

Ім'я користувача:
приховано налаштуваннями конфіденційності

ID перевірки:
1016257268

Дата перевірки:
16.05.2024 19:29:39 EEST

Тип перевірки:
Doc vs Internet

Дата звіту:
16.05.2024 19:32:04 EEST

ID користувача:
100013794

Назва документа: Дипломна робота Поковба2

Кількість сторінок: 38 Кількість слів: 6872 Кількість символів: 39699 Розмір файлу: 1.37 MB ID файлу: 1016044670

Виявлено модифікації тексту (можуть впливати на відсоток схожості)

13% Схожість

Найбільша схожість: 2.92% з Інтернет-джерелом (<http://www.freepatentsonline.com/9073890.html>)

13% Джерела з Інтернету

572

Сторінка 40

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

3

Підозріле форматування

13
сторінок

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

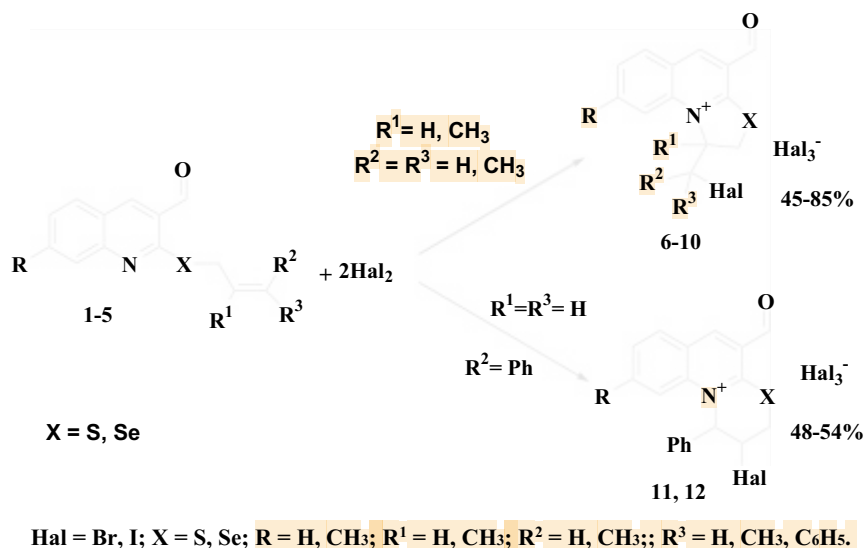
Функціонально заміщені азаконденсовані хіноліни є біологічно активними сполуками. Саме тому огляд літератури присвячений методам синтезу азаконденсованих хінолінів, які одержані електрофільною внутрішньомолекулярною гетероциклізацією.

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, галогенотетероциклізація 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].

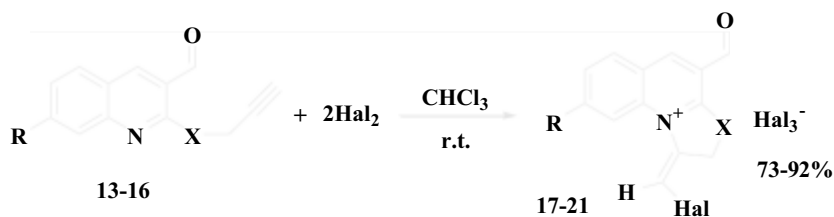
Схема 1.1



3

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



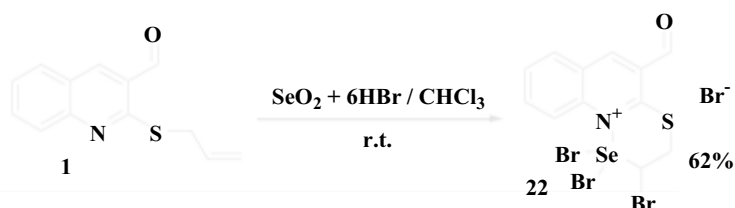
Hal = Br, I; X = S, Se; R = H, CH₃;

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 тіоестерами хінолінальдегіду. Однак, регіохімія процесу залежить від природи алкіленасиченого замісника. При реакції 2-алілтіохінолінкарбальдегіду **1** із селентетрабромідом (діоксид селену у надлишку бромоводневої кислоти) у хлороформі за кімнатної температури виділено тіаселеназинохіноліній бромід **22** [5].

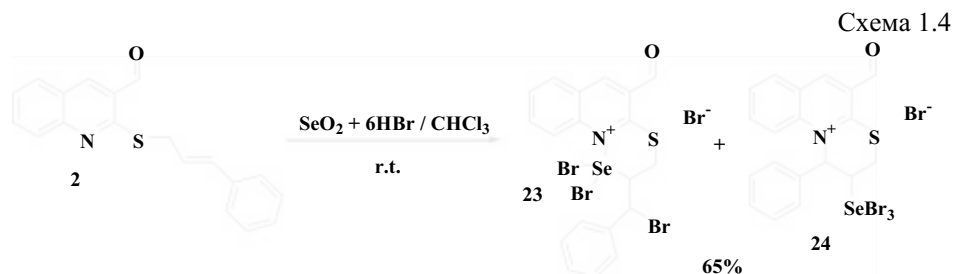
Схема 1.3



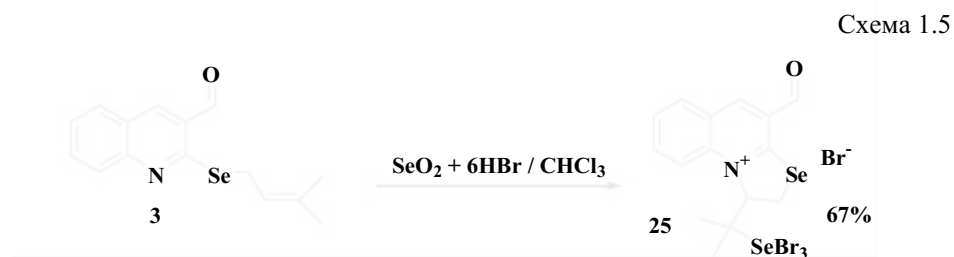
При використанні інтернального алільного тіоестеру **2** (2-цинамілтіохінолінкарбальдегід) у реакції з селентетрабромідом утворюється

4

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 ^1H ЯМР, становить 1:0,7 [5].

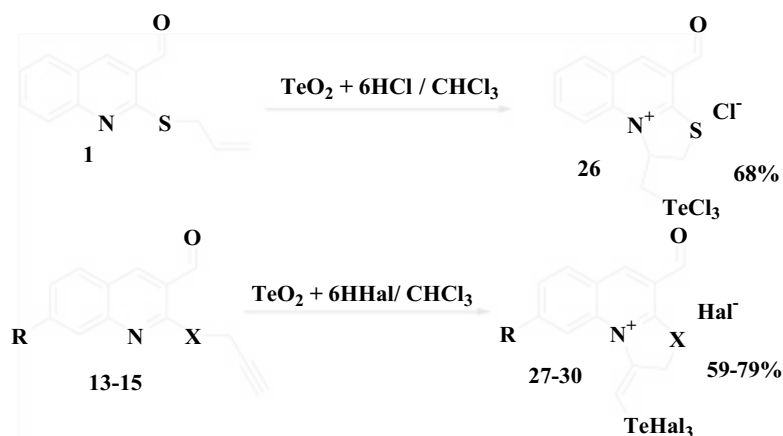


Інший інтернальний алільний селеноестер хінолін-3-карбальдегіду **3** (2-пренілтіохінолін-3-карбальдегід) при взаємодії з тетрабромідом селену регіоселективно циклізується в селеназоло[3,2-*a*]хіноліній бромід **25** [6], що містить як ендо-, так і екзоциклічний селен.



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 тригалогенотелурою групою. Процес є регіоселективний, а у випадку пропаргільних похідних і стереоселективний. Телуровмісні солі тіазолінохінолінію проявляють бактерицидну активність [7].

Схема 1.6



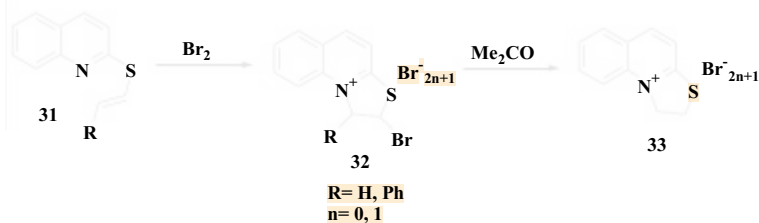
Таким чином, на регіоселективність ЕВЦ 2-алкенілтїо(селено)хінолін-3-карбальдегідів впливає природа замісника біля термінального атома карбону алїла, що приводить до аелювання тіа(селен)золінового чи тіа(селен)азинового циклів до каркасу хіноліну.

1.2. Гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) хінолінів

1.2.1. Гетероциклізація S-алкенілтїозаміщених хінолінів

2-Алкенілтїохіноліни 31 циклізуються під дією брому з утворенням суміші моно- та трибромідів 32. Обробкою ацетоном трибромідів виділено моноброміди 33 [8]. Слід відмітити, що автори вказують на однакову регіохімію галоциклізації як вінільного, так і фенілвінільного тіоетерів.

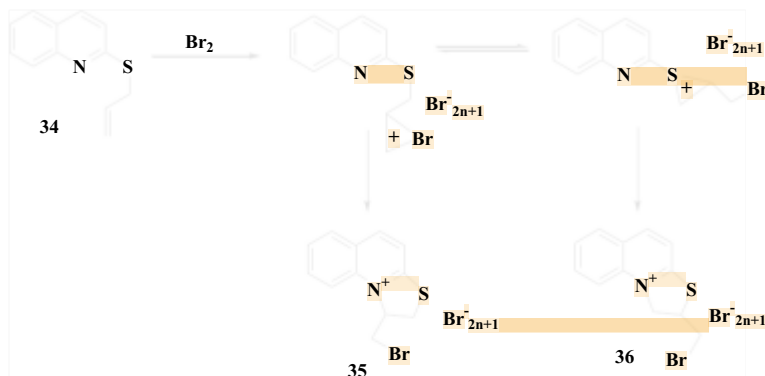
Схема 1.7



6

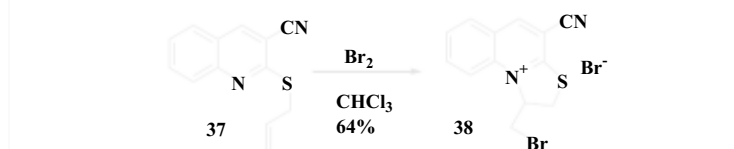
При бромованні алілтіохіноліну **34** утворюються ізомери тіазолохіноліній бромідів **35** та **36**. Автори зазначають, що з проміжного бромонієвого катіона при електрофільній циклізації утворюється ізомер **35**, а з таутомерного проміжного тіранієвого іону — ізомер **36** [8].

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

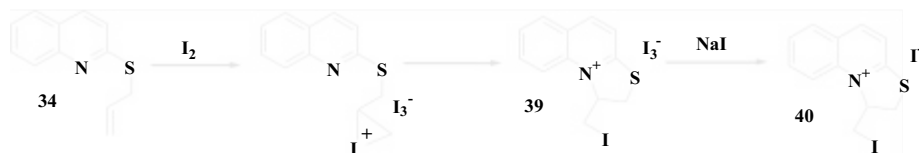
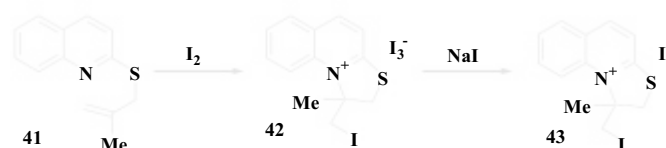
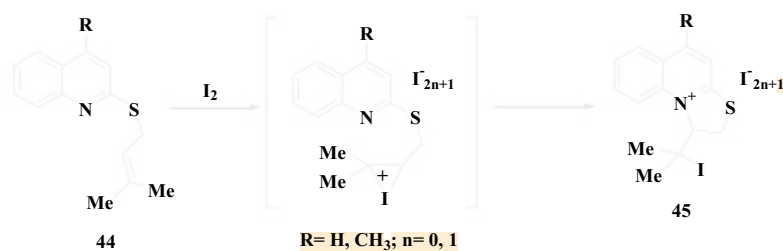


Схема 1.11



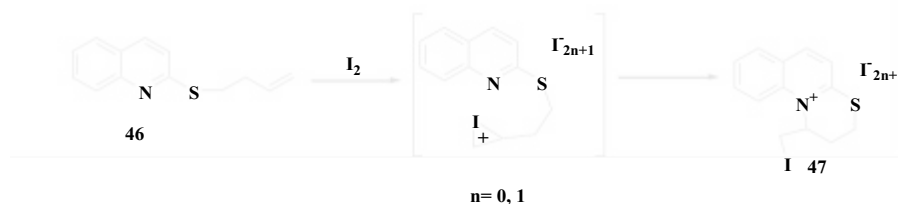
Пренільні тіоетери 4-заміщеного хіноліну **44** при йодоіндукованій циклізації утворюють тіазолінохіноліній моно та трийодиди **45** [9-11].

Схема 1.12



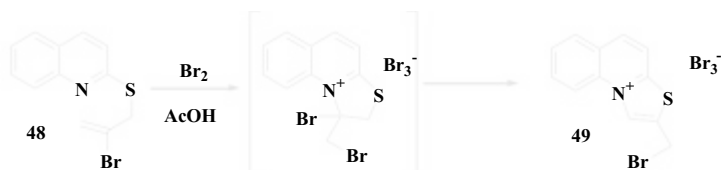
Термінальний бутенільний тіоетер хіноліну **46** під дією йоду циклізується з ателюванням тіазинового кільця з утворенням йодидів **47**, що авторами пояснюється утворенням проміжного йодонієвого катіона [11].

Схема 1.13



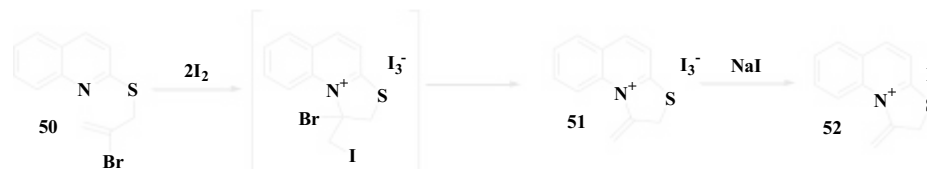
Бромоіндукована циклізація 2-бромоалілтіо хіноліну **48** приводить до тіазолохіноліній триброміду **49**. В процесі реакції відбувається елімування гідрогенброміду і перегрупування з утворенням ароматичної зарядженої системи [12].

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**.

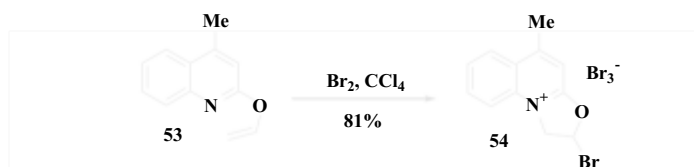
Схема 1.15



1.2.2. Гетероциклізація алкенільних етерів хіноліну

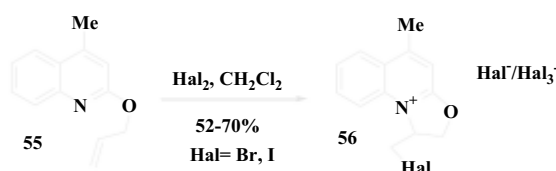
2-Вінілокси-4-метилхінолін **53** при дії бромю циклізується з утворенням 2-бромо-5-метилоксазолохіноліній триброміду **54** [14].

Схема 1.16



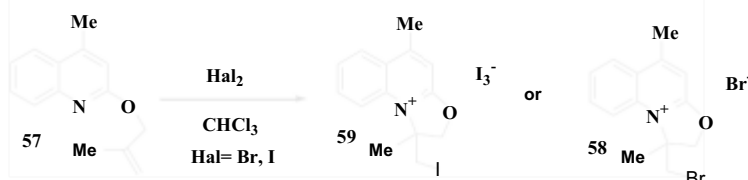
Бромовання та йодування алільного аналогу **55** регіоселективно приводить до утворення з добрими виходами оксазолохіноліну **56** у вигляді суміші моно та тригалогенідів [15].

Схема 1.17



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

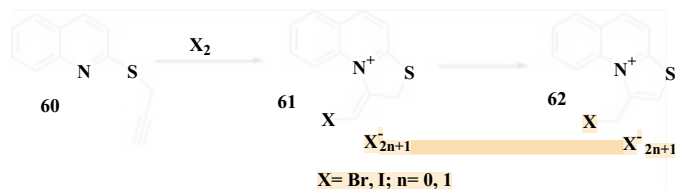
Схема 1.18



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

Галогеноциклізація 2-пропаргільтіохіноліну **60** регіоселективно утворює галогенометинлідензаміщені тіазолохіноліній броміди та йодиди **61**, які при нагріванні ізомеризуються в бромо(йодо)метилзаміщені тіазолохіноліній броміди та йодиди **62**. [17].

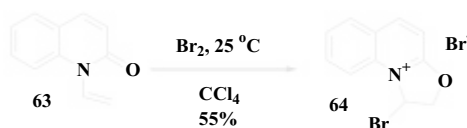
Схема 1.19



1.2.4. Гетероциклізація N-алкенільних похідних хіноліну

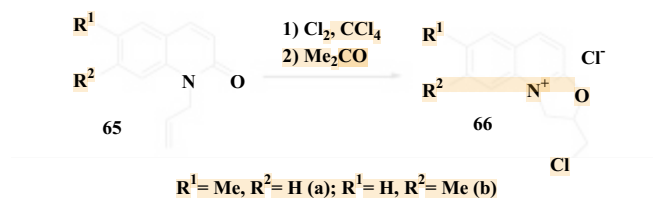
1-Вінілхінолін-2-он **63** під дією бромів регіоселективно циклізується з утворенням з виходом 55% бромиду 1-бромоксазолінохінолінію **64** [18].

Схема 1.20



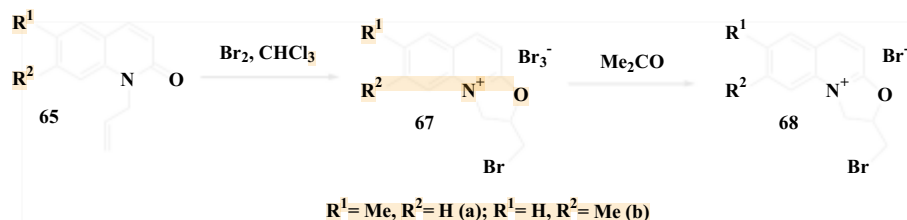
Одиничний випадок хлорування в тетрахлорометані заміщеного 1-алілхінолін-2-ону **65** регіоселективно утворює хлорид 2-хлорометилноксазолінохінолінію **66** [19].

Схема 1.21



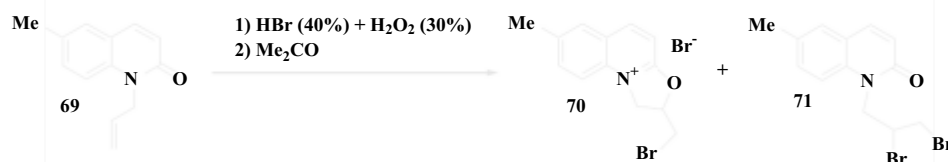
Натомість, бромовання такого ж 1-алілхінолін-2-ону **65** утворює трибромід 2-бромометилноксазолінохінолінію **67**, який обробкою ацетоном переведено у відповідний монобромід **68** [19].

Схема 1.22



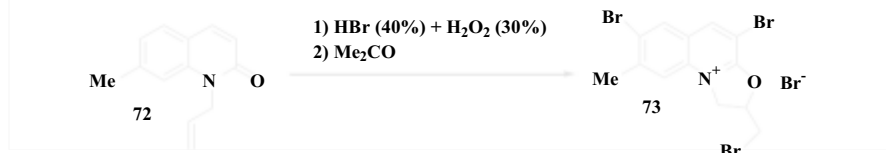
Неочікувано при дії бромідної кислоти в присутності гідроген пероксиду на 1-алілхінолін-2-он **69** відбувається не протоніндукована циклізація, а утворюється суміш продуктів броміндукованої циклізації **70** та приєднання **71** [19].

Схема 1.23



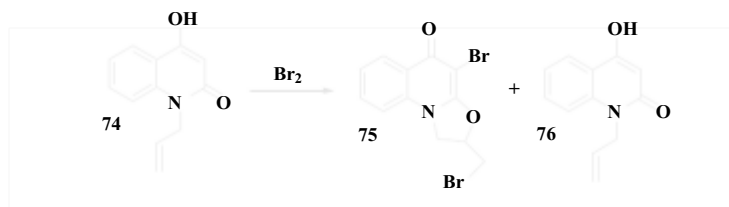
Натомість, інші автори [20] вказують, що ізомерний 7-метил-1-алілхінолін-2-он **72** у вказаних умовах галоциклізується з утворенням виключно моноброміду **73**, що супроводжується також бромуванням хінолінового кільця в положеннях 3 та 6.

Схема 1.24



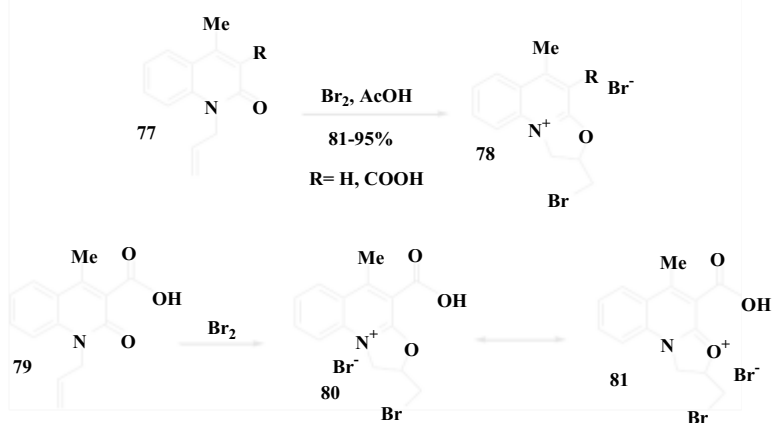
4-Гідрокси-1-алілхінолін-2-он **74** під дією бром утворює як продукт галоциклізації **75**, з одночасним бромуванням хіноліну в положення 3, так і продуктом бромування в положення 3 хіноліну [21].

Схема 1.25



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.

Схема 1.26



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

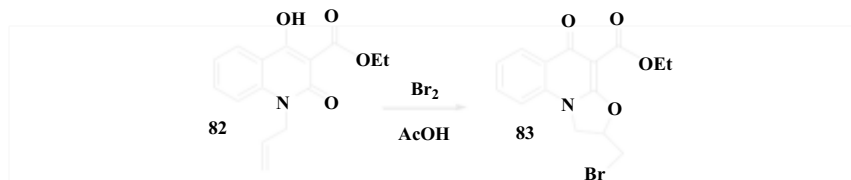


Схема 1.28

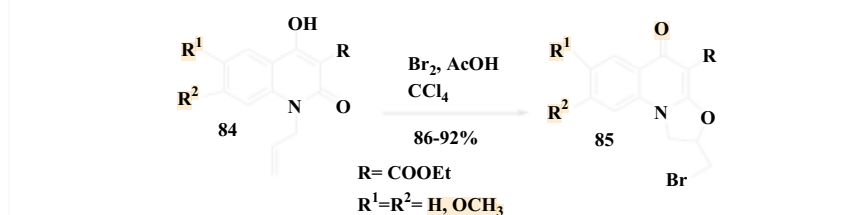
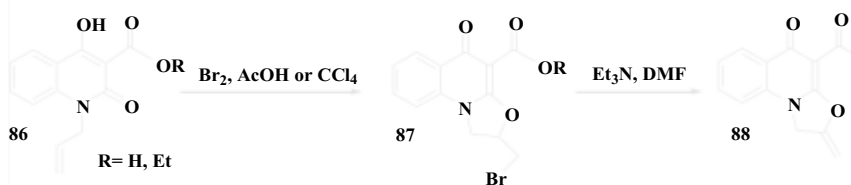
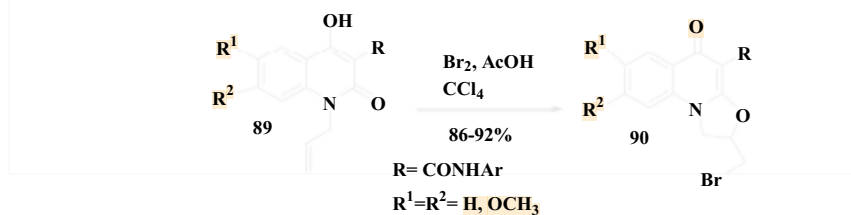


Схема 1.29



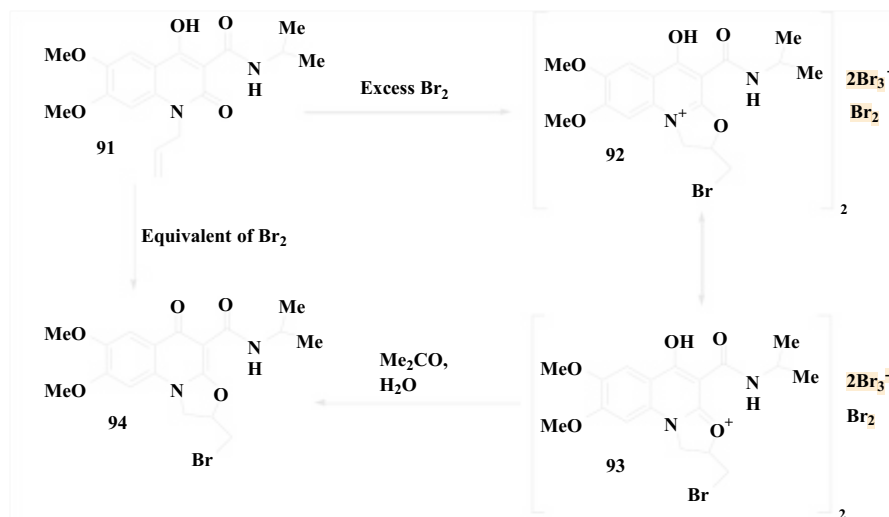
Така ж регіохімія спостерігається і при бромованні N-алільних хінолонкарбоксамідів **89**, що приводить до аелювання оксазолінового циклу [27].

Схема 1.30



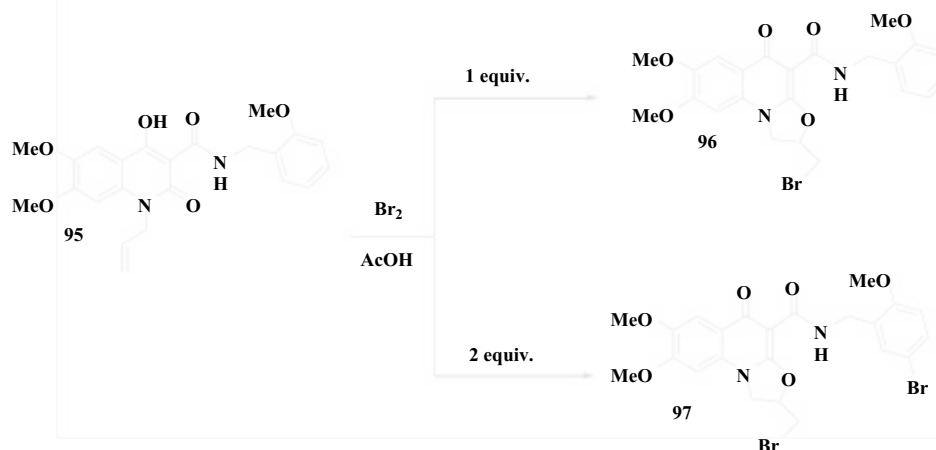
Тетразаміщений 1-алілхінолін-2-он **91** циклізується дією надлишку бромів з утворенням тiazолінохіноліній триброміду **92**, який при дії ацетону переведено у основу **93** [28].

Схема 1.31



Дією еквімолярної кількості бромів на 1-алілхінолін-2-он **95** синтезовано біологічно активний **96**, а дія двократної кількості бромів 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

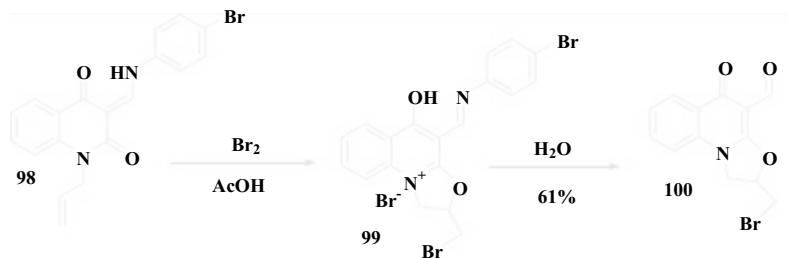
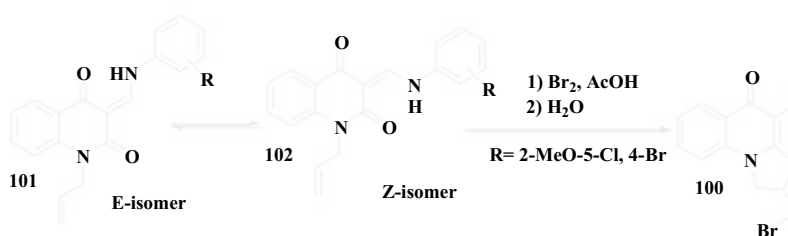
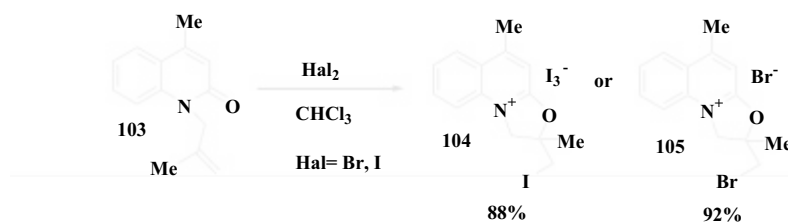


Схема 1.34



1-Металіхінолін-2-он **103** регіоселективно галогеноциклізується з ателюванням 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 алкілненасичених довголанцюгових окси-, тіо- та селено-похідних

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

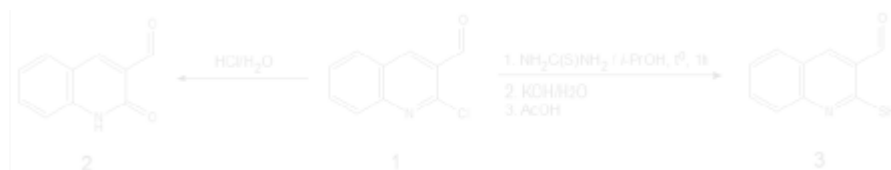
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

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**.

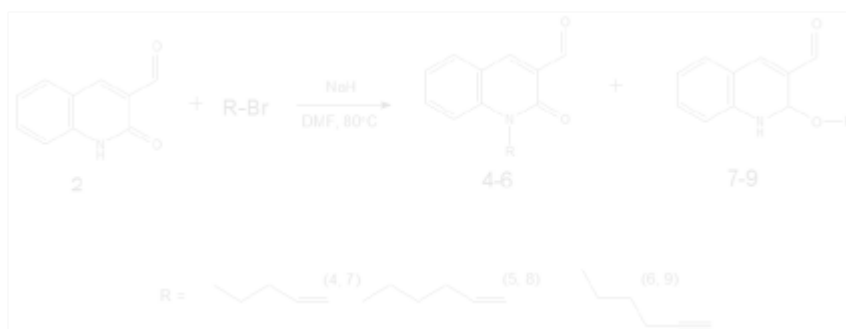
Схема 2.1



Хінолон **2** здатен алкілуватися алкеніл(алкініл)галогенідами по атому нітрогену чи по атому оксигену. Регіоселективність реакцій алкілування залежить від алкілюючого агенту, полярності розчинника, умов проведення реакції та природи і положення функціональних груп у хіноліні [30-38]. В результаті отримували O-, 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 диметилформаміді з використанням натрій гідриду чи калій

карбонату при кімнатній температурі або нагріванні до 80°C протягом 8 годин. Слід відмітити, що використання поташу виявилося 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 O- 4-6 та N-алкілування 7-9. Згідно спектрів ¹H ЯМР співвідношення продуктів алкілування залежить від алкілюючого агенту. Так, при дії на 3-формілхінолін-2-он 4-бромобут-1-ену чи 5-бромопент-1-ену утворюється суміш O- 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 O-бутенілхінолін-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 O- 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.

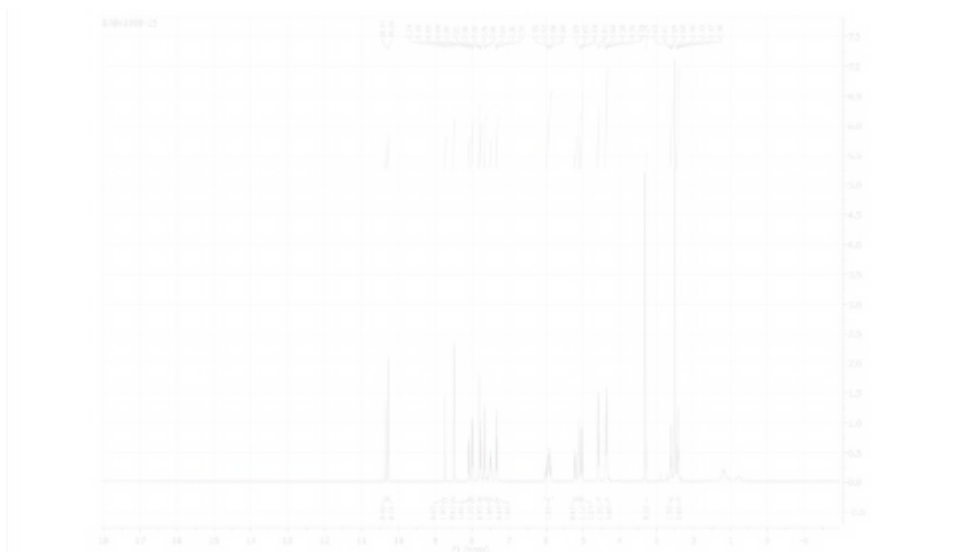
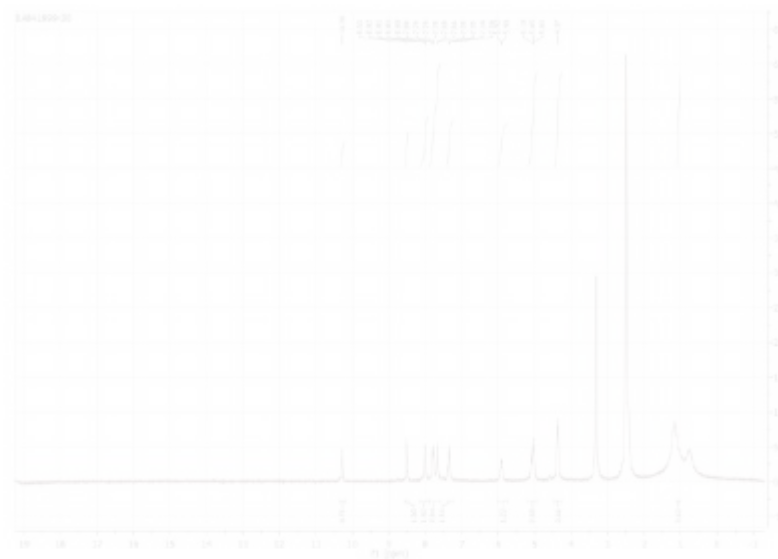


Рис.2.1. Спектр ПМР суміші N- і O- бутенільного хінолін-3-карбальдегіду **4** і **7**. Натомість, в спектрі ПМР N-бутенілхінолін-3-карбальдегіду **4** (рис.2.2), який виділено методом дробної кристалізації з метанолу, видно всі сигнали протонів виключно одного ізомеру. Хімічний зсув протонів альдегідної 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(пентніл) галогеніди та бутініл(пентніл)галогеніди чи метансульфонати. На відміну від хінолону **2**, хінолінтіон **3** алкілюється селективно ВИКЛЮЧНО по атому сульфуру з утворенням тіоестерів **10-13**. Слід зауважити, що такі тіоестери синтезовані вперше.

Схема 2.3.



Спектральні характеристики (ЯМР ^1H та ^{13}C) тіоестерів **10-13** (рис.2.3-2.6) підтверджують алкілювання саме по атому сульфуру.

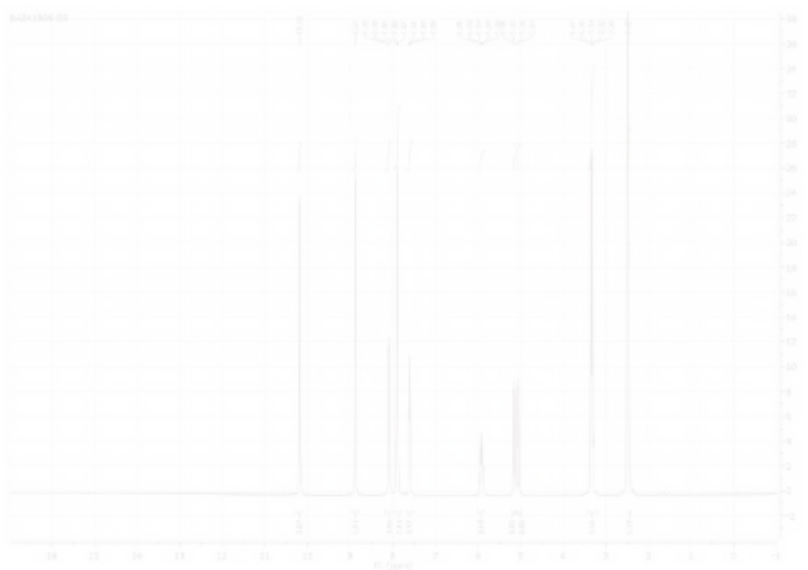


Рис.2.3. Спектр ПМР бутенільного тіоестеру 10

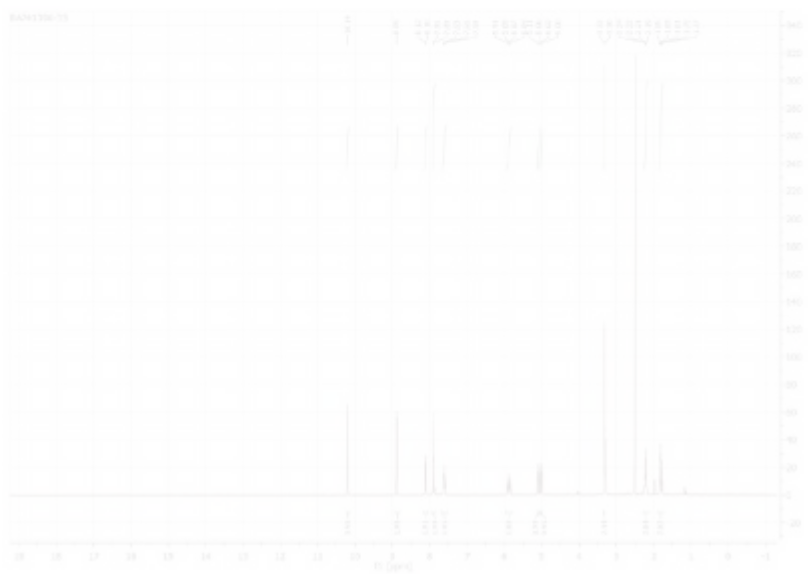


Рис.2.4. Спектр ПМР пентенільного тіоестеру 11

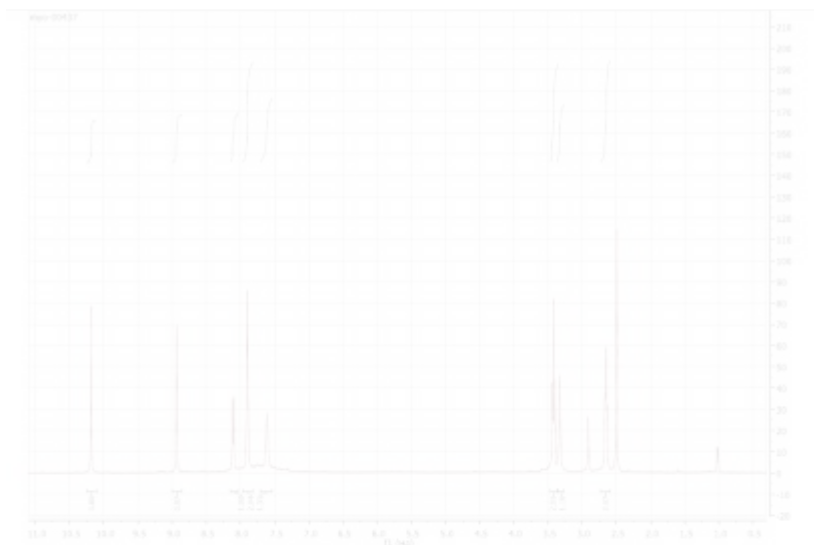


Рис.2.5. Спектр ПМР бутінільного тіоестеру 12.

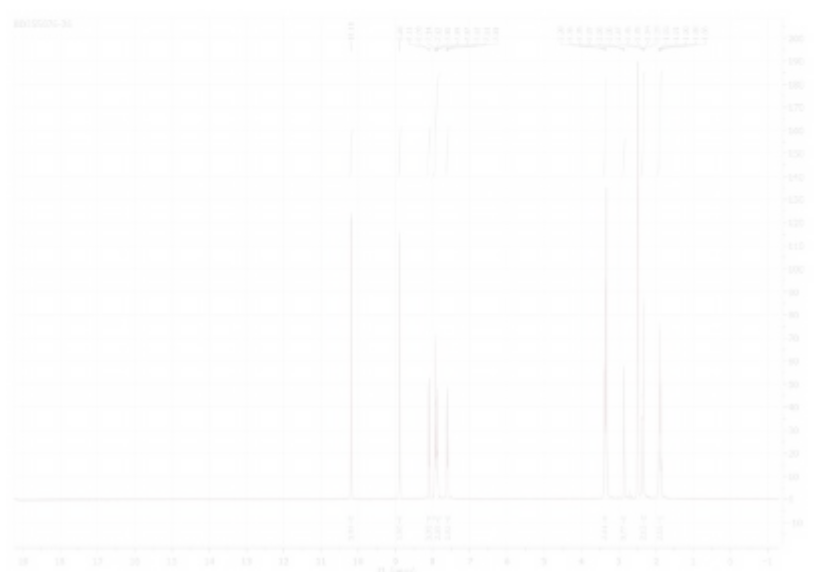


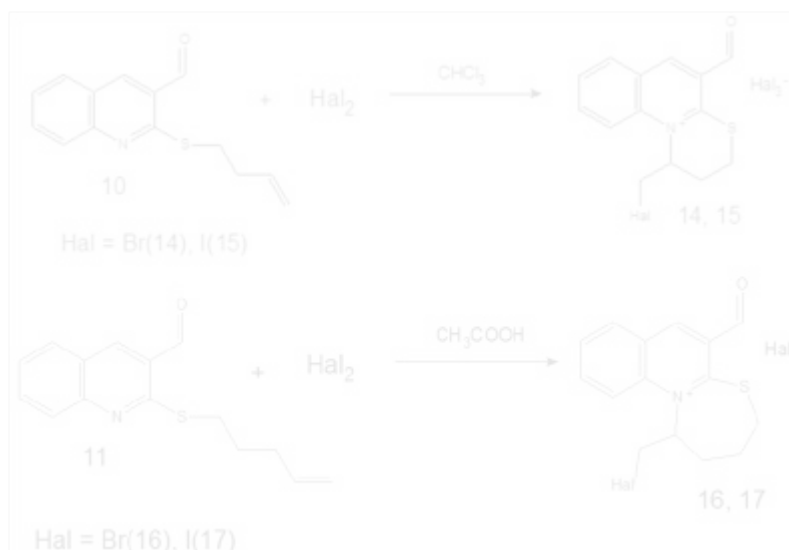
Рис.2.6. Спектр ПМР пентінільного тіоестеру 13.

Таким чином, нуклеофільним заміщенням хлору в хіноліні **1** синтезовано 2-ОКСО-(тіОКСО-) заміщені хінолін-3-карбальдегіди, рiгiоселективнiсть алкiлування яких суттєво вiдрiзняється.

2.2. Електрофільна галогеногетероциклізація 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 тіазінохіноліній 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 ^1H) тіазінохіноліній триброміду **14** (рис.2.7) та тіазепінохіноліній триброміду **16** (рис.2.9) вказують на проходження

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

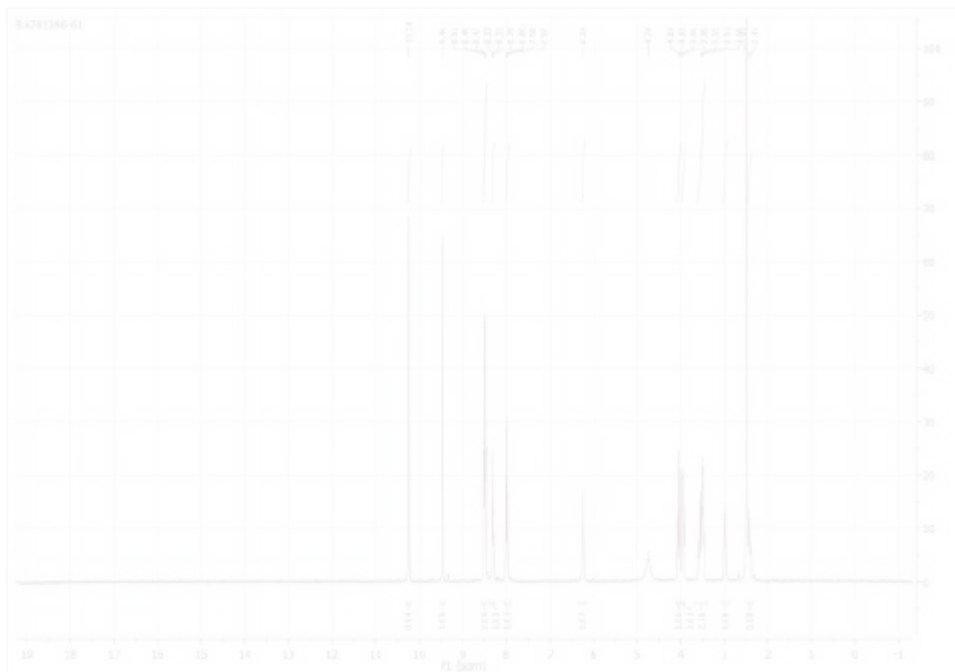
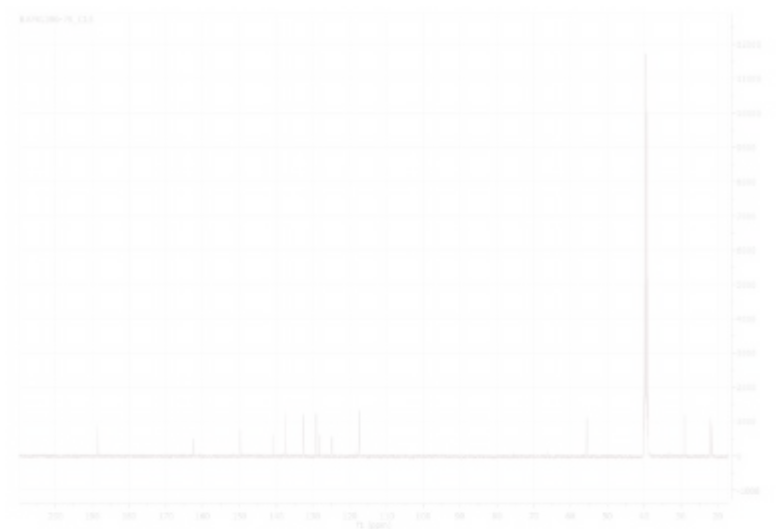
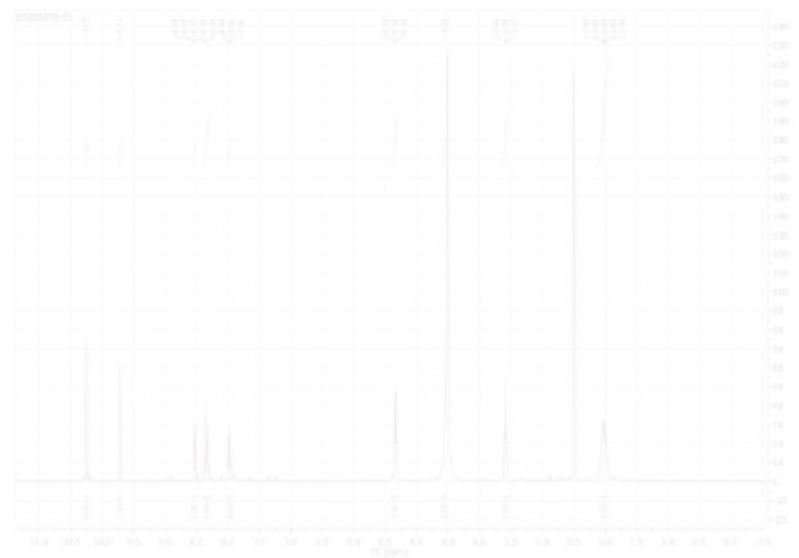


Рис.2.7. Спектр ПМР триброміду тіазинохінолінію **14**.

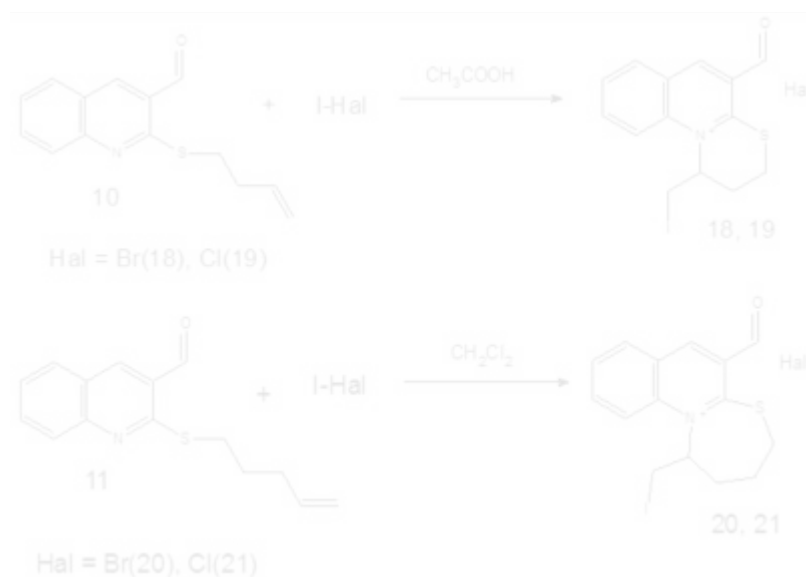
Особливо слід відмітити зміщення і прояв сигналів протонів бромометиленової групи та протону метінової групи. Зміна гібридизації атомів карбону з sp^2 на sp^3 при циклізації вказує на прояв сигналів карбонів у спектрі ЯМР ^{13}C (рис.2.8). Аналогічна картина є при порівнянні спектрів тіоетеру **11**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

Рис.2.8. Спектр ЯМР ^{13}C триброміду тiazинохінолінію **14**.Рис.2.9. Спектр ПМР триброміду тiazепінохінолінію **16**.

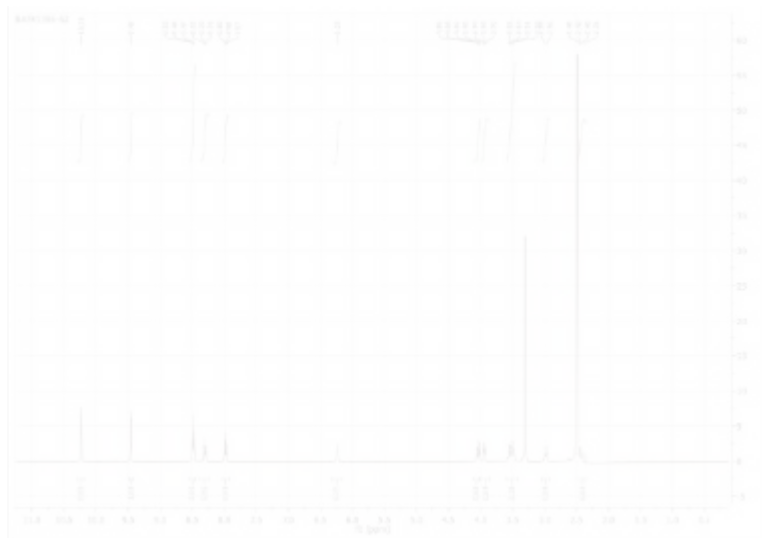
Наступним кроком дослідження було з'ясування регіохімії галогеноциклізації бутенільного **10** та пентенільного тіоетеру **11** під дією гібридних галогенідів, а саме індивідуальних броміду та хлориду йоду. Реакцію 2-бутенілтіохінолін-3-карбальдегіду **10** з еквівалентною кількістю броміду та

хлориду йоду проводили в оцтовій кислоті, а 2-пентенілтїохінолін-3-карбальдегід **11** в дихлорметані. Виявлено, що при восьмигодинному перемішуванні реагентів відбувається йодоциклізація з утворенням броміду **18**, хлориду **19** тіазінохінолінію 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 тіазінохінолінію **18** (рис.2.10) корелюють з відповідними даними ПМР триброміду тіазінохінолінію **14** (рис.2.7.), що підтверджує однаковий напрямок циклізації.

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

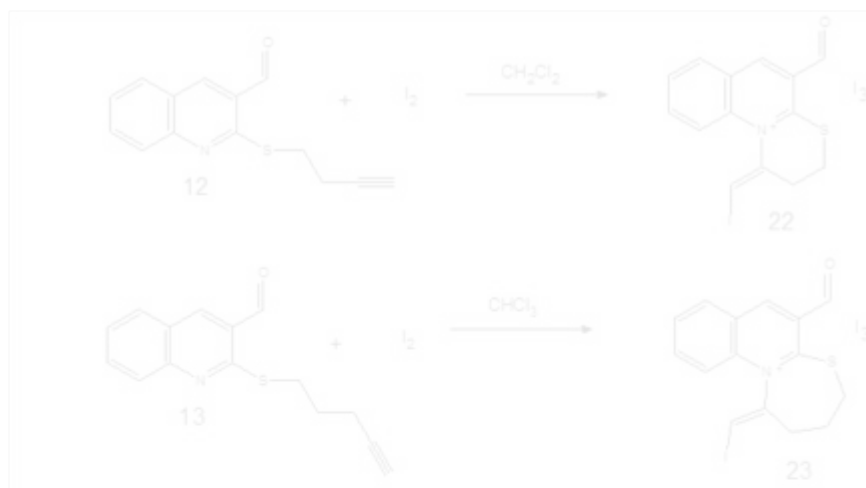
Таким чином, доведена регіохімія галогеноциклізації термінальних довголанцюгових тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду, яка приводить до утворення тіазино(тіазепіно)хінолінієвих солей незалежно від природи електрофільного галогенуючого реагенту.

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.

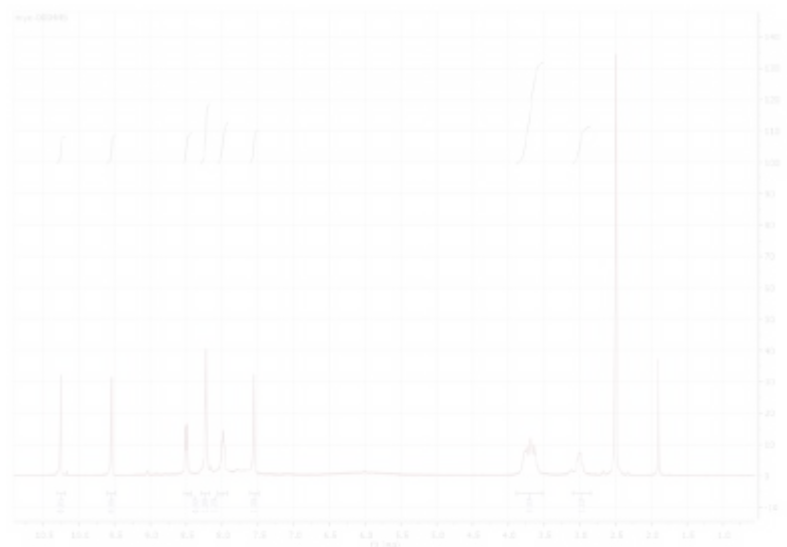
Схема 2.6



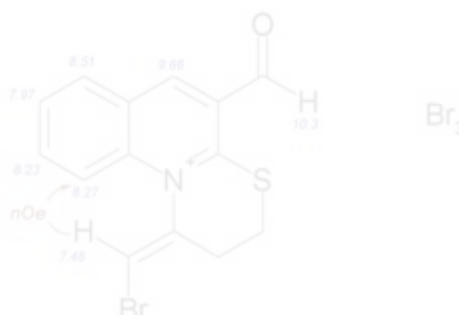
Виділити продукт бромциклізації 2-пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **13** не вдалося, а регіохімія бромциклізації 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду **12** визначена в попередніх дослідженнях на кафедрі органічної хімії УжНУ. Однак, питання стереоселективності процесу залишилося відкритим. Тому для з'ясування стереохімії процесу повторно проведено бромциклізацію 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 продуктів 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.

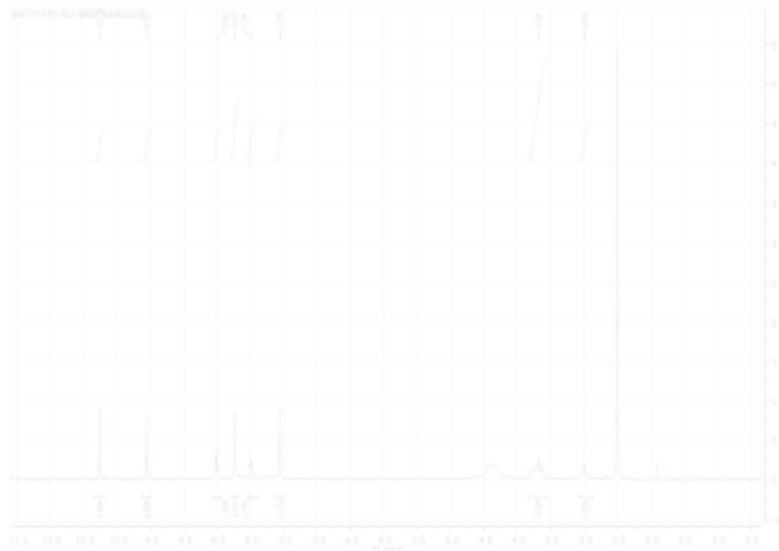
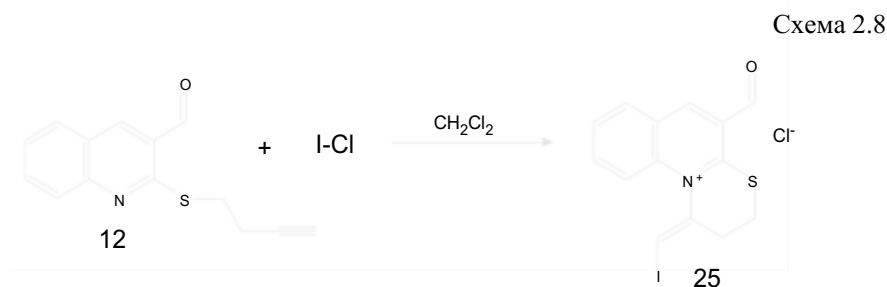
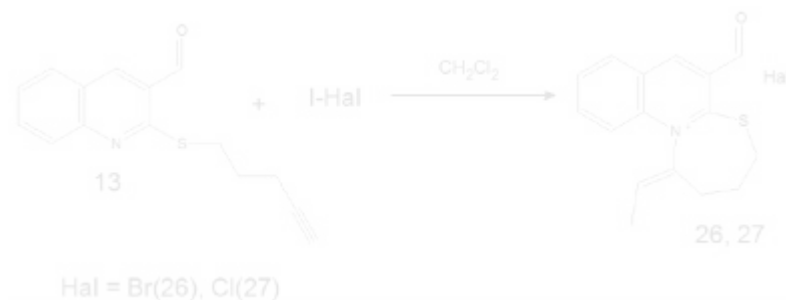


Рис. 2.13. Спектр ПМР трийодиду тіазінохінолінію **22**.

На алкєнільних тіоетерах 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**.



31



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

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

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

Спектри ЯМР ^{13}C записано в розчинах DMCO-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 . Літ. 145°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]. ^1H ЯМР (ДМСО), δ , 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 слабокислої реакції (рН=5-6). Жовтий осад фільтрують і сушать на повітрі. Перекристалізують із диметилформаміду. Вихід 70.1%. $T_{\text{пл.}}$ 260°C (ДМФА) Літ. $259\text{-}260^\circ\text{C}$ [39]. 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 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-оксохінолін-3-карбальдегід 4** та **2-бутенілоксихінолін-3-карбальдегід 7** у співвідношенні 1.5:1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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): δ 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** та **2-пентенілоксихінолін-3-карбальдегід 8** співвідношення 1:2 відповідно. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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) δ 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. ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 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. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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 прикапують 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_{пл.} 33-34 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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_{пл.} 121-122 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 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).

2-Пентенілтіохінолін-3-карбальдегід 13. Вихід 65%, T_{пл.} 77 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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 бромиду 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_{пл.} 114-116 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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. C₁₄H₁₃Br₄NOS. Обчислено, %: N 2,49.

1-(йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній трийодид 15. Вихід 55%, T_{пл.} 144-147 °C. ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 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. C₁₄H₁₃I₄NOS. 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 бромиду йоду

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

1-(Йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-a]хінолін-11-ій бромід

18. Вихід 72%, Тпл. 135-138 °C ¹H 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. C₁₄H₁₃BrINOS. Обчислено, %: N 3,11.

1-(Йодометил)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-a]хінолін-11-ій хлорид

19. Вихід 70%, Тпл. 142-143 °C ¹H 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. C₁₄H₁₃ClINOS. 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 прикапають 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-a]хінолін-12-ій

трибромід 16. Вихід 67%, Тпл. 69-72 °C. ¹H 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. C₁₅H₁₅Br₄NOS. Обчислено, %: N 2,43.

1-(йодометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-a]хінолін-12-ій

трийодид 17. Вихід 65%, Тпл. 95-98 °C. ¹H 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. C₁₅H₁₅I₄NOS. 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-ий бромід 20. Вихід 78%, Тпл. 104-107 °С. ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 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. C₁₅H₁₅BrINOS. Обчислено, %: N 3,02

1-(Йодометил)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хінолін-12-ий хлорид 21. Вихід 75%, Тпл. 100-103 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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. C₁₅H₁₅ClINOS. Обчислено, %: N 3,34

Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазіно(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 (бromу) в хлороформі. Через 16 год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом.

1-(Йодометиліден)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазіно[3,2-а]хінолін-11-ий трийодид 22. Вихід 60%, Тпл. 170-173 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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. C₁₄H₁₁I₄NOS. 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. $^1\text{H NMR}$ (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. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{I}_4\text{NOS}$. Обчислено, %: N 1,84.

1-Бромометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хінолінію трибромід 24. Вихід 56%. Тпл. 169-170°C. $^1\text{H NMR}$: 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{NOS}$. 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. $^1\text{H NMR}$ (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. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IClNOS}$. 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. $^1\text{H NMR}$ (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. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrINOS}$. 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 $^1\text{H NMR}$ (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. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClINOS}$. 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.

21	https://data.epo.org/publication-server/pdf-document/EP82102793NWA1.pdf?PN=EP0063282+EP+0063282&iDocId=6128482&...	0.64%
22	https://www.trademarkelite.com/patent/patent-detail/13927278/09434725/1	5 джерел 0.63%
23	https://patents.justia.com/patent/11124501	20 джерел 0.61%
24	http://www.sumobrain.com/patents/wipo/Compounds-compositions-treatment-parasitic-diseases/WO2014151784A1.html	0.61%
25	https://patents.justia.com/patent/10829468	8 джерел 0.6%
26	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0033-1339550.pdf	4 джерела 0.57%
27	https://patents.google.com/patent/US7807673	0.55%
28	http://www.sumobrain.com/patents/wipo/6-benzyl-2347-tetrahydro-indolo23/WO2010015585A1.html	9 джерел 0.52%
29	https://www.lens.org/lens/patent/US_2010_0063045_A1/fulltext	7 джерел 0.51%
30	https://repositorium.omikk.bme.hu/bitstream/handle/10890/793/ertekezes.pdf?isAllowed=y&sequence=1	22 джерела 0.48%
31	https://s-space.snu.ac.kr/bitstream/10371/125241/1/000000016585.pdf	2 джерела 0.47%
32	http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/334794/1/DiPillo_Fulvia_D.pdf	0.45%
33	https://patents.google.com/patent/CA2804473A1/en	6 джерел 0.42%
34	https://patents.justia.com/patent/10377741	3 джерела 0.41%
35	https://patentscope.wipo.int/search/de/detail.jsf?docId=WO2016124508&tab=PCTDESCRIPTION	2 джерела 0.39%
36	http://eprints.cdu.edu.ua/4310/1/dis.pdf	20 джерел 0.38%
37	http://ctj.isuct.ru/files/2007/v50_n08_2007_full.pdf	0.38%
38	https://os.zhdh.cloud.switch.ch/tind-tmp-epfl/2e823238-9745-4111-97c6-8d1fc05ba6c2?AWSAccessKeyId=ded3589a13b445088...	0.36%
39	http://elar.ufrfu.ru/bitstream/10995/28789/1/978%e2%80%935%e2%80%93903090-97-6_2014.pdf	2 джерела 0.35%
40	https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/4651/2/2018%20-%20Carolina%20Passos%20Cunha.pdf	15 джерел 0.35%
41	http://www.ios.uran.ru/files/aref/aref_01_pryadeina.pdf	0.33%
42	https://patents.justia.com/patent/8106068	0.32%

43	https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/45422/VanaJ_MechanismsofRing_MS_2012.pdf?isAllowed=y&sequence=3	0.32%
44	https://patents.justia.com/patent/9421212	3 джерела 0.29%
45	http://hdl.handle.net/10291/16694	7 джерел 0.29%
46	https://rucore.libraries.rutgers.edu/rutgers-lib/57461/PDF/1/play	0.29%
47	https://patents.google.com/patent/WO2017007938A1/en	3 джерела 0.28%
48	https://patentscope.wipo.int/search/de/detail.jsf?docId=WO2017009804&tab=PCTDESCRIPTION	2 джерела 0.26%
49	https://ijpsr.com/?action=download_pdf&postid=22169	9 джерел 0.26%
50	https://www.rsc.org/suppdata/d3/md/d3md00573a/d3md00573a1.pdf	3 джерела 0.26%
51	https://patents.justia.com/patent/9732089	4 джерела 0.26%
52	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1588466?lang=de	5 джерел 0.26%
53	https://www.research-collection.ethz.ch/bitstream/handle/20.500.11850/151621/eth-657-02.pdf	5 джерел 0.25%
54	https://www.trademarkelite.com/patent/patent-detail/14193656/09067887/1	0.25%
55	https://mdpi-res.com/d_attachment/molecules/molecules-06-00300/article_deploy/molecules-06-00300.pdf?version=1	10 джерел 0.25%
56	https://kwansei.repo.nii.ac.jp/index.php?action=pages_view_main&active_action=repository_action_common_download	2 джерела 0.25%
57	https://patentimages.storage.googleapis.com/5b/37/a6/b0f5aaf72f4ef3/EA026115B1.pdf	0.25%
58	https://patents.google.com/patent/CA2693594A1/en	4 джерела 0.25%
59	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1261020.pdf	0.25%
60	http://www.rsc.org/suppdata/c9/gc/c9gc03957k/c9gc03957k1.pdf	2 джерела 0.25%
61	http://mdpi.com/1420-3049/22/11/1811/pdf	5 джерел 0.23%
62	http://www.freepatentsonline.com/y2014/0171406.html	2 джерела 0.23%
63	http://www.google.com/patents/US20060025445	2 джерела 0.23%
64	https://patentimages.storage.googleapis.com/0e/65/1f/b9ffeb466a48c9/EP3480201A1.pdf	0.23%

65	https://ir.stonybrook.edu/xmlui/bitstream/handle/11401/71909/00000332.sbu.pdf?sequence=3	0.23%
66	http://www.google.it/patents/CA2621503A1?cl=en	0.23%
67	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1588472?lang=de	3 джерела 0.23%
68	https://archive.org/stream/gov.uspto.patents.application.10722184/10722184-2006-05-26-00016-FOR_djvu.txt	0.23%
69	https://www.everycrsreport.com/files/2020-12-15_R43419_b965ed23fb0368b7d0418f6ca3ca433c261e2b36.html	11 джерел 0.19%
70	http://www.google.it/patents/US8114873	2 джерела 0.19%
71	http://www.freepatentsonline.com/9975878.html	2 джерела 0.15%
72	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1591737?id=&issue=10.1055%2Fs-010-500	2 джерела 0.15%
73	https://archive.org/stream/gov.uspto.patents.application.10777310/10777310-2004-08-16-00006-FOR_djvu.txt	0.15%
74	https://www.rsc.org/suppdata/c8/ob/c8ob00862k/c8ob00862k1.pdf	3 джерела 0.15%
75	https://core.ac.uk/download/232380239.pdf	2 джерела 0.15%
76	https://science24.com/paper/25462	0.15%
77	https://repository.lib.ncsu.edu/bitstream/handle/1840.16/6214/etd.pdf?isAllowed=y&sequence=1	0.15%
78	https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/16496/1/Nvuuchem_2017_1_19.pdf	6 джерел 0.13%
79	https://www.hindawi.com/journals/jchem/2021/6663245	0.13%
80	https://harvest.usask.ca/bitstream/handle/10388/13624/ROAYAPALLEY-DISSERTATION-2021.pdf?isAllowed=y&sequence=1	0.13%
81	https://archive.org/stream/gov.uspto.patents.application.10561025/10561025-2005-12-16-00010-SPEC_djvu.txt	2 джерела 0.13%
82	https://patents.google.com/patent/WO2003028641A2/en	0.13%
83	http://lrd.yahooapis.com/_ylc=X3oDMTVnZDFoN3NIBF9TAzIwMjMxNTI3MDIEYXBwaWQDTHJlZURUTFYzNEdRVjYwVDFR	9 джерел 0.13%
84	https://patents.google.com/patent/NZ616642B2/en	4 джерела 0.13%
85	https://cdr.lib.unc.edu/downloads/ft848q936	3 джерела 0.13%
86	http://www.freepatentsonline.com/8293901.html	0.12%

