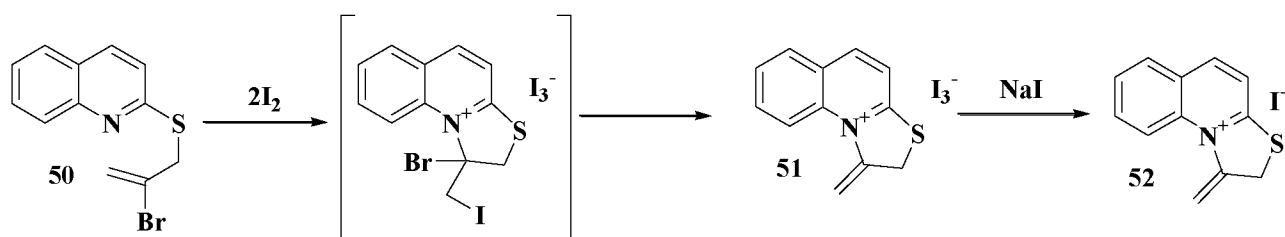
Бромоіндукована циклізація 2-бромоалілтіо хіноліну **48** приводить до тіазолохіноліній триброміду **49**. В процесі реакції відбувається елімінування гідрогенброміду і перегрупування з утворенням ароматичної зарядженої системи [12].

Схема 1.14



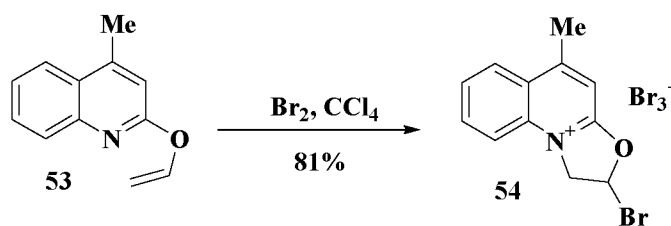
Натомість, при йодоіндукованій циклізації 2-бромоалілтіохіноліну **50** утворюється тіазолохіноліній трийодид **51** з екзоциклічним подвійним зв'язком [13]. Процес циклізації супроводжується подвійним дегідрогалогенуванням. Слід відмітити, що прототропне перегрупування не відбувається. Дія на трийодид **51** натрій йодиду приводить до утворення монойодиду **52**.

Схема 1.15

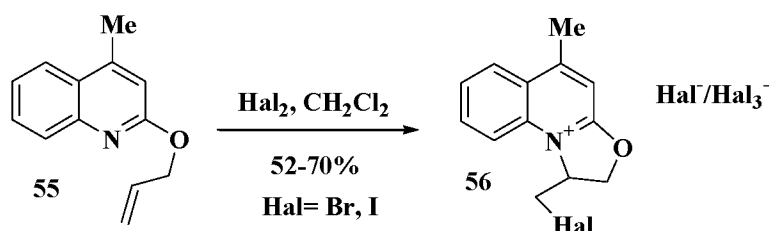


### 1.2.2. Гетероциклізація алкенільних етерів хіноліну

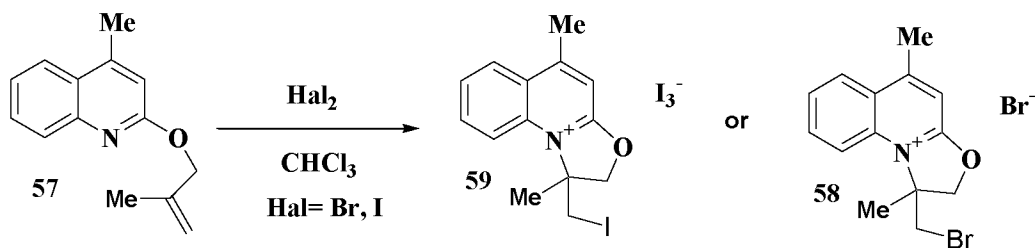
2-Вінілокси-4-метилхінолін **53** при дії бромю циклізується з утворенням 2-бромо-5-метилоксазолохіноліній триброміду **54** [14].



Бромування та йодування алільного аналогу **55** регіоселективно приводить до утворення з добрими виходами оксазолохіноліну **56** у вигляді суміші моно та тригалогенідів [15].

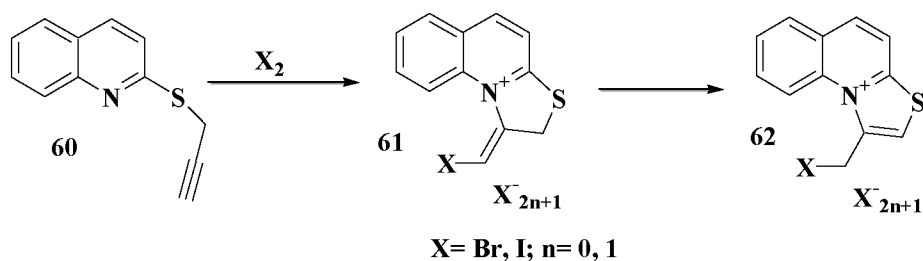


Регіохімія галоциклізації металільного етеру хіноліну **57** не змінюється, що приводить до утворення моноброміду **58** чи трийодиду **59** відповідно [16].



### 1.2.3. Гетероциклізація S,N,O-пропаргільних похідних хіноліну

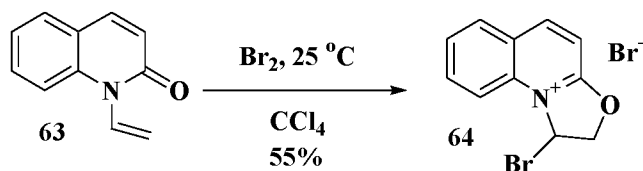
Галогеноциклізація 2-пропаргілтіохіноліну **60** регіоселективно утворює галогенометилідензаміщені тiazолінохіноліній броміди та йодиди **61**, які при нагріванні ізомеризуються в бромо(йодо)метилзаміщені тiazолохіноліній броміди та йодиди **62**. [17].



### 1.2.4. Гетероциклізація N-алкенільних похідних хіноліну

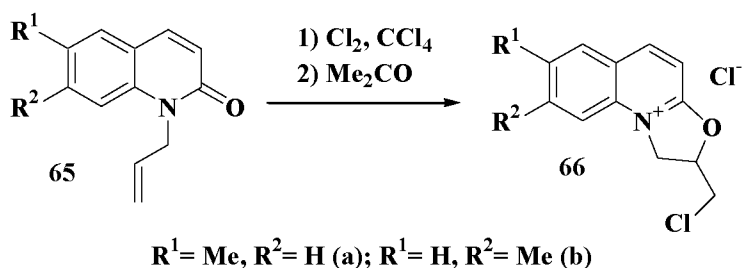
1-Вінілхінолін-2-он **63** під дією бромів регіоселективно циклізується з утворенням з виходом 55% бромиду 1-бромоксазолінохінолінію **64** [18].

Схема 1.20



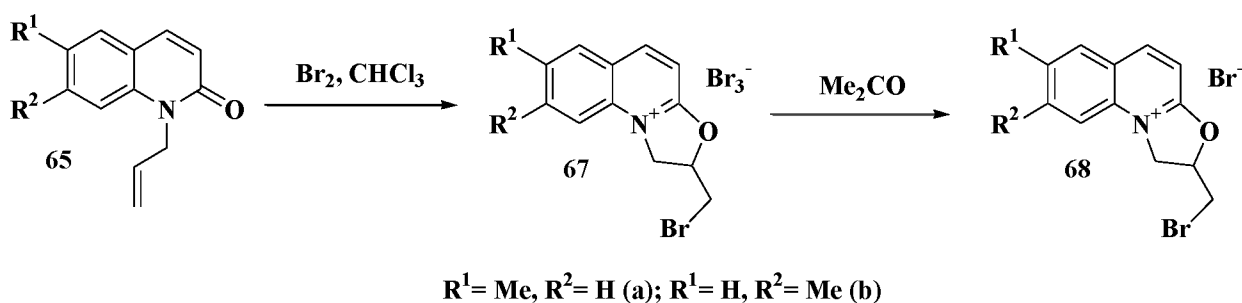
Одиничний випадок хлорування в тетрахлорометані заміщеного 1-алілхінолін-2-ону **65** регіоселективно утворює хлорид 2-хлорометилноксазолінохінолінію **66** [19].

Схема 1.21



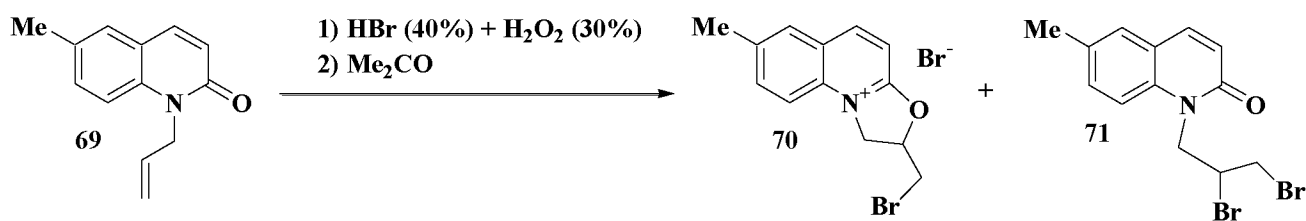
Натомість, бромовання такого ж 1-алілхінолін-2-ону **65** утворює трибромід 2-бромометилноксазолінохінолінію **67**, який обробкою ацетоном переведено у відповідний монобромід **68** [19].

Схема 1.22



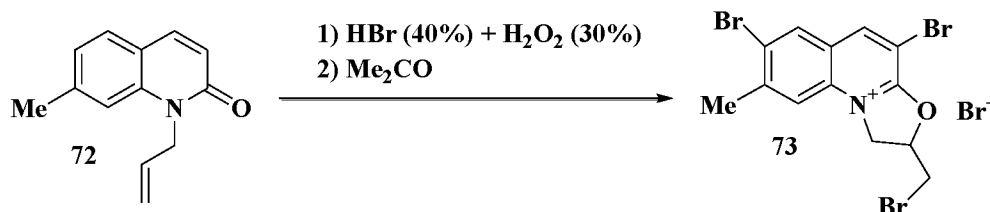
Неочікувано при дії бромідної кислоти в присутності гідроген пероксиду на 1-алілхінолін-2-он **69** відбувається не протоніндукована циклізація, а утворюється суміш продуктів броміндукованої циклізації **70** та приєднання **71** [19].

Схема 1.23

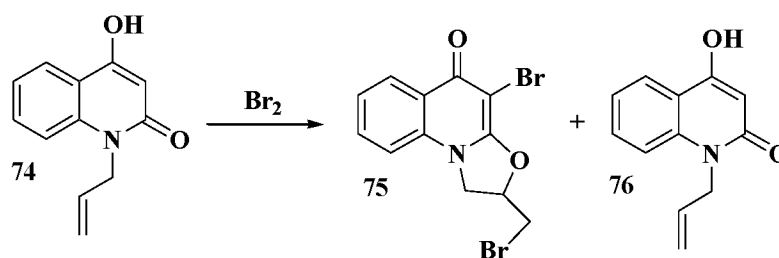


Натомість, інші автори [20] вказують, що ізомерний 7-метил-1-алілхінолін-2-он **72** у вказаних умовах галоциклізується з утворенням виключно моноброміду **73**, що супроводжується також бромуванням хінолінового кільця в положеннях 3 та 6.

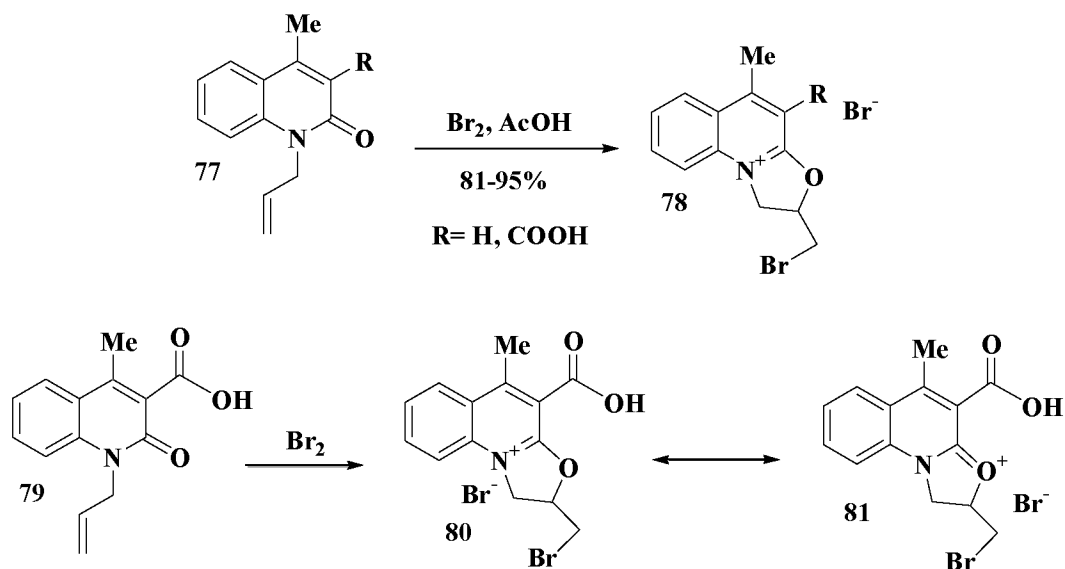
Схема 1.24



4-Гідрокси-1-алілхінолін-2-он **74** під дією броду утворює як продукт галоциклізації **75**, з одночасним бромуванням хіноліну в положення 3, так і продуктом бромування в положення 3 хіноліну [21].



1-Алілхінолін-2-они **77**, **79** в реакції з бромом в середовищі оцтової кислоти утворюють моноброміди оксазолохінолінію **78** та **80** з виходами 81-95% [22-24]. Слід відмітити, що бромовання ароматичного кільця не відбувається.



1-Алілхінолін-3-карбонові кислоти та їх естери **82**, **84**, **86** ефективно циклізуються бромом в різних за полярністю розчинниках (оцтова кислота чи чотирихлористий вуглець) з утворенням основ оксазолохінолінів **83**, **85**, **87**. Естери оксазолохіноліну **87** при дії основи в диметилформаміді елімують гідроген бромід [22, 25, 26].

Схема 1.27

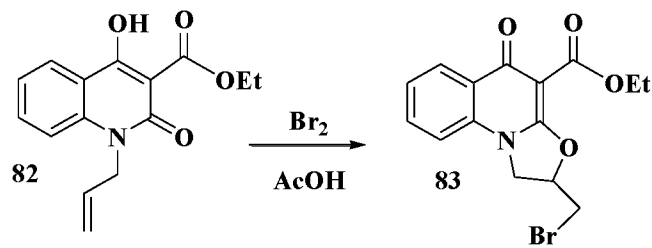


Схема 1.28

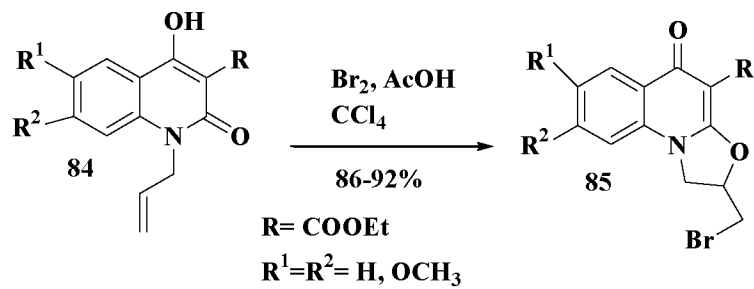
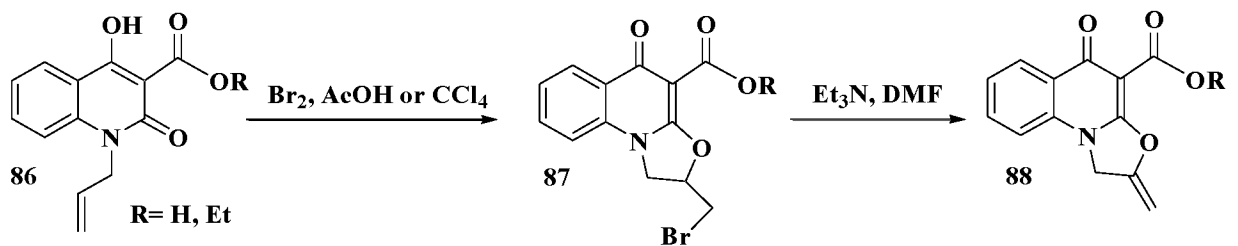
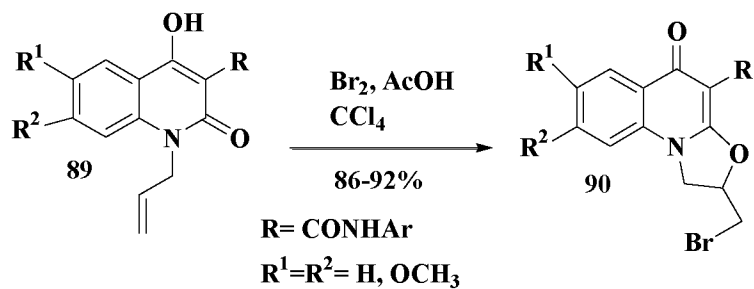


Схема 1.29



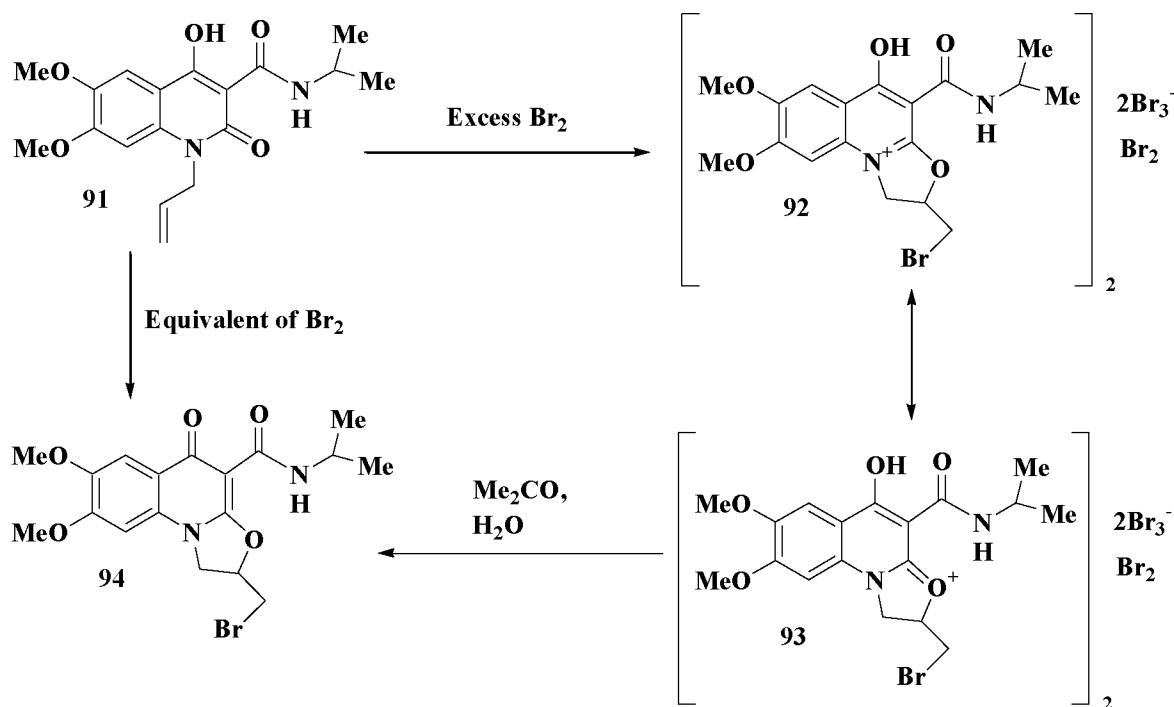
Така ж регіохімія спостерігається і при бромованні N-алільних хінолонкарбоксамідів **89**, що приводить до анелювання оксазолінового циклу [27].

Схема 1.30



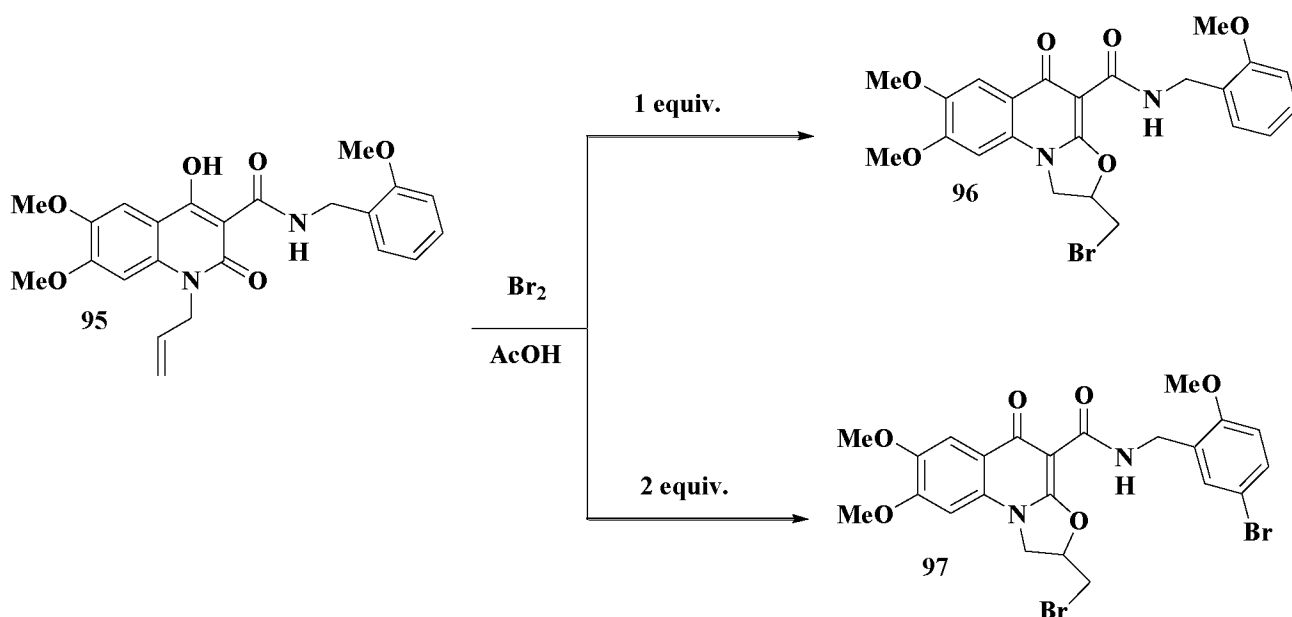
Тетразаміщений 1-алілхінолін-2-он **91** циклізується дією надлишку бром у утворенням тiazолінохіноліній триброміду **92**, який при дії ацетону переведено у основу **93** [28].

Схема 1.31



Дією еквімолярної кількості бром у на 1-алілхінолін-2-он **95** синтезовано біологічно активний **96**, а дія двократної кількості бром у утворює оксазолохінолін **97**. [29].

Схема 1.32



Галоциклізований монобромід оксазолінохінолін-4-іміну **99** при гідролізі утворює оксазоліноохінолін-4-карбальдегід **100** [22, 27].

Схема 1.33

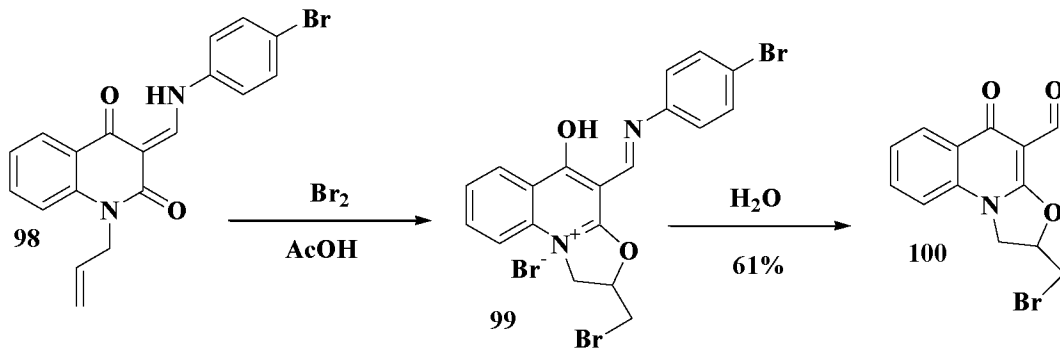
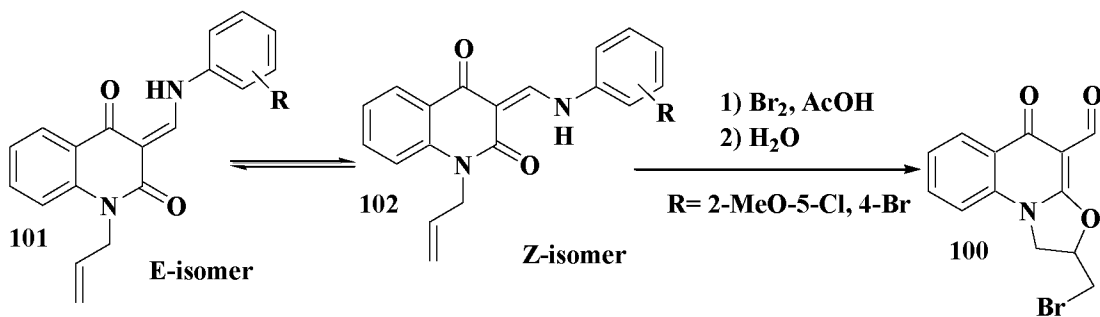
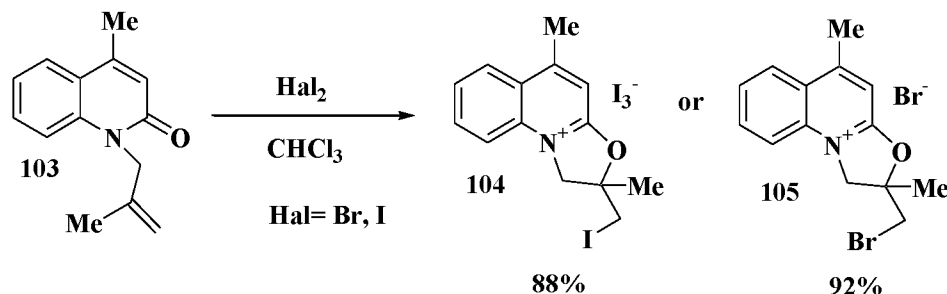


Схема 1.34



1-Металілхінолін-2-он **103** регіоселективно галогеноциклізується з анелюванням оксазолінового циклу, що приводить до утворення трийодиду **104** та моноброміду **105** з виходами 88 та 92% відповідно [22].

Схема 1.35



Отже, аналіз літературних відомостей вказує на перспективу використання методу електрофільної гетероциклізації для синтезу трициклічних солей та основ на основі алкіленасичених довголанцюгових окси-, тіо- та селено-похідних

хіноліну. Використання халькогеніндукованої циклізації в таких реакціях створює перспективи синтезу потенційно біологічно активних халькогеновмісних хінолінів.

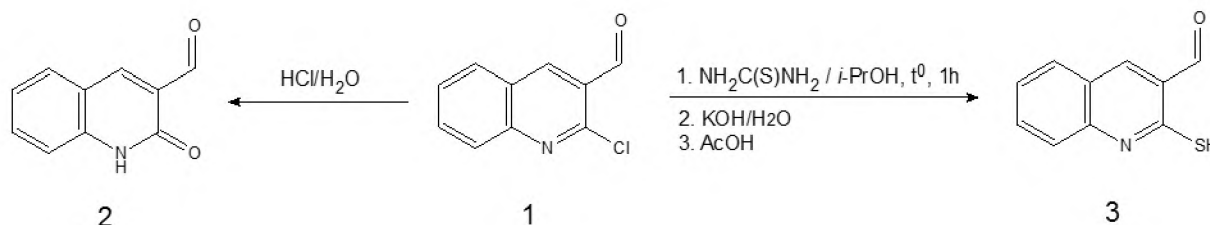
## РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Огляд літературних джерел доводить ефективність методу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) в синтезі поліциклічних конденсованих хінолінів. Для визначення потенціалу ЕВЦ ми провели модифікації синтетично доступного об'єкту для функціоналізації – 2-хлоро-3-формілхіноліну **1**. Такий хінолін здатний до модифікації по положенні 2 хіноліну, що відкриває можливості одержати 2-алкілфункціоналізований хінолін-3-карбальдегід.

### 2.1. Синтез 2-тіоксо(оксо)хінолін-3-карбальдегіду та його алкілненасичених похідних

Для використання методу ЕВЦ необхідною умовою є наявність алкенільного чи алкінільного фрагменту в поєднанні з додатковим нуклеофільним центром. Тому для синтезу таких алкілненасичених похідних хіноліну спочатку було синтезовано 2-оксо- **2** та 2-тіоксо- **3** хінолін-3-карбальдегіди реакцією нуклеофільного заміщення атома хлору 2-хлоро-3-формілхіноліну **1**.

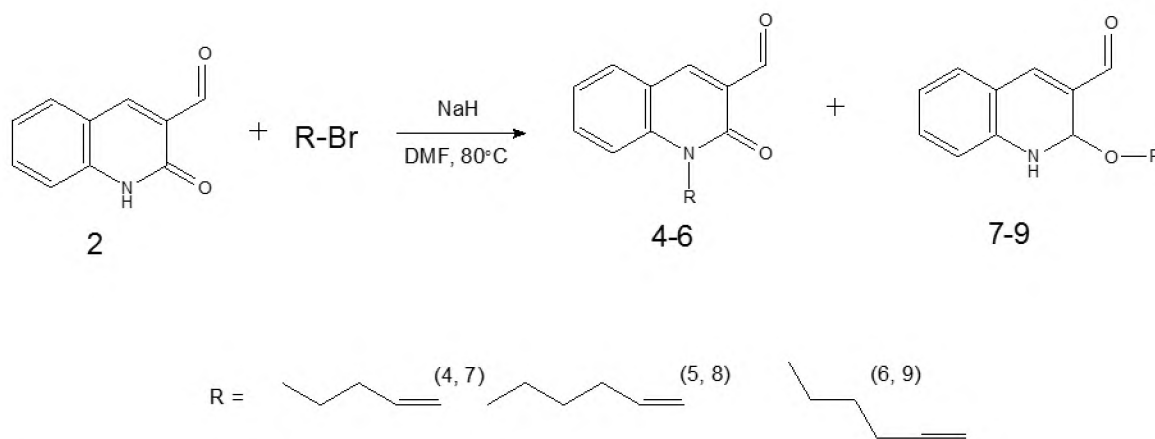
Схема 2.1



Хінолон **2** здатен алкілуватися алкеніл(алкініл)галогенідами по атому нітрогену чи по атому кисню. Регіоселективність реакцій алкілування залежить від алкілюючого агента, полярності розчинника, умов проведення реакції та природи і положення функціональних груп у хіноліні [30-38]. В результаті отримували О-, N-алкільні похідні хіноліну чи їх суміші. Відомості про використання в таких реакціях довголанцюгових ненасичених алкілгалогенідів відсутні. Алкілування хінолону **2** проводили дією ненасичених алкілгалогенідів (4-бромобут-1-ен, 5-бромопент-1-ен, 5-бромопент-1-ин). Реакцію проводили в присутності в диметилформаїді з використанням натрій гідриду чи калій

карбонату при кімнатній температурі або нагріванні до 80°C протягом 8 годин. Слід відмітити, що використання поташу виявилось найменш ефективним, в результаті чого утворювалася суміш вихідного 3-формілхінолін-2-ону та мінорних кількостей двох ізомерів алкілування. Тому в подальшому використовували як основу натрій гідрид. Виявлено, що в знайдених умовах відбувається нерегіоселективне алкілування з утворенням суміші ізомерів О- **4-6** та N-алкілування **7-9**. Згідно спектрів <sup>1</sup>H ЯМР співвідношення продуктів алкілування залежить від алкілюючого агенту. Так, при дії на 3-формілхінолін-2-он 4-бромобут-1-ену чи 5-бромопент-1-ину утворюється суміш О- та N-алкільних хінолінів у співвідношенні 1:1.5, при дії 5-бромопент-1-ену – 2:1. Була здійснена спроба розділити суміші дробною кристалізацією з метанолу. Цим способом вдалося виділити спектрально чистий N-бутеніл-3-формілхінолін-2-он **4** та О-бутенілхініолін-3-карбальдегід **7** з домішками **4**. В інших випадках виділені суміші з мінорними кількостями одного із ізомерів. Очевидно, ефективним є хроматографічне розділення таких сумішей.

Схема 2.2



В спектрі ПМР суміші N- і О- бутенільного хінолін-3-карбальдегіду **4** і **7** (рис.2.1) проявляються по два сигнали протонів альдегідної групи, ароматичних протонів хіноліну та аліфатичних протонів бутенільного фрагменту. Відношення інтегральних інтенсивностей вказує на співвідношення ізомерів **4** і **7** як 1.5:1.

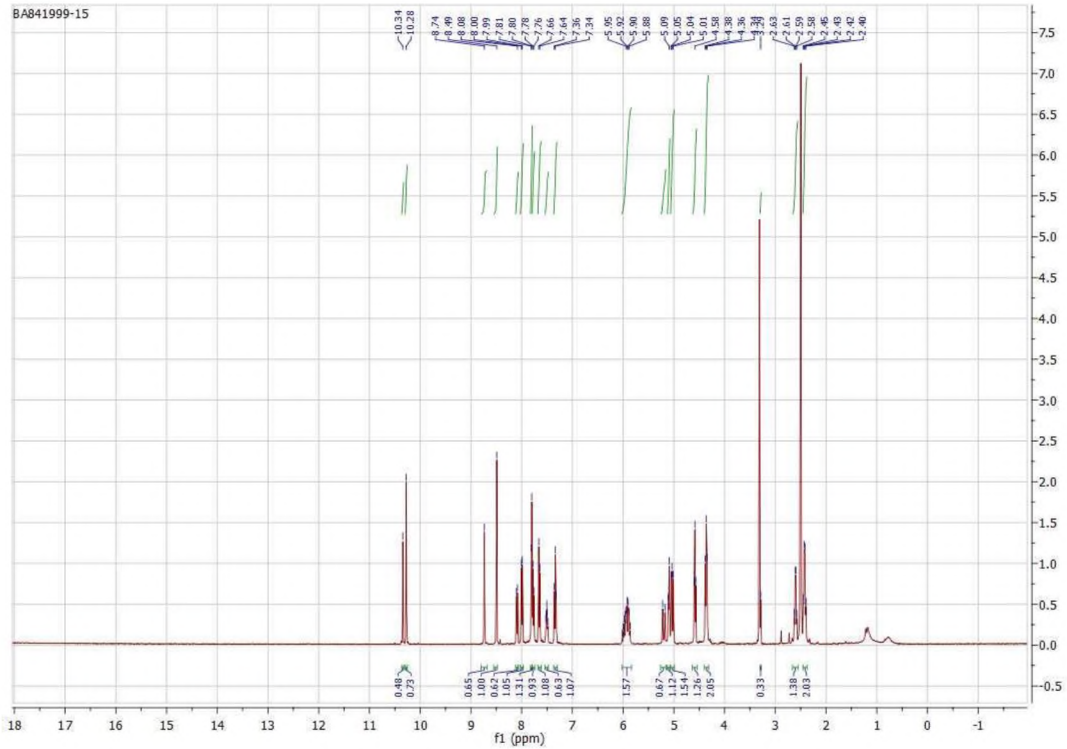


Рис.2.1. Спектр ПМР суміші N- і O- бутенільного хінолін-3-карбальдегіду **4** і **7**.

Натомість, в спектрі ПМР N-бутенілхінолін-3-карбальдегіду **4** (рис.2.2), який виділено методом дробної кристалізації з метанолу, видно всі сигнали протонів виключно одного ізомеру. Хімічний зсув протонів альдегідної групи (10.28 м.ч.), протонів хінолінового циклу та достатньо висока точка топлення свідчать про утворення саме продукту алкілування по положенні 1 хінолону.

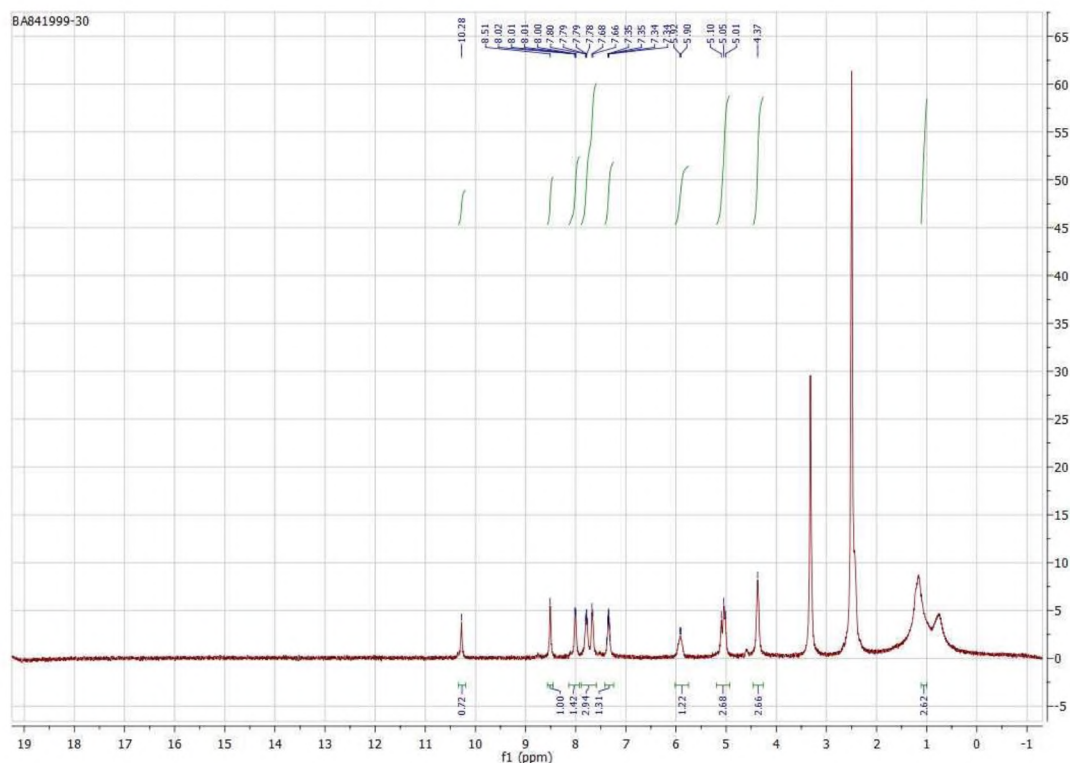
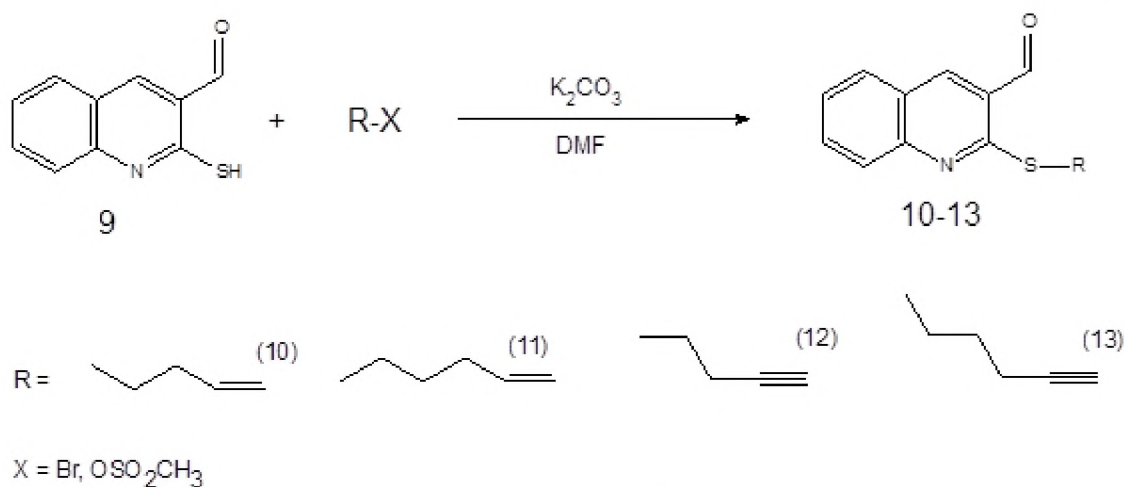


Рис.2.2. Спектр ПМР N-бутенілхінолін-3-карбальдегіду **4**.

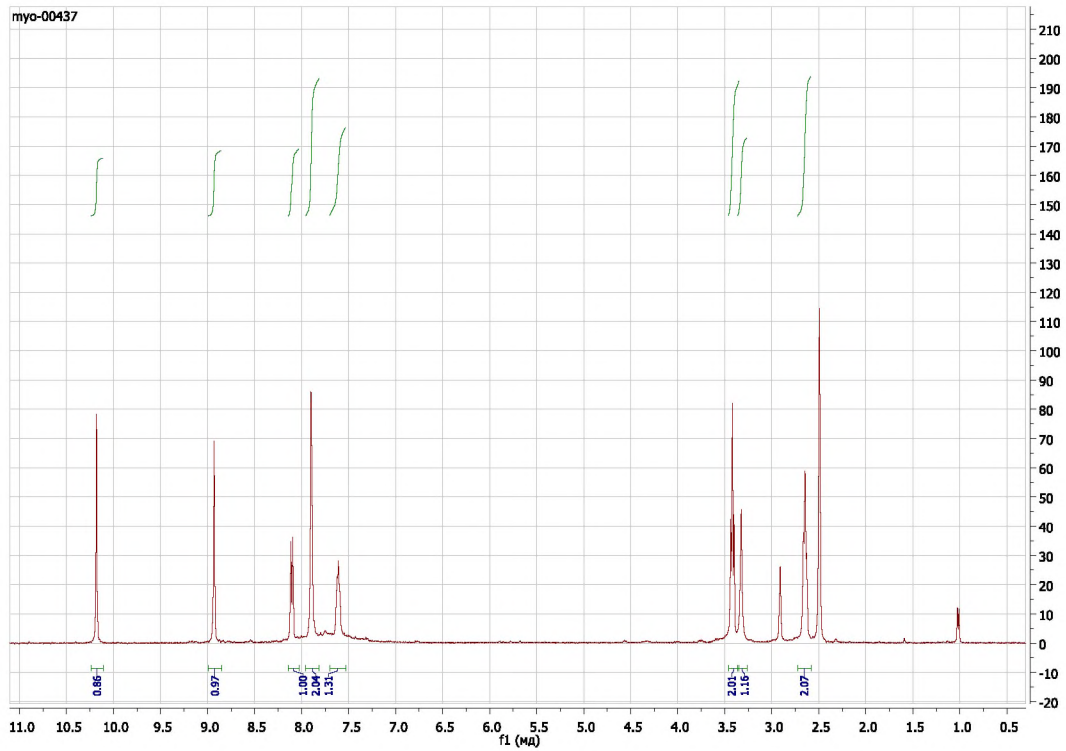
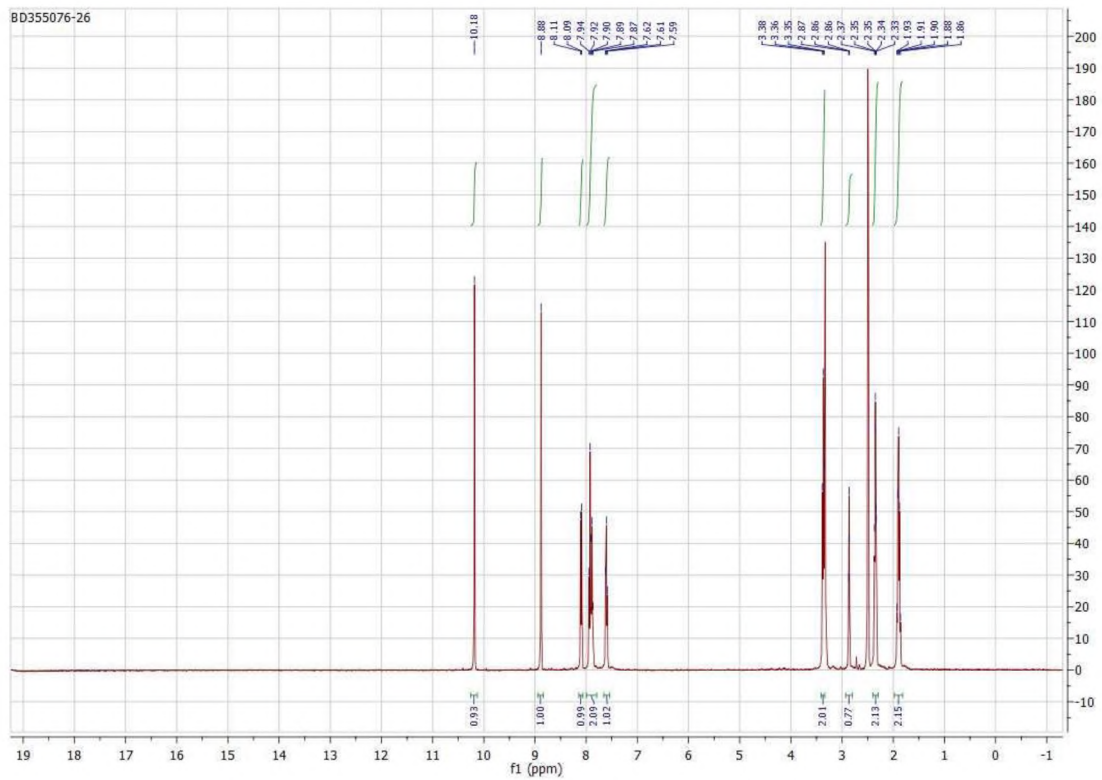
2-Тіоксохінолін-3-карбальдегід **3** також піддали алкілюванню. Як алкілюючі агенти так само використовували термінальні бутеніл(пентиніл) галогеніди та бутиніл(пентиніл)галогеніди чи метансульфонати. На відміну від хінолону **2**, хінолінтіон **3** алкілюється селективно виключно по атому сульфуру з утворенням тіоетерів **10-13**. Слід зауважити, що такі тіоетери синтезовані вперше.

Схема 2.3.



Спектральні характеристики (ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C) тіоетерів **10-13** (рис.2.3-2.6) підтверджують алкілювання саме по атому сульфуру.



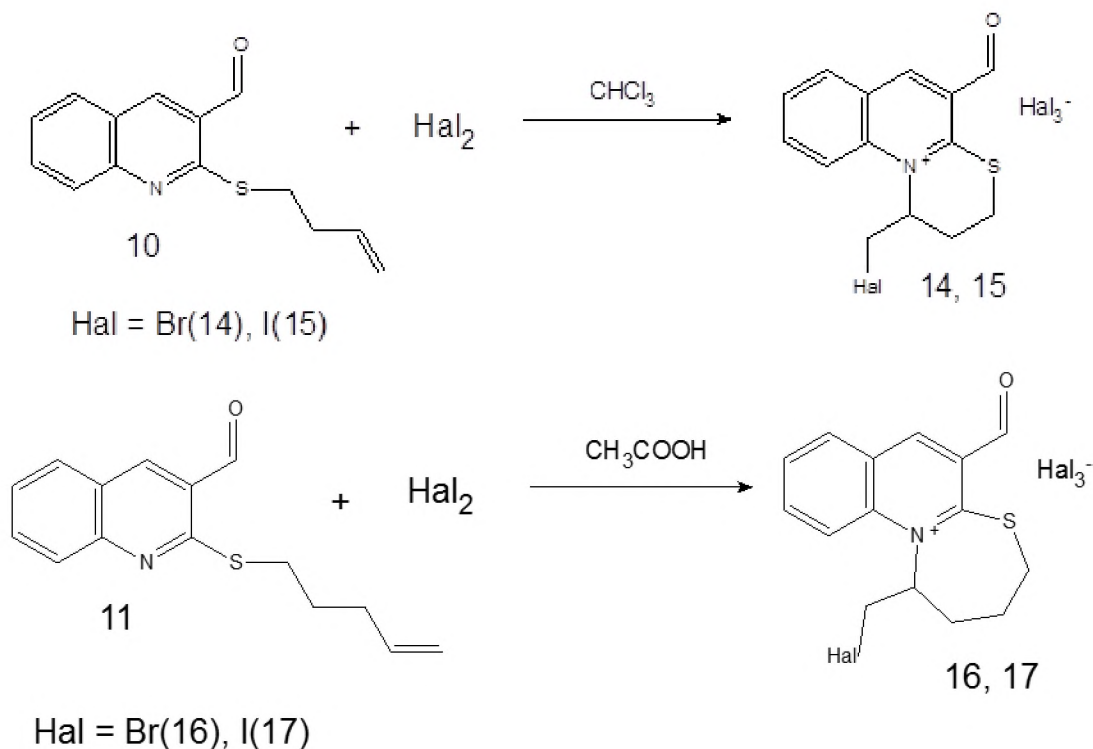
Рис.2.5. Спектр ПМР бутінільного тіоетеру **12**.Рис.2.6. Спектр ПМР пентінільного тіоетеру **13**.

Таким чином, нуклеофільним заміщенням хлору в хіноліні **1** синтезовано 2-оксо-(тіоксо-) заміщені хінолін-3-карбальдегіди, рігіоселективність алкілування яких суттєво відрізняється.

## 2.2. Електрофільна галогенотетрациклізація 2-алкенілтіо-хінолін-3-карбальдегідів

З огляду літератури видно, що галогенування тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду досліджувалася на термінальних та інтернальних алільних та пропаргільних похідних хіноліну [1-5]. Слід відмітити, що відомості про галоциклізацію довголанцюгових S-алкенільних хінолін-3-карбальдегідів відсутні. Для з'ясування впливу розчинника та довжини алкенільного замісника на процес галоциклізації ми провели бромовання та йодування 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **10** в середовищі хлороформу, а 2-пентенілтіохінолін-3-карбальдегіду **11** в середовищі оцтової кислоти. Встановлено, що в даних умовах відбувається регіоселективна бром- та йодоциклізація з утворенням тіазинохіноліній триброміду **14** (трийодиду **15**) та тіазепінохіноліній триброміду **16** (трийодиду **17**) з екзоциклічною галогенометильною групою. Утворення саме тригалогенідів підтверджено елементним аналізом.

Схема 2.4



Спектральні дані (ЯМР  $^1\text{H}$ ) тіазинохіноліній триброміду **14** (рис.2.7) та тіазепінохіноліній триброміду **16** (рис.2.9) вказують на проходження

гетероциклізації. Так, якщо порівняти спектри ПМР тіоестеру **10** та триброміду **14**, то видно зміну хімічного зсуву та характеру прояву сигналів аліфатичних протонів.

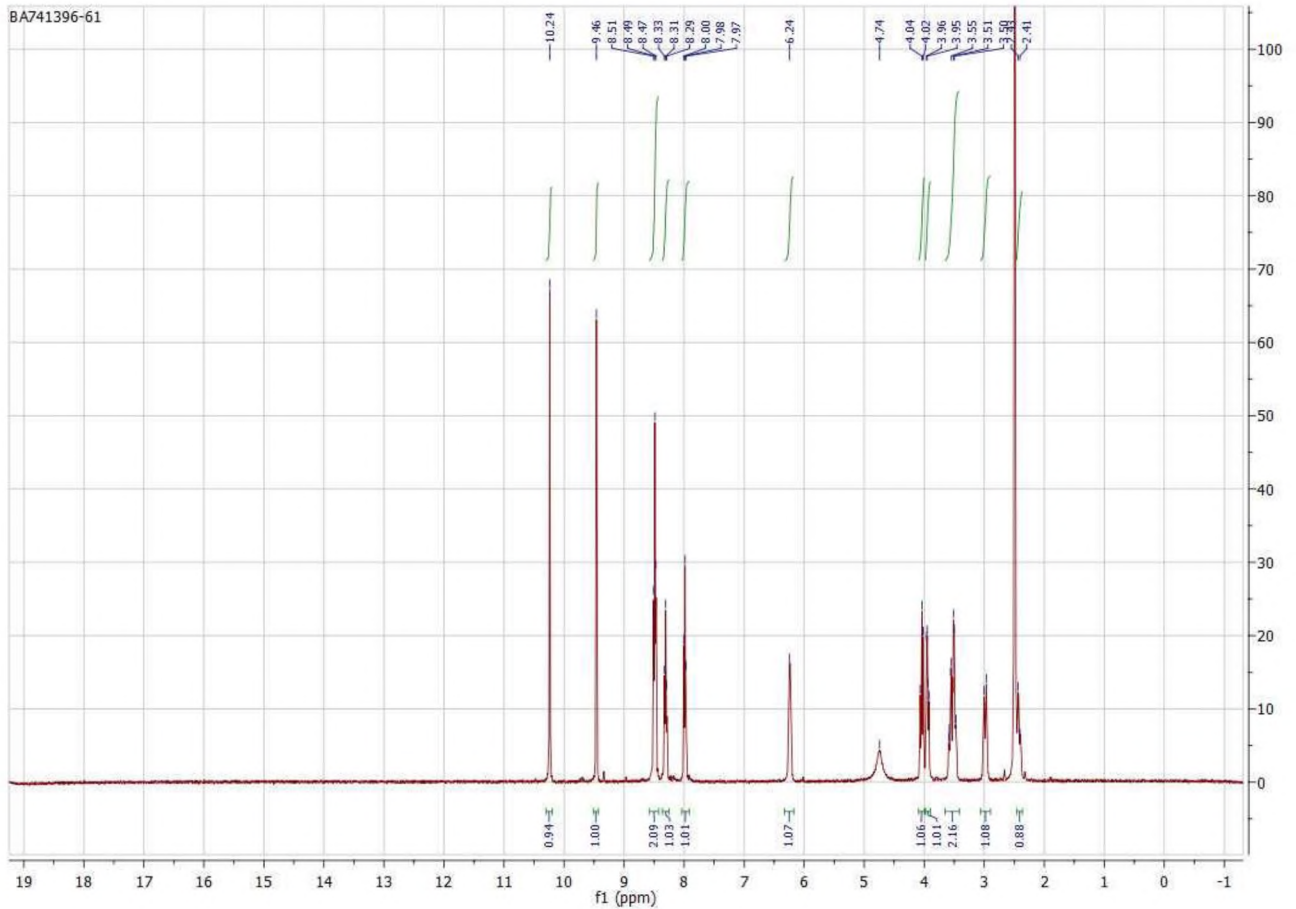


Рис.2.7. Спектр ПМР триброміду тіазинохінолінію **14**.

Особливо слід відмітити зміщення і прояв сигналів протонів бромометиленової групи та протону метінової групи. Зміна гібридизації атомів карбону з  $sp^2$  на  $sp^3$  при циклізації вказує на прояв сигналів карбонів у спектрі ЯМР  $^{13}C$  (рис.2.8). Аналогічна картина є при порівнянні спектрів тіоестеру **11** та триброміду **16**.

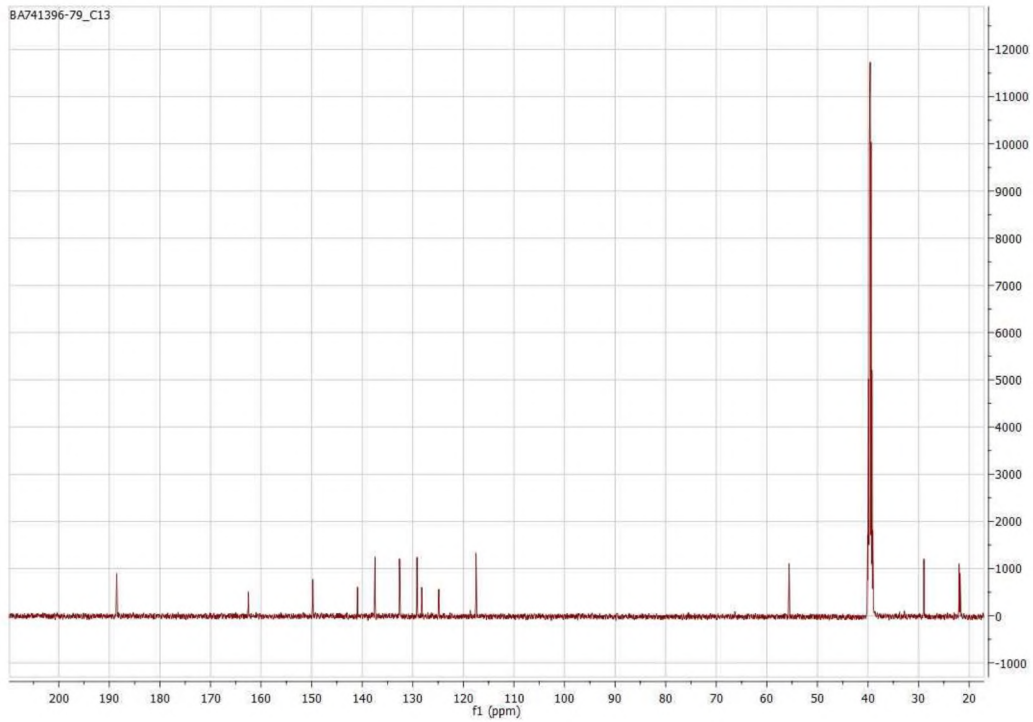


Рис.2.8. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  трибромиду тiazинохінолінію **14**.

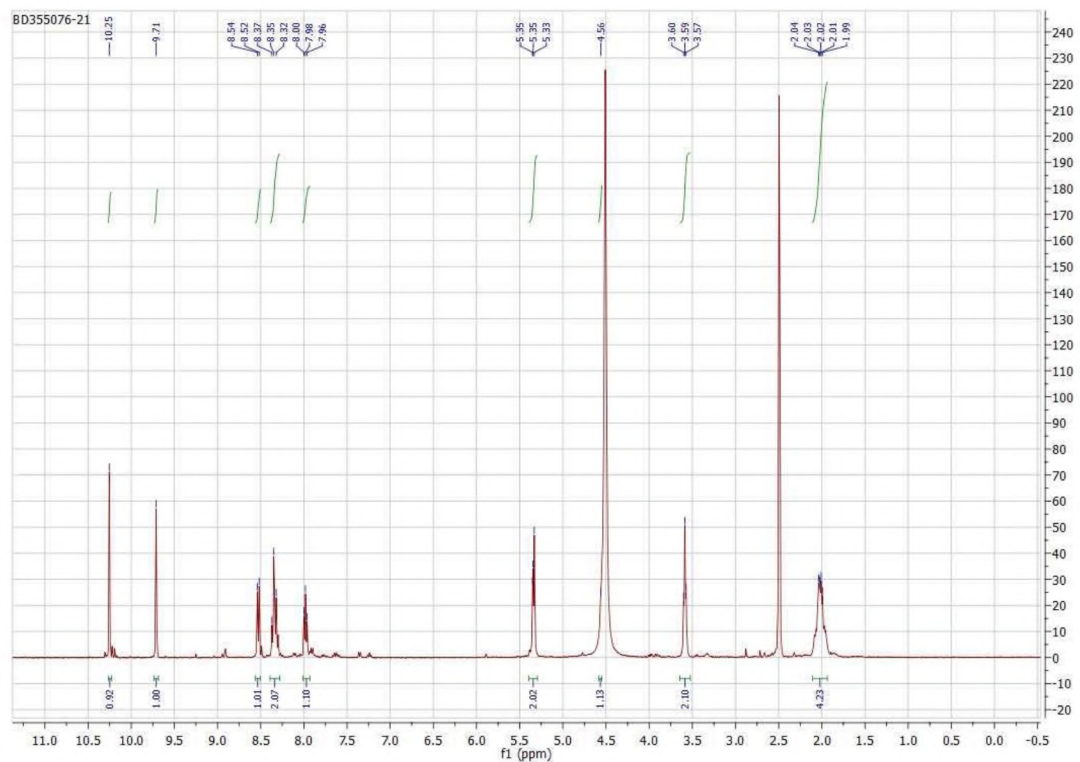
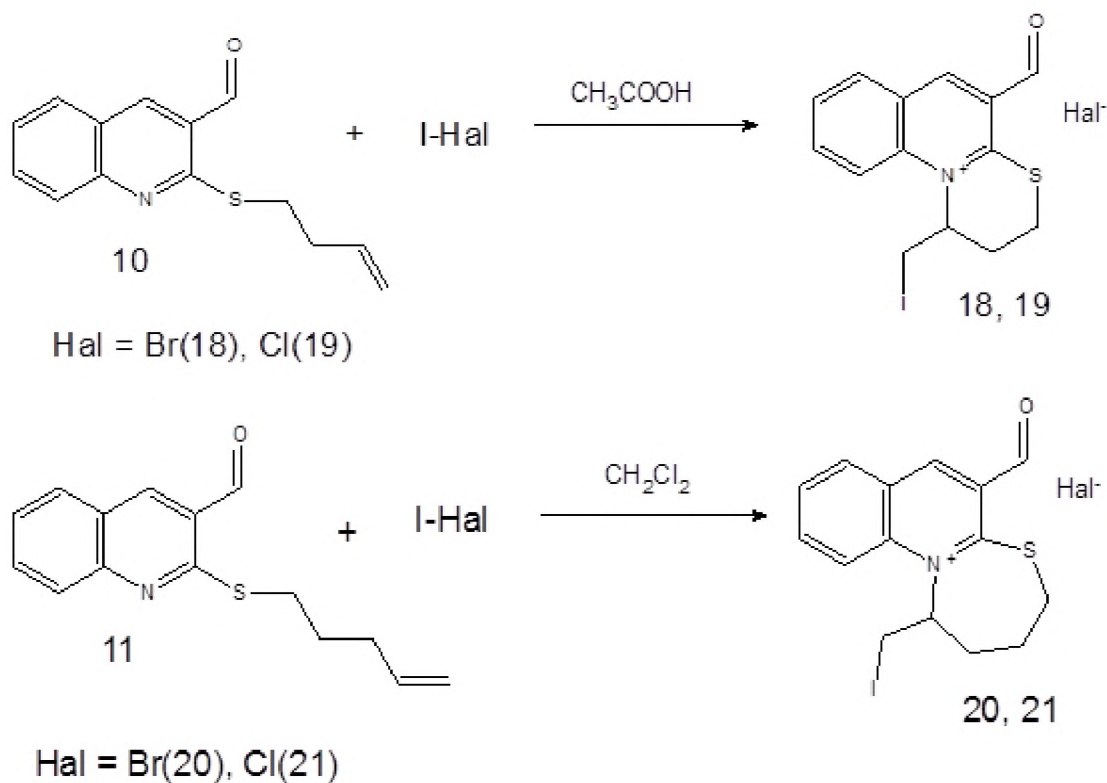


Рис.2.9. Спектр ПМР трибромиду тiazепінохінолінію **16**.

Наступним кроком дослідження було з'ясування регіохімії галогеноциклізації бутенільного **10** та пентенільного тіоетеру **11** під дією гібридних галогенідів, а саме індивідуальних бромиду та хлориду йоду. Реакцію 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **10** з еквівалентною кількістю бромиду та

хлориду йоду проводили в оцтовій кислоті, а 2-пентенілтіохінолін-3-карбальдегіду **11** в дихлорметані. Виявлено, що при восьмигодинному перемішуванні реагентів відбувається йодоциклізація з утворенням броміду **18**, хлориду **19** тіазинохінолінію та броміду **20**, хлориду **21** тіазепінохінолінію. Також можна відмітити, що на відміну від галогенування молекулярними галогенами при циклізації гібридними галогенами утворюються саме монобромід та монохлорид, що доведено елементним аналізом.

Схема 2.5



Спектральні дані ПМР броміду тіазинохінолінію **18** (рис.2.10) корелюють з відповідними даними ПМР триброміду тіазинохінолінію **14** (рис.2.7.), що підтверджує однаковий напрямок циклізації.

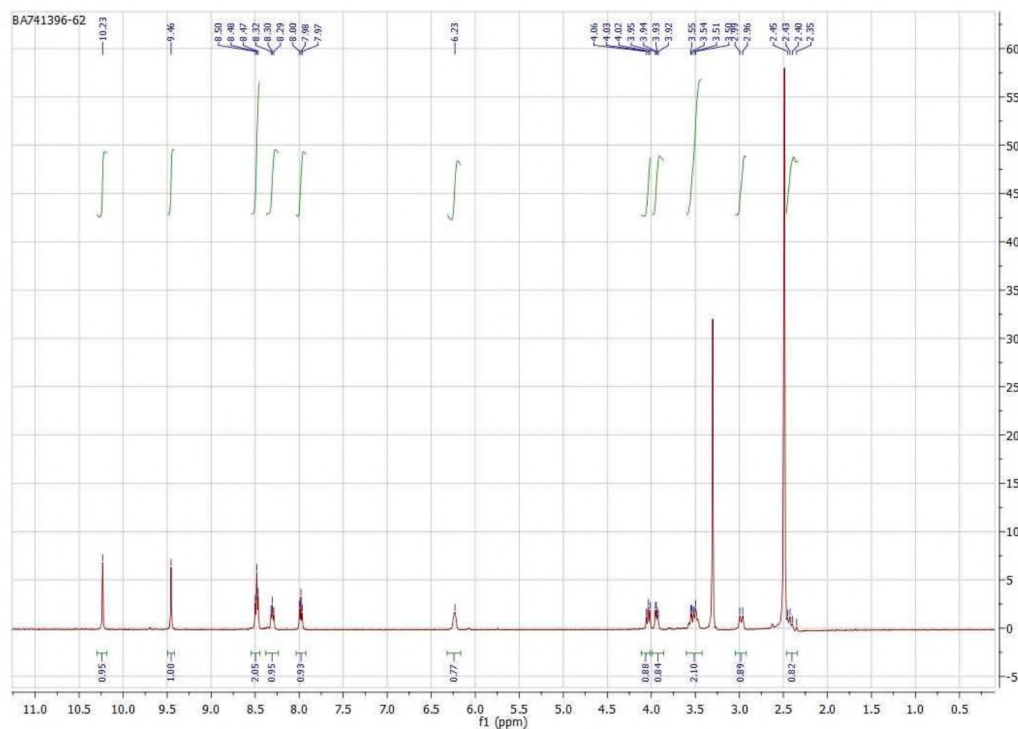


Рис.2.10. Спектр ПМР броміду тіазинохінолінію **18**.

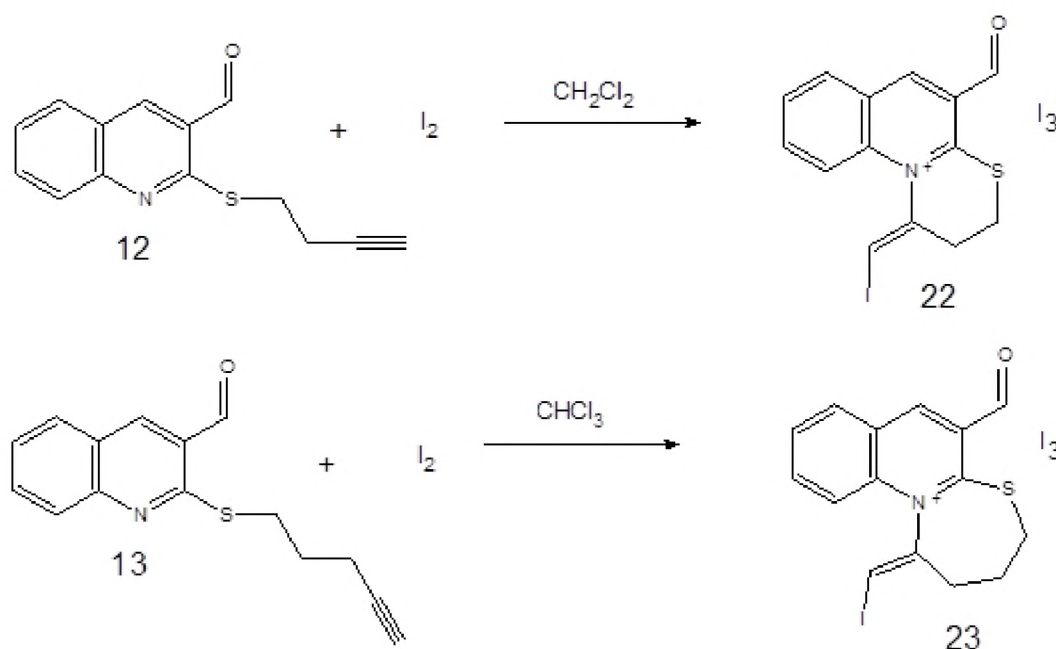
Таким чином, доведена регіохімія галогеноциклізації термінальних довголанцюгових тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду, яка приводить до утворення тіазино(тіазепіно)хінолінієвих солей незалежно від природи електрофільного галогенуючого реагенту.

### 2.3. Електрофільна галогеногетероциклізація 2-алкінілтіо-хінолін-3-карбальдегідів

Регіо- та стереохімія процесу галогеноциклізації пропаргільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду достаньо добре досліджена, що відображено в огляді літератури. Однак, збільшення кількості метиленових груп в термінальному алкінільному заміснику, в першу чергу, може суттєво вплинути на регіохімію процесу галоциклізації. Крім цього, важливою є і визначення стереоселективності реакції. Для з'ясування впливу вказаних факторів ми провели галогеноциклізацію 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** в дихлорметані та 2-пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **13** в хлороформі. Нами встановлено, що під дією йоду на тіоетери **12**, **13** відбувається їх регіоселективна йодоциклізація з утворенням тіазинохінолії

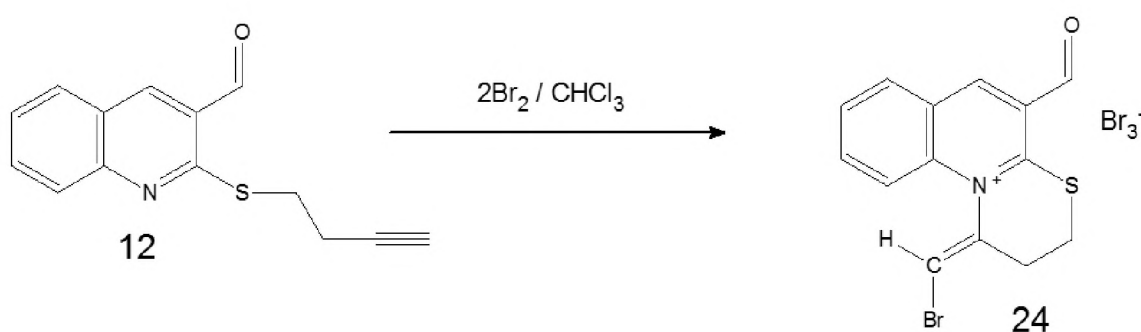
**22** та тiazепінохіноліній **23** трийодиду. Це свідчить, що кратність зв'язку в алкілненасиченому заміснику не впливає на регіохімію процесу.

Схема 2.6



Виділити продукт бромоциклізації 2-пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **13** не вдалося, а регіохімія бромоциклізації 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** визначена в попередніх дослідженнях на кафедрі органічної хімії УжНУ. Однак, питання стереоселективності процесу залишилося відкритим. Тому для з'ясування стереохімії процесу повторно проведено бромоциклізацію 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** в знайдених умовах і здійснено додаткові фізико-хімічні дослідження.

Схема 2.7



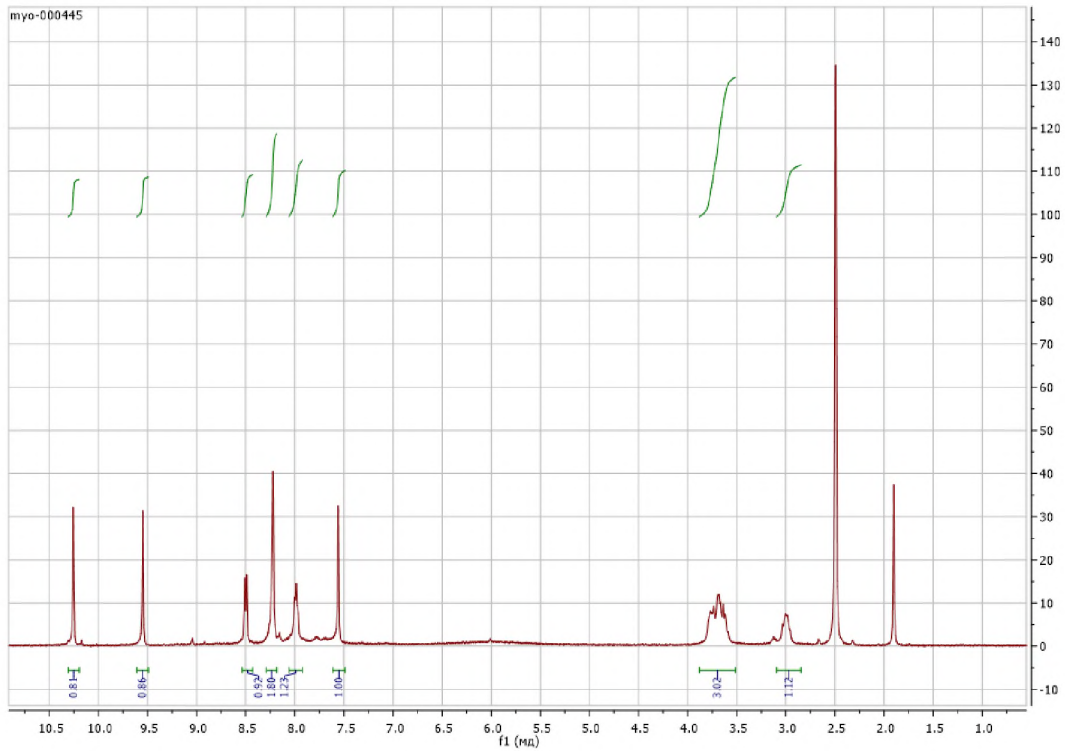


Рис. 2.11. Спектр ПМР триброміду тіазинохінолінію **24**.

Так, методом кореляційних спектральних досліджень (ядерний ефект Оверхаузера) однозначно доведена конфігурація галогенометиліденової групи у тіазинохіноліній триброміді **24**, а саме утворення *E*-ізомеру. На рис. спостерігається кореляція протону бромометиліденової групи з ароматичним протоном положення 10 тіазинохінолінію.

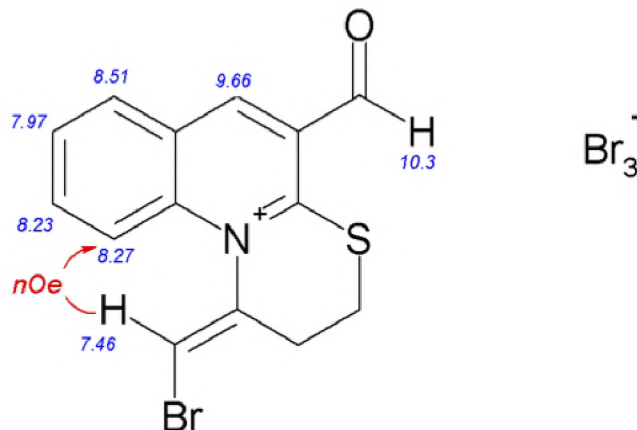


Рис. 2.12. Схема гомоядерних кореляцій для триброміду тіазинохінолінію **24**.

Аналізуючи спектральні продукти йодоциклізації **22** та **23**, а саме наявність одного синглету протону йодометиліденової групи в області 7,5 м.ч. можна стверджувати, що процес йодоіндукованої циклізації 2-бутінілтіохінолін-3-

карбальдегіду **12** (рис. 2.13) та 2-пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **13** також відбувається стереоселективно з утворенням саме *E*-ізомеру.

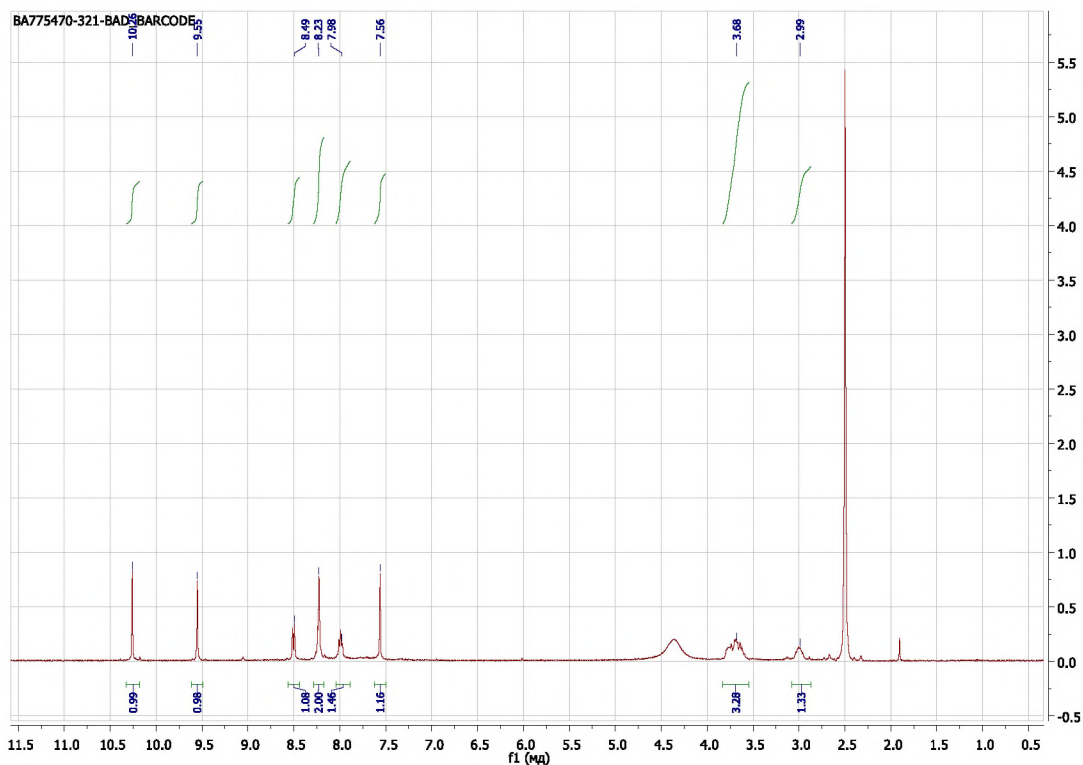
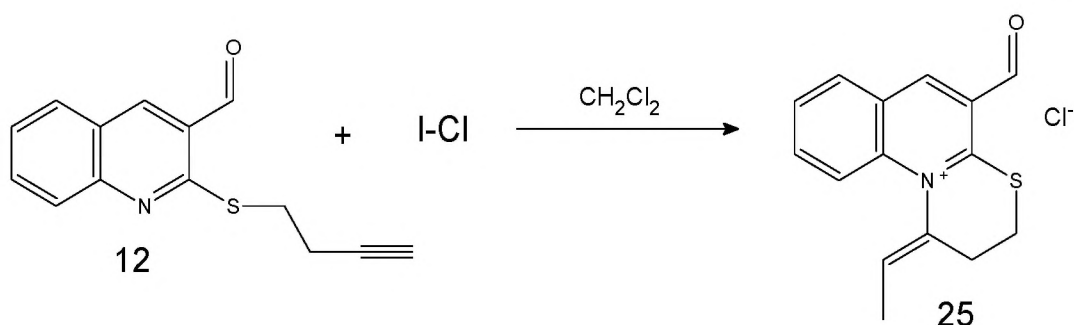
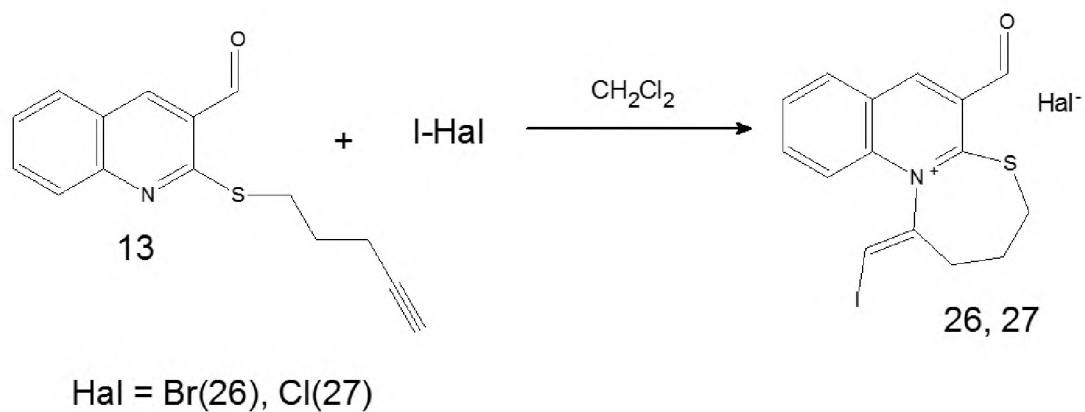


Рис. 2.13. Спектр ПМР трийодиду тіазінохінолінію **22**.

На алкенильних тіоестерах хінолін-3-карбальдегіду визначено, що регіохімія процесу галогеноциклізації не змінюється при використанні гібридних галогенів. Щоб підтвердити цей факт, проведено реакцію 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** та 2-пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **13** з еквівалентною кількістю броміду та хлориду йоду в дихлорметані. Встановлено, що при перемішуванні реагентів за кімнатної температури відбувається йодоіндукована циклізація з утворенням хлориду тіазінохінолінію **25**, броміду тіазепінохінолінію **26** та хлориду тіазепінохінолінію **27**.

Схема 2.8





Отже, процес галоциклізація алкінільних тиоестерів хінолін-3-карбальдегіду є регіо- та стереоселективний, що приводить до утворення тіазино(тіазепіно)хіноліній галогенідів у вигляді одного конфігураційного ізомеру – *E*-конфігурації.

### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записані на приладі Bruker DPX-400 (400 МГц), в ДМСО- $\text{D}_6$  або  $\text{CDCl}_3$  з внутрішнім стандартом ТМС.

Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  записано в розчинах ДМСО- $\text{D}_6$  або  $\text{CDCl}_3$ , 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 прикапують 0.5 моль оксихлориду фосфору і додають 0.09 моль ацетаніліду. Реакційну суміш нагрівають при температурі  $75^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Кристалізують з етилацетату. Вихід 54%;  $T_{\text{пл}}$   $145^\circ\text{C}$ . Літ.  $145^\circ\text{C}$  [39].

**2-Оксохінолін-3-карбальдегід 2.** До 0.015 моль 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду додають 40 мл 4М розчину хлоридної кислоти. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 годин. Осад, що утворився відфільтровують. Кристалізують із диметилформаміду. Вихід 87%;  $T_{\text{пл}}$   $269\text{-}271^\circ\text{C}$  (ДМФА). Літ.  $269\text{-}270^\circ\text{C}$  [39].  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: т 7.51 (1H; 6-CH), м 7.81 (2H; 5,7-CH), д 8.08 (1H; 8-CH), с 8.30 (1H; 4-CH), с 10.70 (1H; CHO), с 13.83 (1H; NH).

**2-Тіоксохінолін-3-карбальдегід 3.** До 0.025 моль 3-форміл-2-хлорохіноліну додають 0.03 моль тіосечовини і 50 мл ізопропілового спирту. Реакційну суміш кип'ятять 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 слабкої реакції (pH=5-6). Жовтий осад фільтрують і сушать на повітрі. Перекристалізують із диметилформаміду. Вихід 70.1%.  $T_{\text{пл}}$   $260^\circ\text{C}$  (ДМФА) Літ.  $259\text{-}260^\circ\text{C}$  [39]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 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 алкілювання хінолону 2

До 0,0116 моль 2-оксохінолін-3-карбальдегіду **2**, розчиненого у 40 мл ДМФА, додають 0,0232 моль натрій гідриду. Реакційну суміш перемішують 15 хвилин, прикачують 0,0174 моль алкеніл(алкініл)галогенід(метансульфат) та нагрівають при 80°C протягом 8 годин. Отриманий розчин вливають у воду. Осад, що утворився відфільтровують.

Суміш **1-бутеніл-2-оксихінолін-3-карбальдегід 4** та **2-бутенілоксихінолін-3-карбальдегід 7** у співвідношенні 1.5:1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.34 (s, 3H), 10.28 (s, 5H), 8.74 (s, 4H), 8.49 (s, 6H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 7H), 7.81 (d, J = 3.8 Hz, 8H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 7H), 6.02 – 5.83 (m, 10H), 5.20 (d, J = 17.2 Hz, 4H), 5.10 (d, J = 7.2 Hz, 7H), 5.07 – 4.99 (m, 10H), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 8H), 4.40 – 4.31 (m, 13H), 3.29 (s, 2H), 2.60 (q, J = 6.5 Hz, 9H), 2.42 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 13H).

**1-Бутеніл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 3**. Суміш **4** і **7** обробляють гарячим метанолом, фільтрують. Ттопл 167-168°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 2H), 8.51 (s, 3H), 8.01 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 4H), 7.89 – 7.59 (m, 9H), 7.42 – 7.25 (m, 4H), 5.91 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 5.19 – 4.93 (m, 8H), 4.37 (s, 8H), 1.11 – 1.00 (m, 8H).

Суміш **1-пентеніл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 5** **2-пентенілоксихінолін-3-карбальдегід 8** співвідношення 1:2 відповідно.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.38 (s, 8H), 10.29 (s, 4H), 8.74 (s, 10H), 8.49 (s, 5H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 10H), 8.03 – 7.93 (m, 10H), 7.79 (dd, J = 14.2, 5.6 Hz, 23H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 7.54 – 7.48 (m, 9H), 7.33 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 6H), 5.90 (tt, J = 18.4, 7.4 Hz, 17H), 5.09 (d, J = 17.1 Hz, 18H), 5.00 (d, J = 10.3 Hz, 21H), 4.55 (t, J = 6.4 Hz, 18H), 4.28 (dd, J = 18.5, 10.9 Hz, 16H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 27H), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 5H), 3.25 (s, 5H), 2.89 (s, 13H), 2.73 (s, 11H), 2.22 (ddd, J = 22.5, 14.6, 7.1 Hz, 42H), 1.97 – 1.85 (m, 25H), 1.80 – 1.65 (m, 21H).

Суміш **1-пентеніл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 5** та **2-пентенілоксихінолін-3-карбальдегід 8** співвідношення 1:1. Суміш **5** і **8** обробляють гарячим метанолом.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H),

7.79 (dd,  $J = 12.6, 5.2$  Hz, 3H), 7.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.89 (ddd,  $J = 17.0, 10.2, 6.6$  Hz, 2H), 5.08 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2H), 4.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.53 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.36 – 4.19 (m, 3H), 2.26 (dd,  $J = 14.3, 6.9$  Hz, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.73 (dt,  $J = 15.2, 7.7$  Hz, 3H).

Суміш **1-пентініл-2-оксихінолін-3-карбальдегід 6** та **2-пентінілоксихінолін-3-карбальдегід 9** співвідношення 1:1,7.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, dmsO)  $\delta$  10.37 (s, 3H), 10.28 (s, 4H), 8.75 (s, 3H), 8.50 (s, 5H), 8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 5H), 7.79 (dd,  $J = 17.1, 6.2$  Hz, 12H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 6H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 4.59 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 4.44 – 4.28 (m, 12H), 3.29 (s, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 10H), 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.36 (t,  $J = 6.7$  Hz, 11H), 2.10 – 1.97 (m, 6H), 1.91 – 1.75 (m, 12H).

**1-Пентініл-2-оксохінолін-3-карбальдегід 6** з мінорним вмістом **2-пентінілоксихінолін-3-карбальдегіду 9**. Суміш **6** і **9** обробляють гарячим метанолом.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.37 (s, 7H), 10.28 (s, 42H), 8.76 (s, 8H), 8.50 (s, 65H), 8.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 67H), 7.85 – 7.74 (m, 91H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 70H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 69H), 4.59 (t,  $J = 6.2$  Hz, 18H), 4.43 – 4.26 (m, 157H), 3.29 (s, 76H), 2.89 – 2.81 (m, 54H), 2.35 (td,  $J = 6.7, 2.3$  Hz, 161H), 1.82 (dt,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 158H).

### Загальна методика синтезу тіоетерів 10-13

До 0,005 моль 2-меркапто-3-формілхінолін **3**, розчиненого у 25 мл ДМФА додають 0,0075 моль калій карбонату. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин і прикачують 0,006 моль алкеніл(алкініл)галогенід(метансульфат). Отриманий розчин виливають у 100 мл вода-лід і утворений осад фільтрують.

**2-Бутенілтіохінолін-3-карбальдегід 10**. Вихід 58%,  $T_{\text{пл}}$ . 33-34 °C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.18 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.96 – 7.79 (m, 4H), 7.60 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.92 (td,  $J = 16.7, 6.6$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2H), 5.05 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 3.43 – 3.21 (m, 7H), 2.47 (s, 3H).

**2-Пентенілтіохінолін-3-карбальдегід 11**. Вихід 63%. Коричнева олія.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.19 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.94 – 7.84

(m, 4H), 7.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.88 (td,  $J = 16.8, 6.5$  Hz, 2H), 5.08 (d,  $J = 17.3$  Hz, 2H), 5.01 (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 2.22 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.81 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H).

**2-Бутенілтіохінолін-3-карбальдегід 12.** Вихід 55%,  $T_{\text{пл.}}$  121-122 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  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).

**2-Пентенілтіохінолін-3-карбальдегід 13.** Вихід 65%,  $T_{\text{пл.}}$  77 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 2H), 7.60 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 2H).

#### Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазинохінолінію 14, 15.

До 0,00123 моль 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **10**, розчиненого в 25 мл хлороформу (оцтової кислоти), при перемішуванні прикапують 0.00246 моль розчину бром (йоду) в хлороформі чи оцтовій кислоті. Через 8 (бром) чи 16 (йод) год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом (оцтовою кислотою).

#### 1-(бромометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній

**трибромід 14.** Вихід 68%,  $T_{\text{пл.}}$  114-116 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.49 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 8.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J = 11.3, 5.7$  Hz, 1H), 3.65 – 3.41 (m, 2H), 2.98 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H). Знайдено, %: N 2,58.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{NOS}$ . Обчислено, %: N 2,49.

#### 1-(йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній

**трийодид 15.** Вихід 55%,  $T_{\text{пл.}}$  144-147 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dmso)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.44 – 8.27 (m, 2H), 7.99 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.08 (ddd,  $J = 9.0, 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.68 (dt,  $J = 10.5, 8.2$  Hz, 2H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 1H). Знайдено, %: N 1,98.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{I}_4\text{NOS}$ . Обчислено, %: N 1,87.

#### Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазинохінолінію 18, 19.

До 0,00123 моль 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **10**, розчиненого в 25 мл дихлорметану, при перемішуванні прикапують 0.00123 моль розчину броміду йоду

(хлориду йоду) в дихлорметані. Через 8 год осад, що випав, фільтрують, промивають дихлорметаном.

**1-(Йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1Н-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолін-11-ій бромід 18.** Вихід 72%, Тпл. 135-138 °С <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 2.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 32.9, 18.6 Hz, 1H). Знайдено, %: N 3,25. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrINOS. Обчислено, %: N 3,11.

**1-(Йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1Н-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолін-11-ій хлорид 19.** Вихід 70%, Тпл. 142-143 °С <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 28.7, 8.6 Hz, 2H), 8.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 17.7 Hz, 1H). Знайдено, %: N 3,6. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClINOS. Обчислено, %: N 3,45.

### Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазепінохінолінію 16, 17.

До 0,00117 моль 2-пентенілтіохінолін-3-карбальдегіду **11** розчиненого в 25 мл оцтової кислоти, при перемішуванні прикапують 0.00234 моль розчину бром (йоду) в оцтовій кислоті. Через 8 (бром) чи 16 (йод) год осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

**1-(бромометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій трибромід 16.** Вихід 67%, Тпл. 69-72 °С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 7.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 4H). Знайдено, %: N 2,52. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Обчислено, %: N 2,43.

**1-(йодометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій трийодид 17.** Вихід 65%, Тпл. 95-98 °С. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H),

5.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.53 (dd,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 4H). Знайдено, %: N 1,99.  $C_{15}H_{15}I_4NOS$ . Обчислено, %: N 1,83

### Загальна методика синтезу галогенідів тіазепінохінолінію **20, 21**.

До 0,00117 моль 2-пентенілтіохінолін-3-карбальдегіду **11**, розчиненого в 25 мл оцтової кислоти, при перемішуванні прикапують розчин бромиду йоду (хлориду йоду) (0.00117 моль) в оцтовій кислоті. Через 8 год осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

**1-(Йодометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій бромід 20**. Вихід 78%, Тпл. 104-107 °С.  $^1H$  NMR (400 MHz, dmsO)  $\delta$  10.26 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.40 – 8.27 (m, 2H), 7.99 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.45 – 5.22 (m, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.18 – 1.88 (m, 4H). Знайдено, %: N 3,18.  $C_{15}H_{15}BrINOS$ . Обчислено, %: N 3,02

**1-(Йодометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій хлорид 21**. Вихід 75%, Тпл. 100-103 °С.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.03 – 7.93 (m, 1H), 5.31 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.98 (dt,  $J = 13.5, 8.2$  Hz, 4H). Знайдено, %: N 3,41.  $C_{15}H_{15}ClINOS$ . Обчислено, %: N 3,34

### Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазино(тіазепіно)хінолінію **22-24**.

До 0,00118 моль 2-(бутініл)пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** чи **13**, розчиненого в 25 мл хлороформу, при перемішуванні прикапують розчин 0.00236 моль йоду (бромиду) в хлороформі. Через 16 год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом.

**1-(Йодометиліден)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолін-11-ій трийодид 22**. Вихід 60%, Тпл. 170-173 °С.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.26 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.99 (m, 1H). Знайдено, %: N 1,99.  $C_{14}H_{11}I_4NOS$ . Обчислено, %: N 1,87.

**1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій трийодид 23.** Вихід 55%, Тпл. 168-170 °С. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). Знайдено, %: N 1,89. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>I<sub>4</sub>NOS. Обчислено, %: N 1,84.

**1-Бромометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хінолінію трибромід 24.** Вихід 56%. Т<sub>пл.</sub> 169-170°С. <sup>1</sup>H 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). Знайдено, %: N 2,66 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Обчислено, %: N 2,5.

### Загальна методика синтезу моногалогенідів тіазино(тіазепіно)хінолінію 25-27

До 0,00166 моль 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду **12** чи **13**, розчиненого в 25 мл дихлорметану, при перемішуванні прикапують розчин 0.00166 моль хлориду чи броміду йоду в дихлорметані. Через 8 год осад, що випав, фільтрують, промивають дихлорметаном.

**1-(Йодометиліден)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолін-11-ій хлорид 25.** Вихід 74%, Тпл. 155-157 °С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.98 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.72 (m, 3H), 2.99 (m, 1H). Знайдено, %: N 3,5. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>IClNOS. Обчислено, %: N 3,47.

**1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій бромід 26.** Вихід 76%, Тпл. 96-97 °С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.65 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 2H). Знайдено, %: N 3,11. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrINOS. Обчислено, %: N 3,03.

**1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ій хлорид 27.** Вихід 79%, Тпл. 68-69 °С <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 2H). Знайдено, %: N 3,41. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClINOS. Обчислено, %: N 3,35.

## ВИСНОВКИ

У дипломній роботі магістра встановлені закономірності електрофільної циклізації довголанцюгових алкенільних та алкінільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенів, розроблені методи синтезу тіазино(тіазепіно) хіноліній галогенідів.

1. Виявлено, що регіохімія алкілування 2-оксо- та 2-тіоксохінолін-3-карбальдегіду відрізняється і залежить від природи функціональної групи в положенні 2 хіноліну та умов проведення реакції. 2-Тіоксохінолін-3-карбальдегід алкілується по атому сульфуру з утворенням ненасичених тіоетерів. Натомість, алкілування хінолону є нерегіоселективний процес, в результаті чого виділено суміші N- та O-алкільних похідних хінолону.

2. Встановлено, що при галогенуванні алкенільних(алкінільних) тіоетерів хінолінкарбальдегіду розмір анельованого азациклу залежить від довжини термінального алкілненасиченого замісника. При галогеноциклізації бутенільних та бутінільних тіоетерів утворюються галогеніди тіазинохінолінію, а пентенільних та пентінільних тіоетерів – тіазепінохіноліній галогеніди.

3. Знайдено, що напрямок галоциклізації алкенільних(алкінільних) тіоетерів хінолінкарбальдегіду не залежить від природи галогеновмісного електрофільного реагенту. Цей вплив відображається тільки на виді аніону в азаанельованих солях хінолінію.

4. Доведена стереоселективність галогенування 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду, яка приводить до утворення одного конфігураційного ізомеру – *E*-ізомеру, що доведено експериментами ядерного ефекту Оверхаузера.

## РЕЗЮМЕ

Встановлені закономірності електрофільної циклізації довголанцюгових алкенільних та алкінільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенів, розроблені методи синтезу тіазино(тіазепіно) хіноліній галогенідів. Доведена стереоселективність галогенування 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду, яка приводить до утворення одного конфігураційного ізомеру – *E*-ізомеру. Знайдено, що напрямок галоциклізації алкенільних(алкінільних) тіоетерів хінолінкарбальдегіду не залежить від природи галогеновмісного електрофільного реагенту, а цей фактор впливає на вид аніону в азаанельованих солях хінолінію.

## SUMMARY

The regularities of electrophilic cyclization of long-chain alkenyl and alkynyl thioethers of quinoline-3-carbaldehyde under the action of halogens were established. Methods of synthesis of thiazino(thiazepino)quinolinium halides were elaborated. The stereoselectivity of the halogenation of 2-butyryl(pentyryl)thioquinoline-3-carbaldehyde has been proven – the last leads to the formation of one configurational *E*-isomer. It was found that the direction of halocyclization of alkenyl (alkynyl) thioethers of quinoline carbaldehyde does not depend on the nature of the halogen-containing electrophilic reagent, and this factor affects the type of anion in azaannelated quinoline salts.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Onysko M., Filak I., Lendel V. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde. *Heterocycl. Commun.*, 2016, 22(5), 295–299.
2. Onysko M., Filak I., Lendel V. Halogenoheterocyclization of terminally substituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes. *Heterocycl. Commun.*, 2017, 23(4), 309–312.
3. Sanislo C., Filak I., Onysko M., Lendel V. Iodoheterocyclization of 2-allylselenoquinoline-3-carbaldehyde. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2012, 2 (28), 76-77.
4. Filak I., Onysko M., Lendel V. Synthesis and heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-ene-1-ylthio)quinolincarbaldehyde. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2014, 2 (32), 53-54.
5. Filak I., Onysko M., Lendel V. Chalkogenhalogenation 2-alkenylthioquinolin-3-carbaldehyde. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2011, 2 (26), 74-77.
6. Filak I., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-ene-1-ylseleno)quinolincarbaldehyde by selenium tetrabromide. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2015, 1 (33), 56-57.
7. Патент 116884 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогенідів як бактерицидів. /Філак І.О., Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г./. № u 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017.
8. D. G. Kim. Synthesis and halocyclization of 2-alkenylthioquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, 44(11), 1355-1358.
9. D. G. Kim, et. Synthesis and Iodination of 2-(Alkenylsulfanyl)quinolines. *Journal of organic chemistry* 2015, 51(9) 1313-1317.
10. E. V. Bartashevich, et. Complex structure tri- and polyiodides of iodocyclization products of 2-allylthioquinoline. *Journal of Structural Chemistry*. 2014(1), 112-119.

11. E. V. Bartashevich, V. G. Tsirelson et. Energy properties and structure of 2- and 8-allylthioquinoline. Complexes with iodine. *Journal of Structural Chemistry*, 2014, 55(1), 154-160.
12. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014 50(7), 911-931.
13. D. G. Kim, et. Tandem reactions in the iodination of 2-(2-bromoallyl)thioquinoline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, 46(11), 1415-1417.
14. D. G. Kim et. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, 50(7), 911-933.
15. D. G. Kim, et. Reaction of 2-allyloxy(thio)-4-methylquinolines with halogens. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1996, 32(9), 1075-1077.
16. D. G. Kim, M. I. Kodess, et. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2018, 54(10), 977–980.
17. D. G. Kim. Synthesis of the thiazolo[3,2-a]quinolinium system. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, 46(6), 773-774.
18. D. G. Kim, et. Reaction of N-Vinyl Substituted 2-Hydroxypyridine and 2-Hydroxyquinoline with Halogens. *Khim. Tekhnol.* 34 (1991) 11, 104-106.
19. D. G. Kim, et. Halocyclization of 1-Allyl-6(7)-methylquinolin-2(1H)-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 54(4), 601–605.
20. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, A. V. Turov, and S. V. Slobodzian. 4-hydroxy-2-quinolinones. Bromination of n-allyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines and pyridines unsubstituted in position 3. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 43(9), 1159-1166.
21. D. G. Kim, et. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2018, 54(10), 977–980.

22. D. G. Kim et. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, 50(7), 911-931.
23. D. G. Kim, et. Synthesis of oxazolo[3,2-a]quinolinium triiodide from 4-methyl-1-(3-methylbut-2-enyl)quinolin-2(1h)-one. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, 47(12), 1596-1597.
24. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, V. A. Parshikov, and A. V. Turov. 4-hydroxy-2-quinolones. Synthesis and structure of 2-bromomethyl-4-carboxy-5-methyl-1,2-dihydrooxazolo-[3,2-a]quinolinium bromide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 43(10), 1269-1274.
25. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, and S. V. Shishkina. 4-hydroxy-2-quinolones. Synthesis and structure of ethyl 2-bromomethyl-5-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 43(8), 1001-1007.
26. I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, O. V. Gorokhova, S. V. Shishkina, and A. V. Turov. 4-hydroxy-2-quinolones. Synthesis, structure, and chemical properties of 2-bromomethyl-5-oxo-1,2-dihydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylic acid and its ethyl ester. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 43(5), 617-628.
27. I. V. Ukrainets, Liu Yangyang, N. L. Bereznyakova, and A. V. Turov. 4-hydroxy-2-quinolones. Synthesis and bromination of 1-allyl-3-(arylamino- methylene)quinoline-2,4-(1h,3h)-diones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2009, 45(10), 1235-1240.
28. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, and S. V. Shishkina. 4-hydroxy-2-quinolones. Synthesis, chemical reactions, and analgesic activity of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, 46(9), 1084-1095.
29. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. A. Jaradat, O. V. Bevz, and A. V. Turov. 4-hydroxy-2-quinolones. 204.\* synthesis, bromination, and analgetic properties of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid arylalkylamides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, 48(9), 1347-1356.

30. Chen C.-L., Chen I.-L., Chen J.-J., Wei D.-C., Hsieh H.-J., Chang K.-M., Tzeng C.-C., Wang T.-C. Studies on the alkylation of quinolin-2(1h)-one derivatives. *J. Chil. Chem. Soc.* 2015, 60(1).
31. Paramaguru G., Solomon R.V., Jagadeeswari S., Venuvanalingam P., Renganathan R. Tuning the Photophysical Properties of 2-Quinolinone-Based Donor–Acceptor Molecules through N- versus O-Alkylation: Insights from Experimental and Theoretical Investigations *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2014 (4), 753-766.
32. Kumar R., Abdullah M.M., Synthesis, Characterization and Anticonvulsant Potential of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazole Analogues. *Asian J. Org. Chem.* 2019, 31 (6), 1389-1397.
33. Almansour A.I., Arumugam N., Prasad S., Kumar R.S., Alsalhi M.S., Alkaltham M.F., Al-Tamimi H.A. Investigation of the Optical Properties of a Novel Class of Quinoline Derivatives and Their Random Laser Properties Using ZnO Nanoparticles. *Molecules* 2022, 27 (1), 145.
34. Parmar N.J., Barad H.A., Pansuriya B.R., Teraiya S.B., Gupta V.K., Kant R. An efficient one-pot synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of some novel quinolyldibenzo[b,e][1,4]diazepinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22 (11), 3816-3821.
35. Shashikumar N.D., Krishnamurthy G., Bhojyanaik H.S., Lokesh M.R., Jithendrakumara K.S. Synthesis of new biphenyl-substituted quinoline derivatives, preliminary screening and docking studies. *Chem. Sci.* 2014, 126 (1), 205-212.
36. Insuasty D., Abonia R., Insuasty B., Quiroga J., Laali K.K., Nogueras M., Cobo J. Microwave-Assisted Synthesis of Diversely Substituted QuinolineBased Dihydropyridopyrimidine and Dihydropyrazolopyridine Hybrids. *ACS Comb. Sci.* 2017, 19 (8), 555–563.
37. Laali K.K., Insuasty D., Abonia R., Insuasty B., Bunge S.D. Novel Quinoline-Imidazolium Adducts via the Reaction of 2-Oxoquinoline-3- Carbaldehyde and Quinoline-3-Carbaldehydes with 1-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride, *Tetrahedron Lett.* 2014, 55 (31), 4395-4399. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.094>

38. Gaikwad N.B., Bansode S., Biradar S., Ban M., Srinivas N., Godugu C., Yaddanapudi V.M. New 3- (1H- benzo[d]imidazol- 2- yl)quinolin- 2(1H)- one-based triazole derivatives: Design, synthesis, and biological evaluation as antiproliferative and apoptosis- inducing agents. *Arch. Farm.* 2021, 354 (11), 2100074.
39. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B., Hayes R., Keyzad A., Rhouati S., Robinson A.. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 9. Synthetic application of the 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 1981, 2509-2517.