

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

**ФІЛАК**  
**Ігор Олегович**



УДК 547.831.8+ 547.789.6+ 547.789.8

**ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ**  
**2-АЛКЕНІЛ(АЛКІНІЛ)ТІО(СЕЛЕНО)ХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів - 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти та науки України

**Науковий керівник:** кандидат хімічних наук, доцент  
**Онисько Михайло Юрійович**,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
завідувач кафедри органічної хімії

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Обушак Микола Дмитрович**  
Львівський національний університет  
імені Івана Франка,  
завідувач кафедри органічної хімії

доктор хімічних наук, професор  
**Харченко Олександр Васильович**  
ДВНЗ «Український державний хіміко-  
технологічний університет»,  
завідувач кафедри технології органічних  
речовин та фармацевтичних препаратів

Захист відбудеться 16 грудня 2019 р. о 16<sup>00</sup> год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті «Львівська політехніка» за адресою: 79013, м. Львів, пл. Св. Юра, 3/4, ауд. 240

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету «Львівська політехніка» за адресою: 79013, м. Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий «\_\_\_» листопада 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради



О.Г. Будішевська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Багато сполук серед похідних хіноліну виявляють біологічну активність. Їх використовують як лікарські засоби з різною терапевтичною дією, а також як реагенти в органічному синтезі. Аелювання нітрогеновмісних гетероциклів до остова хіноліну розширює можливості пошуку біоактивних сполук у цьому ряду. Зручним та ефективним методом аелювання азольного та азинового циклів є електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація з використанням різних електрофільних агентів. Можливості цього синтетичного підходу далеко не вичерпані. Тому дослідження взаємодії електрофільних реагентів з ненасиченими тіо(селено)похідними хіноліну і вивчення хімічних та біологічних властивостей продуктів циклізації є актуальною проблемою.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дослідження проводилось у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» у межах держбюджетних тем «Конденсовані функціональні похідні піримідину, хіноліну, 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР-01113U002360) та «Нові підходи до цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР-0116U004789).

**Мета та завдання досліджень.** Метою роботи є з'ясування закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів, розробка зручних методів конструювання азо(азино)анельованих хінолінів та дослідження їхніх біологічних властивостей.

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

1) дослідити перебіг реакції електрофільної гетероциклізації 2-аліл-(металіл-, цинаміл-, диметилаліл-, пропаргіл-) тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, йод) та тетрагалогенідів селену і телуру;

2) з'ясувати закономірності регіохімії аелювання нового циклу залежно від природи субстрату (кратності зв'язку ненасиченого замісника, поляризації алкенільного фрагменту, природи халькогену, стеричного фактора), природи електрофільного реагента;

3) розробити препаративні методи одержання нових поліциклічних систем на основі хіноліну;

4) дослідити біологічні властивості халькогеновмісних конденсованих циклічних сполук.

*Об'єкт дослідження:* реакції електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів алкенільних(алкінільних) похідних хіноліну, вивчення хімічних та біологічних властивостей одержаних гетероциклічних систем.

*Предмет дослідження:* 2-S(Se)-алкенільні(алкінільні) похідні хінолін-3-карбальдегіду та їх азоло(азино)анельовані похідні.

*Методи дослідження:* органічний синтез, елементний аналіз, тонкошарова хроматографія, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, гомоядерна кореляційна спектроскопія COSY, ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерна кореляційна спектроскопія (HSQC, HMBC).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлена регіонаправленість реакції електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та тетрагалогенідів селену і телуру та з'ясовано вплив структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія галогенів з 2-S(Se)-алкенільними похідними хінолін-3-карбальдегіду проходить з анелюванням тіазолінового (селеназолінового) чи тіазинового (селеназинового) циклів, залежно від природи замісника біля термінального атома карбону.

З'ясовано, що галогеногетероциклізація 2-S(Se)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду проходить регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазольного(селеназолінового) циклу до хінолінової системи з утворенням продуктів *E*-конфігурації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду, тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту. Алільний та метилбутенільний тіоетери (селеноетери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного *E*-ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано вплив природи халькогену в тіо(селено)етерах на процес галогено- та халькогеногетероциклізації і встановлено, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи для селеновмісних тіоетерів менші у порівнянні з тіоетерами.

Досліджено деякі хімічні та біологічні властивості синтезованих селеновмісних і телуровмісних сполук. Виявлена висока бактерицидна активність телуровмісних тіазоліно(селеназоліно)хінолінів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено ефективні методи синтезу нових азоло(азино)анельованих похідних хінолін-3-карбальдегіду ангулярної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами та халькогентетрагалогенідами.

Проведено біологічні дослідження отриманих сполук і експериментально встановлено, що низка телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну активність.

**Особистий внесок здобувача.** Опрацювання літературних даних за темою дисертації, проведення експериментальних досліджень, обробка отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків роботи зроблені особисто дисертантом.

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

Аналіз деяких спектральних досліджень проведено у співпраці з д.х.н., професором Гуровим О.В. Дослідження біологічної активності одержаних сполук проведено у співпраці з доцентом кафедри мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», к.б.н. В.В. Пантьо.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Результати роботи доповідались на XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010); симпозіумі «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» (Санкт-Петербург, 2011); XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013); XV науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2015» (Львів, 2015); міжнародній конференції Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015 (Харків, 2015 р.); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016 р.); 7 Українській конференції «Домбровські хімічні читання - 2017» (Яремче, 2017 р.); XVIII науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (Львів, 2019 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, у тому числі 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав, 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 патенти України, 8 тез доповідей на українських та міжнародних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із анотації, вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (171 найменування). У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньо-молекулярної циклізації ненасичених похідних хіноліну. Результати власних досліджень автора викладені у другому розділі, який присвячений вивченню реакції 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенів та халькогенгалогенідів. Третій розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. Загальний обсяг дисертації складає 142 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

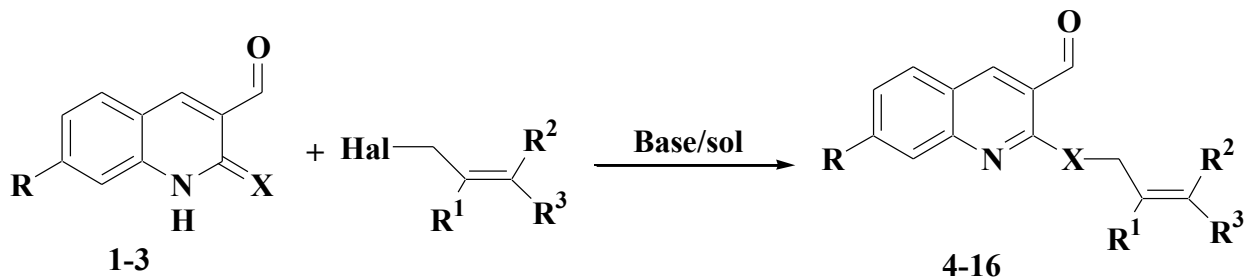
### Синтез 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду

Вихідними реагентами для наших досліджень слугували 2-тіоксохінолін-3-карбальдегід **1**, 7-метил-2-тіоксохінолін-3-карбальдегід **2** та 2-селенохінолін-3-карбальдегід **3** (схема 1). Алкілюванням цих реагентів по атомам сірки чи селену вводили замісники з кратними зв'язками, які є зручними об'єктами для вивчення реакцій циклізації при дії електрофілів.

З літературних даних відомо, що в залежності від природи циклізуючого агента, поляризації кратного зв'язку та кислотності середовища, можуть утворюватися гетероцикли з анельованим шести- або п'ятичленним циклом. Тому алкенільні замісники вибирали таким чином, щоб кратні зв'язки були як термінальні, так й інтернальні.

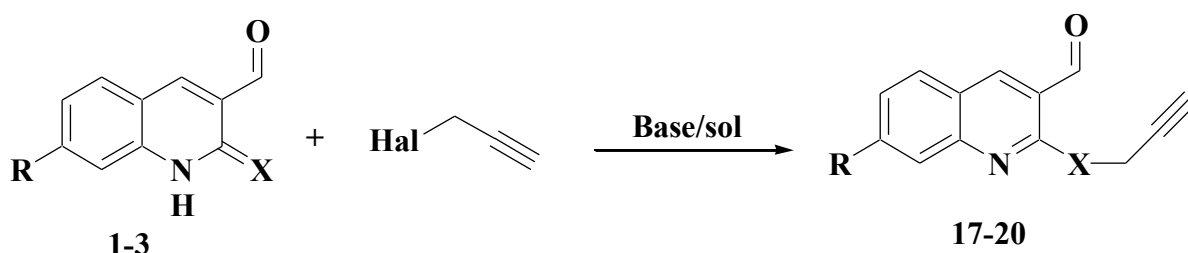
Алкілювання тіонів **1**, **2** та селенону **3** ненасиченими галогенопохідними нами здійснено вперше (схеми 1, 2). Проведено оптимізацію умов реакції. Встановлено, що при алкілюванні металіхлоридом, диметилалілбромідом, цинамілхлоридом та пропаргілбромідом найкраще використовувати як основу луг (NaOH чи KOH) або алкоголь натрію у спиртовому середовищі, тоді як при алкілюванні алілбромідом оптимально проводити реакцію у середовищі ДМФА за наявності луку. Найвищими виявилися виходи алкенільних тіотерів.

Схема 1



**1** X=S; R = H; **2** X=S; R = CH<sub>3</sub>; **3** X=Se; R = H; **4** X=S; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **5** X=S; R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **6** X=S; R = H; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **7** X=S; R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **8** X=S; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>; **9** X=S; R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>; **10** X=S; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = H; **11** X=S; R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = H; **12** X=Se; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **13** X=Se; R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **14** X=Se; R = H; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; **15** X=Se; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>; **16** X=Se; R = H; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = H.

Схема 2



**17** X=S; R = H; **18** X=S; R = CH<sub>3</sub>; **19** X=Se; R = H; **20** X=Se; R = CH<sub>3</sub>;  
Hal = Br, Cl; Base = KOH, EtONa; Sol = *i*-PrOH, EtOH, DMF.

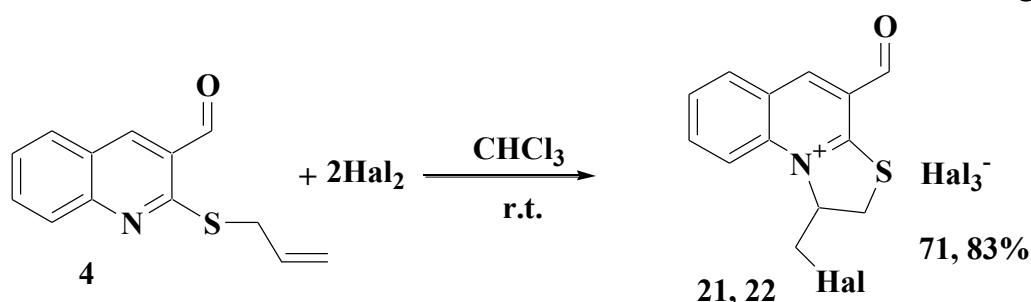
Таким чином, алкілювання 2-тіо(селено)хінолінкарбальдегіду за наявності основи селективно проходить по атому халькогену з утворенням ненасичених тіо(селено)етерів хіноліну, які є перспективними для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації.

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

Бром та йод широко використовують у реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Застосування різних за полярністю розчинників суттєво впливає на регіохімію процесу, склад та виходи продуктів реакції.

Першим модельним алкенільним тіоетером для дослідження галогенування ми вибрали термінально незаміщений 2-алілтїохінолін-3-карбальдегід **4**. Наявність двох нуклеофільних центрів у тіоетері **4** створює передумови для анелювання додаткового гетероциклу шляхом електрофільної гетероциклізації. Галогенування тіоетеру **4** проводили у хлороформі з двократним надлишком броду чи йоду. Нами встановлено, що галогеногетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду **4** відбувається регіоселективно з анелюванням тіазолінового циклу (схема 3). У результаті реакції виділено та ідентифіковано тригалогеніди 1-галогенометил-4-форміл-2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хінолінію **21, 22**.

Схема 3

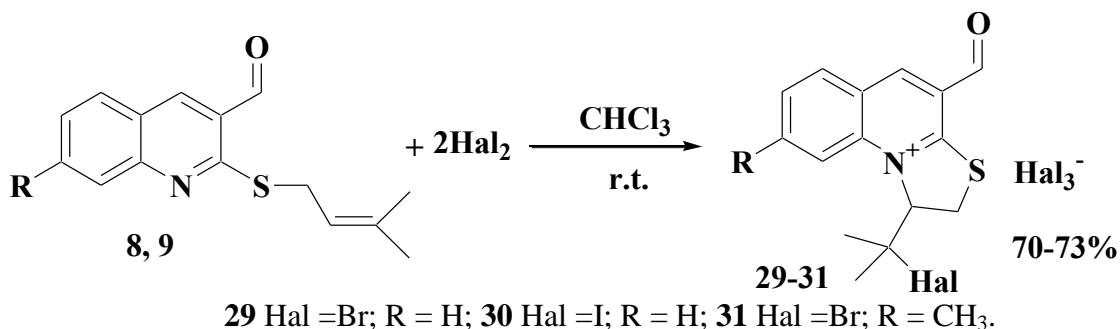


Склад і будову сполук **21, 22** підтверджено елементним аналізом, спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY, гетероядерної кореляції, які показані на рисунку 1.

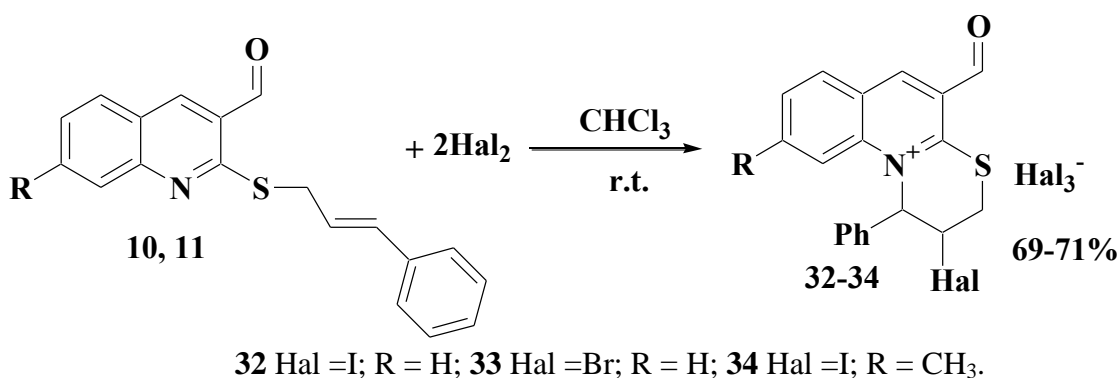
Спектральні дані трийодиду **22** також підтверджують анелювання тіазолінового циклу.







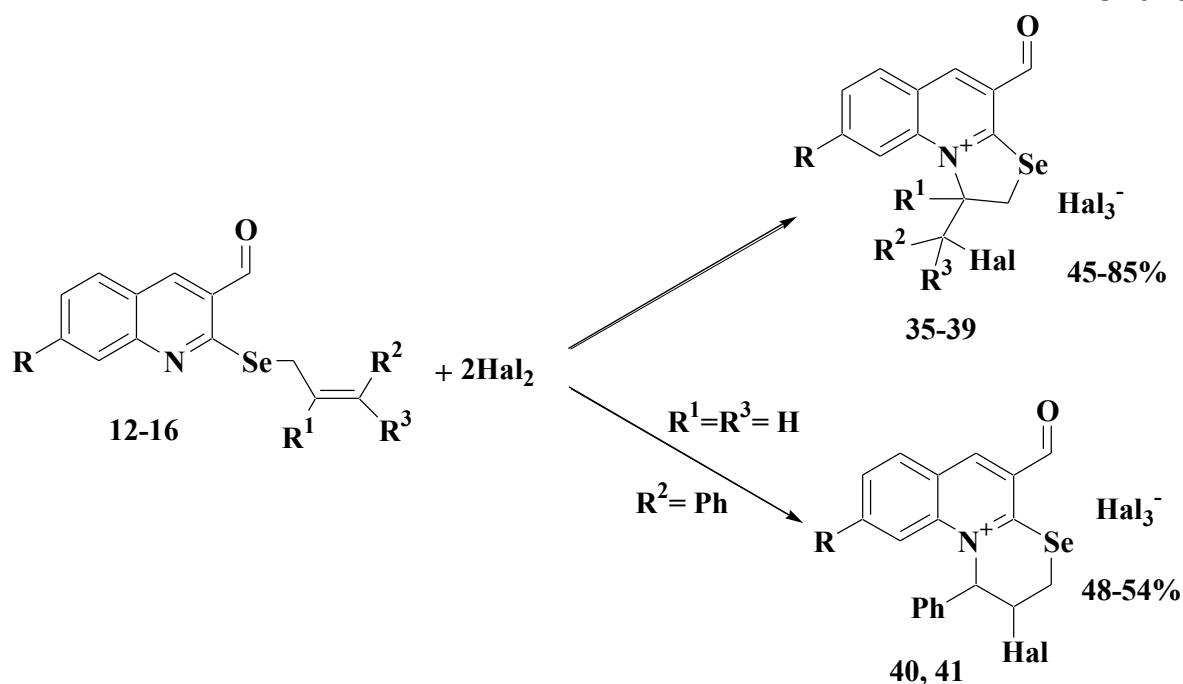
Натомість наявність фенільного замісника біля термінального атома карбону алільного тіоетеру змінює напрямок циклізації. При реакції двох еквівалентів броду чи йоду з 2-цинамілтіохінолін-3-карбальдегідами **10** та **11** у хлороформі утворюються тригалогеніди тіазинохінолінію **32–34** (схема 6).



Такий напрямок циклізації цинамільних тіоетерів азиновмісних гетероциклів відомий і пояснюється зміною поляризації кратного зв'язку алкенільного замісника та стеричним фактором.

Таким чином, напрямок циклізації галогенами алільних тіоетерів хінолінкарбальдегіду залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алільного фрагмента.

Наступним етапом нашого дослідження було з'ясування впливу природи халькогену у положенні 2 хіноліну, з яким зв'язаний алкенільний замісник, на процес галогеноциклізації. Для вирішення цього завдання проведено бродування та йодування алкенільних (алільного, металільного, метилбутенільного, цинамільного) селеноетерів **12–16**, що містять як термінально незаміщений, так і заміщений алільні замісники. Встановлено, що в аналогічних умовах проведення реакції природа халькогену не впливає на регіонаправленість процесу галогенування, але виходи продуктів дещо нижчі у порівнянні з тіоаналогами. Так, галоциклізація алільного, металільного та метилбутенільного селеноетерів приводить до анелювання селеназолінового циклу, а цинамільного – селеназинового циклу до остова хіноліну (схема 7).

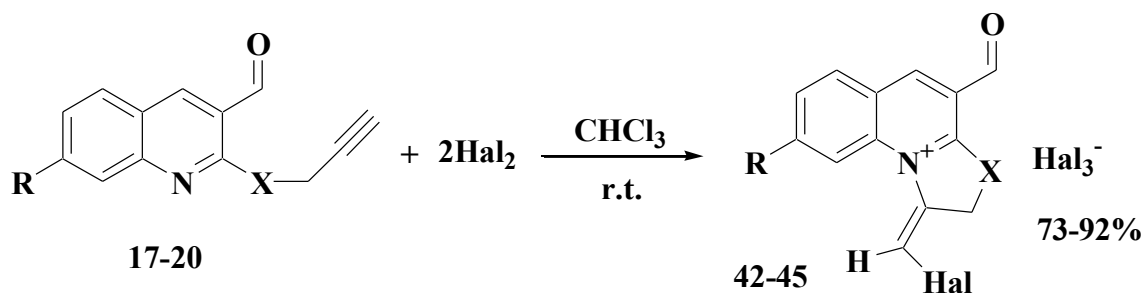


**35** Hal = Br; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ; **36** Hal = I; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ; **37** Hal = Br; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = H$ ; **38** Hal = I; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = H$ ; **39** Hal = Br; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{CH}_3$ ; **40** Hal = Br; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $R^3 = H$ ; **41** Hal = I; R = H;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $R^3 = H$ .

Спектральні дані солей **35–41** корелюють зі спектральними даними відповідних тіоаналогів. Слід зазначити, що даний тип реакцій дає змогу синтезувати біоперспективні селеновмісні гетероцикли без дії сполук селену як електрофільних реагентів.

Введення пропаргільного замісника до атома халькогену відкриває можливість синтезу продуктів циклізації, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок з фіксованою геометрією та придатний до подальшої функціоналізації. Для дослідження регіо- та стереоселективності процесу галогеногетероциклізації як модельні об'єкти використано пропаргільні тіо- та селеноетери **17–20**. Бромовання та йодування проводили у хлороформі за кімнатної температури з двократним надлишком галогену.

Встановлено, що галогеноциклізація пропаргільних похідних **17–20** здійснюється регіо- та стереоселективно з утворенням сполук **42–45** з виходами 73–92%.



**42** Hal = Br; X = S; R =  $\text{CH}_3$ ; **43** Hal = I; X = S; R =  $\text{CH}_3$ ; **44** Hal = Br; X = Se; R = H; **45** Hal = I; X = Se; R =  $\text{CH}_3$ .

Будову сполук **42–45** підтвердили комплексом спектральних досліджень. Визначення розміщення атома бром у біля екзоциклічного подвійного звязку та переважної конформації у розчині альдегідної групи здійснено за допомогою експериментів по гомоядерному ефекту Оверхаузера (ЯЕО). Велике значення ЯЕО для сигналу ароматичного протона з хімічним зсувом 8,34 м.ч при додатковому активуванні на частоті олефінового протона свідчить про *E*-конфігурацію олефінового фрагменту. Наявність ЯЕО між сигналами альдегідного протона та ароматичного протона з хімічним зсувом 9,72 м.ч свідчить про те, що альдегідна група, зв'язана з гетероциклом, має наведену на схемі орієнтацію. Результати експериментів для сполуки (**42**) наведені на рисунку 2:

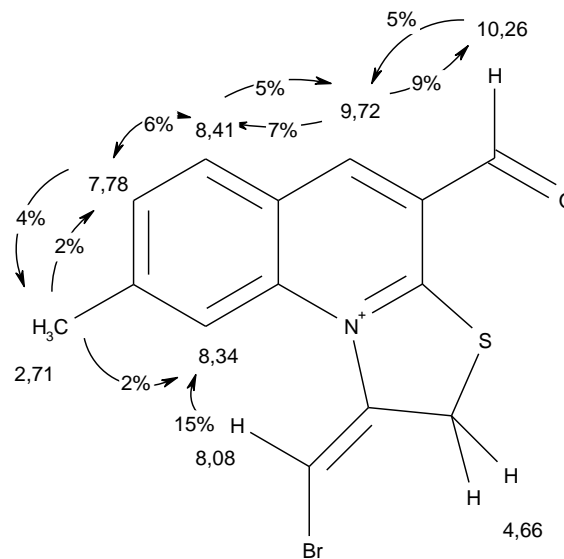


Рис. 2. Схема експерименту гомоядерного ефекту Оверхаузера для сполуки **42**.

Отже, галогенування 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів у м'яких умовах приводить до анелювання тіазолінового, селеназолінового, тіазинового та селеназинового циклів до хіноліну. Варіювання замісників біля термінального атома карбону алільного фрагмента дає можливість керувати дизайном конденсованої системи з ядром хіноліну.

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

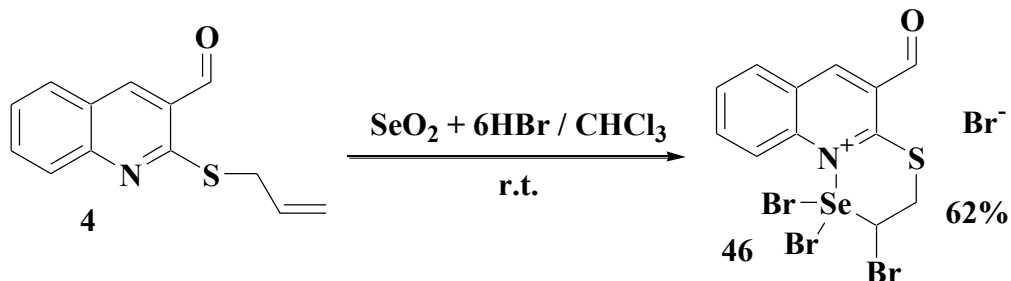
Використання для електрофільної циклізації галогенідів селену та телуру відкриває нові синтетичні можливості, пов'язані перш за все із синтезом маловивчених та перспективних у біологічному відношенні селено(телуро)вмісних гетероциклів. Відомо, що введення у молекули атома халькогену часто позитивно впливає на біологічну активність сполук.

Тетрагалогеніди селену як електрофільні реагенти можна використовувати як попередньо синтезовані із простих речовин, так і одержані *in situ* із діоксиду селену та відповідної галогеноводневої кислоти. Останній метод ми використовували у своїй роботі.

З літературних даних відомо, що при селеногалогенуванні ненасичених тіоетерів гетероциклів анелюються цикли як з екзо-, так і з ендочиклічним атомом селену. На регіохімію процесу впливають будова субстрату, розчинник, умови проведення реакції. У нашій роботі ми дослідили регіонаправленість процесу селеногалогенування для алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду.

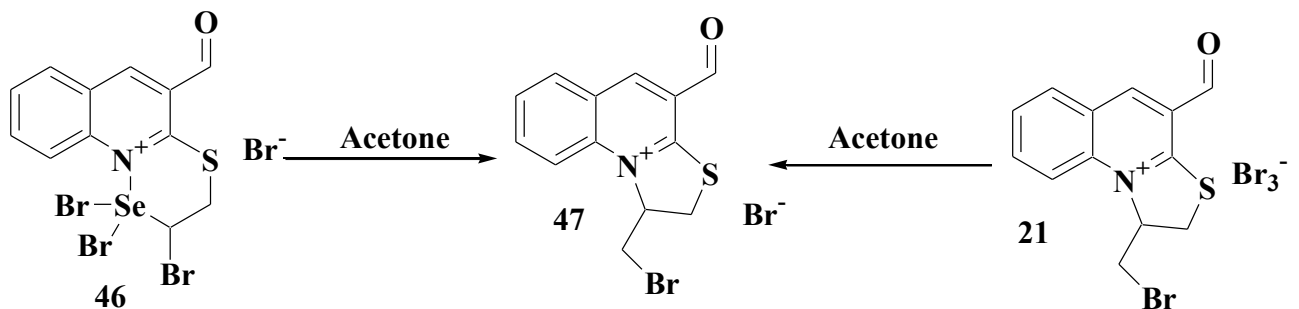
Реакцію 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду **4** із еквімолярною кількістю діоксиду селену проводили у шестикратній кількості бромоводневої кислоти у хлороформі при кімнатній температурі. У результаті реакції утворюється тіаселеназінохінолін бромід **46** (схема 9).

Схема 9

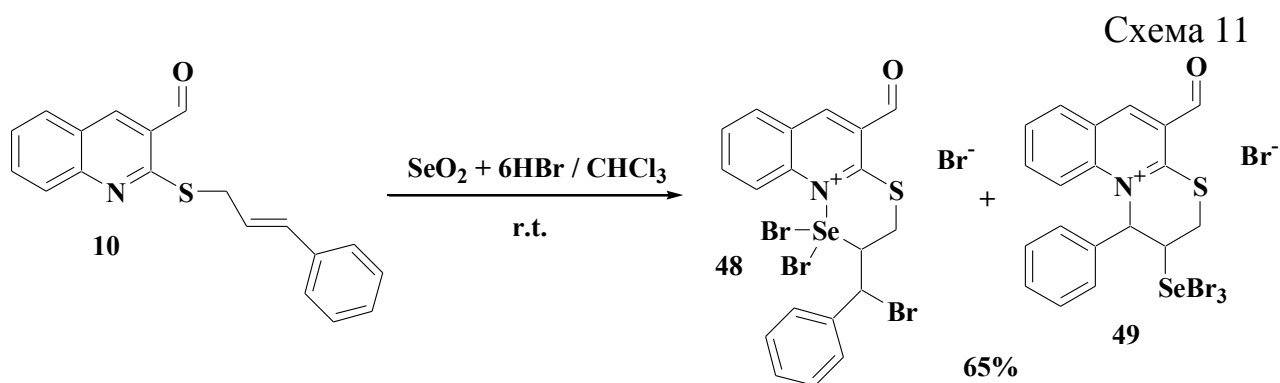


Додатковим доказом анелювання саме тіаселеназінового кільця свідчать хімічні перетворення броміду **46** (схема 10). Так, при обробці броміду **46** ацетоном відбувається екструзія селену і утворюється тіазолінохінолін **47**, який одержували зустрічним синтезом із триброміду **21**.

Схема 10

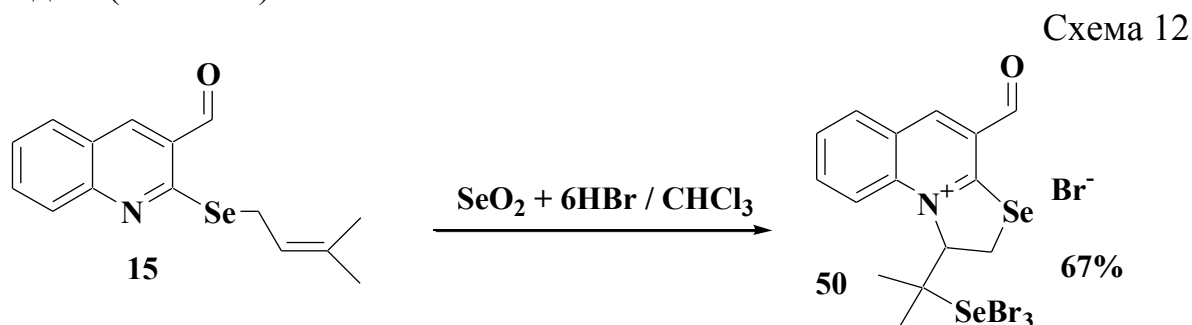


Для дослідження регіоселективності атаки селеновмісного електрофільного реагента на алкенільний тіоетер хінолінкарбальдегіду, що містить замісник біля термінального атома карбону алільного фрагмента, був вибраний цинамільний тіоетер **10**. 2-Цинамілтїохінолін-3-карбальдегід ввели у реакцію селеногалогеноциклізації і з'ясували, що утворюється суміш продуктів гетероциклізації з ендо- (**48**) та екзоциклічним атомом селену (**49**). (схема 11). Співвідношення структурних ізомерів **48** та **49**, за даними ЯМР, становить 1:0.7.

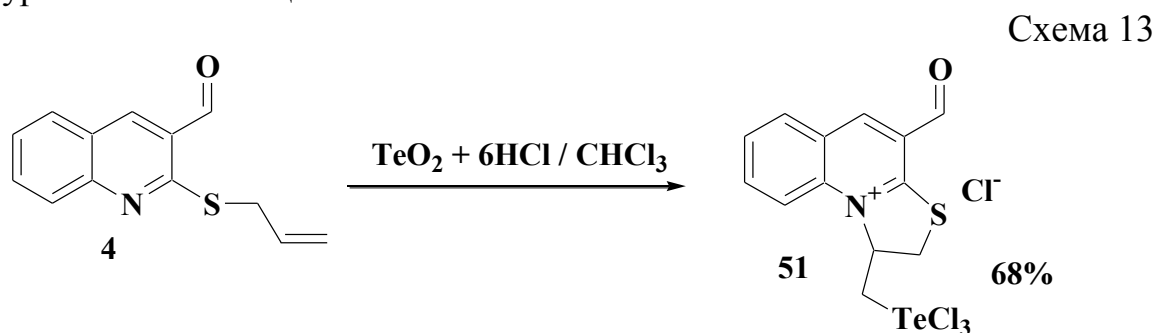


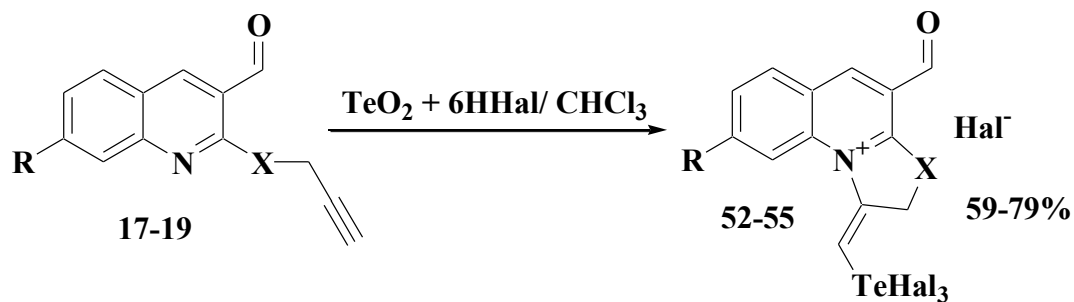
Таким чином, введення фенільного замісника в алільний фрагмент, зменшує регіоселективність циклізації, у результаті чого утворюються ізомерні селеновмісні гетероцикли.

Судячи з попередніх результатів, введення замісників до термінального атома карбону, а також заміна сульфуру на селен у положенні 2 хіноліну, може вплинути на регіонаправленість селеногалогенування. Для з'ясування цього припущення ми вводили у реакцію з тетрабромідом селену 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід **15**. З'ясовано, що у таких умовах відбувається електрофільна циклізація за участю атома карбону метинової групи, у результаті чого одержали селеназоло[3,2-*a*]хіноліній бромід **50** (схема 12).



Ми з'ясували також можливість проведення електрофільних циклізацій реагентів **4**, **17–19** дією тетрахлориду та тетраброміду телуру як електрофільних реагентів. З'ясовано, що при перемішуванні реагентів у хлороформі при кімнатній температурі впродовж 4–5 год відбувається циклізація. Процес проходить регіоселективно з утворенням гетероциклів з екзоциклічним телуровим фрагментом **51–55** (схеми 13, 14). Утворення тільки таких продуктів телуроіндукованої циклізації, можливо, пояснюється меншою стійкістю зв'язку  $\text{N}^+-\text{Te}$ , що виникав би при анелюванні тіателуразинового кільця.





**52** Hal = Br; X = S; R = CH<sub>3</sub>; **53** Hal = Br; X = S; R = H; **54** Hal = Cl; X = S; R = H; **55** Hal = Cl; X = Se; R = H.

Слід звернути увагу, що галогеніди **52–55** утворюються у вигляді одного конфігураційного ізомеру, який має, імовірно, *E*-конфігурацію. Про це свідчить величина хімічного зсуву метинового протону, яка корелює з раніше встановленим для сполуки **42**.

Таким чином, регіонаправленість халькогенгалогенування залежить від будови ненасиченого фрагмента та від природи халькогену електрофільного реагента.

#### Біологічні властивості телуровмісних тіазоло(селеназоло)хіноліній галогенідів

Досліджена бактерицидна дія солей 1-тригалогенотелурометиліден-(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хінолінію **51–55**. Виявлена їхня висока активність по відношенню до клінічних ізолятів *Klebsiella pneumonia*, *Esheria coli*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також до колекційного тест-штаму *Esheria coli* ATCC 25922 (таблиця 1).

Таблиця 1

Розміри зон затримки росту мікроорганізмів, мм

Вид мікроорганізмів	Досліджувана речовина					
	<b>51</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>I/II</b>
<i>Esheria coli</i>	8,8±1,8	17,4±3,2	15,4±2,3	15,4±2,0	15,8±1,9	19,5±2,5 /—
<i>Esheria coli</i> ATCC 25922	20,6±2,3	21,8±2,6	21,2±2,4	22,6±2,1	21,8±2,4	32,4±1,1/ 19,3±1,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	18,4±2,7	18±3,1	16,2±2,6	16,4±2,6	13,4±2,1	—/—
<i>Salmonella enteritidis</i>	18,6±2,1	21,4±2,4	23,2±2,4	22,6±1,7	23±1,9	23,5±2,6 /—

I – цефотаксим, II – ампіцилін

Сполуки **51–55** є перспективними як антисептики та дезінфектанти для ефективної обробки медичних інструментів та поверхонь, що дозволить перервати ланцюг передачі внутрішньолікарняних інфекцій.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-алкєнільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенів і халькогентетрагалогенідів та розроблені методи синтезу халькогеназольних циклів, анелюваних з хіноліном.

1. Встановлено, що регіоспрямованість реакцій електрофільної галогеноциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, цинаміл-)хінолін-3-карбальдегідів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алільного замісника: відбувається анелювання тіазолінового (селеназолінового) чи тіазинового(селеназинового) циклів до хіноліну.

2. Виявлено, що галогеногетероциклізація 2-S(Se)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду здійснюється регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазольного(селеназольного) циклу до хінолінової системи з утворенням продуктів *E*-конфігурації.

3. З'ясовано, що регіонаправленість реакції S(Se)-алкєнільних похідних хінолін-3-карбальдегіду з тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту. Алільний та метилбутенільний тіоетери(селеноетери) циклізуються регіоселективно з формуванням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

4. Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами здійснюється регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

5. З'ясовано вплив природи халькогену у положенні 2 хіноліну у тіо(селено)етерах на процес електрофільної гетероциклізації і встановлено, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи продуктів циклізації селеновмісних тіоетерів менші у порівнянні з тіоетерами.

6. На основі електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних хінолін-3-карбальдегіду з галогенами та халькогентетрагалогенідами розроблено зручний підхід до синтезу конденсованих похідних хіноліну, які показали бактерицидну активність.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Філак І.О.** Синтез та алкілування 3-формілхінолін-2-селенона / **Філак І.О.,** Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – №1 (25). – С. 68-71. (Здобувач виконав синтез описаних у статті речовин, взяв участь в обговоренні результатів

та підготовці статті до друку).

2. **Філак І.О.** Халькогенгалогенування 2-алкєнілтіохінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – №2 (26). – С.74-77. (Здобувач виконав синтез описаних у статті речовин, взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

3. Санісло С.Т. Йодогетероциклізація 2-алілселєнохінолін-3-карбальдегіду / Санісло С.Т., **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2012. – №2 (28). – С. 76-77. (Здобувач виконав синтез речовин, взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

4. **Філак І.О.** Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-єн-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – №2 (32). – С. 53-54. (Здобувач виконав синтез описаних у статті речовин взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

5. **Філак І.О.** Гетероциклізація тетрабромідом сєлену 2-(3-метилбут-2-єн-1-ілселєно)-хінолінкарбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. –2015. – №1 (33). – С. 56-57. (Здобувач виконав систематизацію літературних даних, взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

6. Onysko M. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde / Onysko M., **Filak I.**, Lendel V. / Heterocyclic Communications. – 2016. – 22(5). – P. 295–299. (Здобувач виконав синтез описаних у статті речовин, взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.

7. Onysko M. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes / Onysko M., **Filak I.**, Lendel V. / Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312. (Здобувач виконав синтез речовин, взяв участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.

8. **Філак І.О.** Патент 116884 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогєнотєлуromетилідєн(тригалогєнотєлуromетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло(селєназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогєнідів 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. (Здобувач виконав синтез речовин, взяв участь в обговоренні та підготовці патенту до друку).

9. **Філак І.О.** Патент 115417 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогєнотєлуromетилідєн(тригалогєнотєлуromетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селєназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогєнідів як бактерицидів / **Філак І.О.**, Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г. / № u 2016



12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017. (*Здобувач виконав синтез речовин, взяв участь в обговоренні та підготовці патенту до друку*).

10. **Філак І.О.** Гетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Туров О.В., Лендел В.Г. / XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. 20-25 вересня 2010 р. – Ужгород. – С. 265.

11. **Філак І.О.** Синтез и галогенгетероциклізація 2-алкенилселенохінолін-3-карбальдегіда / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 52.

12. **Філак І.О.** Галогенування пропаргілтїо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Санісло С.Т., Онисько М.Ю., Туров О.В., Лендел В.Г. / XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. – Чернівці – С-190.

13. **Філак І.О.** Гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тїо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-27 травня 2015 р. – Львів. – С. 26.

14. **Filak I.O.** Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-en-1-ylthio(seleno))quinolone carbaldehyde / **Filak I.O.**, Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G. / «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015: VII International Conference, 9-13 November 2015. – Kharkiv. – P-29.

15. **Філак І.О.** Гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тїо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 року. – Полтава. – Д-47.

16. Пантьо В.В. Синтез біологічно активних телуровмісних [1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]хіноліній галогенідів / Пантьо В.В., **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / «Домбровські хімічні читання - 2017». 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017 – Яремче. – С. 32.

17. **Філак І.О.** Електрофільна гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тїо(селено)хінолінкарбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Збірник наукових праць. 2-5 червня, 2019. – Львів. – С. У33.

## АНОТАЦІЯ

**Філак І.О.** Електрофільна гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тїо(селено)хінолін-3-карбальдегідів – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів. Метою дисертаційного дослідження є розробка зручних методів конструювання азоло(азино)анельованих хінолінів та дослідження їхніх біологічних властивостей.

Встановлені закономірності анелювання додаткового нітрогеновмісного гетероциклу до остова хіноліну в реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів, в залежності від наявності і природи замісника в алільному фрагменті алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду. Виявлено, що при галоциклізації термінально незаміщених алкенілтіохінолінів з високими виходами утворюються тригалогеніди тіазолохінолінів. Введення двох метильних замісників до алілу не впливає на регіонапрямленість процесу циклізації. Натомість, у випадку фенільного замісника в алілі змінюється напрямок циклізації і утворюються тіазинохіноліній тригалогеніди. Запропоновано імовірні механізми перебігу реакцій циклізації термінальних та інтернальних алільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду. Показано, що природа халькогену в положенні 2 хіноліну мало впливає на регіонаправленість процесу електрофільної циклізації.

Знайдено, що галогеноциклізація пропаргільних тіо- та селеноетерів хінолін-3-карбальдегідів відбувається регіо- та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з хіноліновим циклом була досліджена взаємодія тіо- та селеноетерів хіноліну з тетрагалогенідами селену і телуру, які генерували *in situ* із діоксиду халькогену та галогеноводневої кислоти. У цьому випадку регіохімія процесу електрофільної циклізації залежить не тільки від виду алкенільного замісника, а також і від природи халькогену електрофільного реагента. Алільний тіоетер при дії тетраброміду селену циклізується з анелюванням тіаселеназинового кільця, що доведено спектрально та хімічними перетвореннями. Регіоселективність процесу селенобромовання цинамільного тіоетеру хінолін-3-карбальдегіду зменшується, що приводить до утворення суміші ізомерів селеновмісних гетероциклів з екзо- та ендоциклічним селеном. Введення двох метильних замісників до алільного фрагменту селеноетеру хіноліну підвищує селективність селенобромовання з формуванням селеназолохіноліній броміду.

Процес телуроіндукованої електрофільної циклізації алільних, металільних та пропаргільних тіо(селено)етерів є регіоселективним і приводить до утворення біологічно активних телуровмісних тіазоло(селеназоло)хінолінів. Виявлена їх висока активність по відношенню до клінічних ізолятів *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також колекційного тест-штаму *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Ключові слова:** хінолін-3-карбальдегід, електрофільна гетероциклізація, тетрабромід селену, тетрагалогеніди телуру,

регіоселективність, стереоселективність, тiazолохінолін, селеназолохінолін, антимікробна активність.

## АННОТАЦІЯ

**Филак І.О.** Електрофільна гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів – На правах рукописи.

Дисертація на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет «Львовская политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2019.

Диссертационная работа посвящена выяснению закономерностей реакций электрофильной гетероциклізації алкенил(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів под дією галогенів і халькогентетрагалогенідів. Ціллю диссертационного дослідження являється розробка методів конструювання азоло(азіно)аннелізованих хінолінів і дослідження їх біологічних властивостей.

Установлені закономірності аннелірування азотсодержащего гетероцикла к каркасу хіноліна в реакції електрофільної гетероциклізації под дією галогенів, в залежності від наявності і природи замісителя в алілільному фрагменті алкенильних производних хінолін-3-карбальдегіда. Знайдено, що при галоциклізації термінально незамещенных алкенилтіохінолінів с високими выходами образуються тригалогеніди тiazолохінолінів. Введення двох метильних замісителей в алілільний фрагмент не впливає на регіонаправленность процесу циклізації. В той же час, в випадку фенільного замісителя в алілілі змінюється напрямлення циклізації і отримані тiazінохіноліній тригалогеніди. Предложено можливі механізми реакцій циклізації термінальних і інтернальних алілільних тіоэфірів хінолін-3-карбальдегіда. Доказано мінімальное впливание природи халькогена в положенні 2 хіноліна на регіонаправленность процесу електрофільної циклізації.

Знайдено, що галогенциклізація пропаргильних тіо- і селеноэфірів хінолін-3-карбальдегідів происходит регіо- і стереоселективно по предложенному механізму с образованием одного конфігурационного ізомера.

С целью поиска новых биологически активных соединений, содержащих хіноліновий цикл, было исследовано взаимодействие тіо- і селеноэфірів хіноліна с тетрагалогенідами селена і теллура, которые использовались в реакції *in situ* из диоксида халькогена і галогеноводородной кислоты. В этом случае региохимия процесу електрофільної циклізації зависит не только от вида алкенильного замісителя, а также и от природи халькогена електрофільного реагента. Алілільний тіоэфір досліджуемого хіноліна при дії тетраброміда селена циклізується с аннеліруванням тiazаселеназінового кільця, что

доказано спектрально и химическими превращениями. Региоселективность процесса селенобромирования циннамильного тиоэфира хинолин-3-карбальдегида уменьшается, что приводит к образованию смеси изомеров селеносодержащих гетероциклов с экзо- и эндоциклическим селеном. Введение двух метильных заместителей в аллильный фрагмент селеноэфира хинолина повышает селективность селенобромирования с образованием селеназолохинолиний бромида.

Процесс теллуриндуцированной электрофильной циклизации аллильных, металлильных и пропаргильных тио(селено)эфиров региоселективен, что приводит к образованию биологически активных теллурсодержащих тиазоло(селеназоло)хинолинов. Обнаружена их высокая активность по отношению к клиническим изолятам *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, в том числе с множественной антибиотикорезистентностью, а также коллекционного тест-штама *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Ключевые слова:** хинолин-3-карбальдегид, электрофильная гетероциклизация, тетрабромид селена, тетрагалогениды теллура, региоселективность, стереоселективность, тиазолохинолин, селеназолохинолин, антимикробная активность.

## SUMMARY

*Filak I.O.* Electrophilic heterocyclization of 2-alkenyl(alkynyl) thio(seleno) quinoline-3-carbaldehydes. – On the rights of a manuscript.

The thesis for the Degree of a Candidate of Chemical Sciences, specialty 02.00.03 “Organic chemistry” – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the elucidation of the regularities of the reactions of electrophilic heterocyclization of alkenyl(alkynyl)-functionalized 2-thioxo(selenoxo)-quinoline-3-carbaldehydes under the action of halogens and chalcogen tetrahalides. The main aim of the dissertation is the development of convenient methods for the construction of azolo(azino) annelated quinolines and investigation of their biological properties.

We have established the regularities of the annelation of an additional nitrogen-containing heterocycle to the quinoline backbone through the reaction of electrophilic heterocyclization under the action of halogens, depending on the nature of the substituent in the allylic fragment of the alkenyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde. It is revealed that during the halocyclization of terminally unsubstituted alkenylthioquinolines, the trihalides of thiazoloquinolines are formed with high yields. The introduction of the two methyl substituents in the allyl fragment does not affect the regioselectivity of the cyclization process. At the same time, in the case of the phenyl substituent in the allyl fragment, the direction of the cyclization changes and the thiazinoquinolinium trihalides are formed. Possible mechanisms of the cyclization reaction routes of the terminal and non-terminal allyl thioethers of quinoline-3-carbaldehyde are proposed. It was proved

the minimal influence of the chalcogen's nature in position 2 of the quinoline on the regioselectivity of the process of electrophilic cyclization.

It was found that halogenation of propargyl-thio- and seleno-ethers of quinoline-3-carbaldehyde proceeds regio- and stereoselectively by the proposed mechanism with the formation of a single configurational isomer.

In order to develop approach to new potentially biologically active compounds with the quinoline cycle, we have investigated the interaction of quinoline thio- and seleno-ethers with selenium and tellurium tetrahalides, which were generated in situ by the reaction of chalcogen dioxide with hydrochloric acid. In this case, the regiochemistry of the electrophilic cyclization process depends not only on the type of alkenyl substituent but also on the nature of the chalcogen of the electrophilic reagent. The allyl thioether of the studied quinoline under the action of selenium tetrabromide cyclizes with the annelation of the thiaselenazine ring, which is proved spectrally and by chemical transformations. Selenobromination of quinoline-3-carbaldehyde cinnamyl thioether is non-regioselective and leads to the formation of a mixture of isomers of selenium-containing heterocycles with exo- and endocyclic selenium. The introduction of the two methyl substituents to the allylic fragment of the quinoline seleno-ether increases the selectivity of selenobromination leading to the formation of selenazoloquinolinium bromide.

The process of tellurium-induced electrophilic cyclization of allyl, methallyl and propargyl thio-(seleno)-ethers is regioselective, which leads to the formation of biologically active tellurium-containing thiazolo(selenazolo) quinolines. It was revealed their high activity against clinical isolates of *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, including multiple antibiotic resistance, as well as the high activity against the collection test-strain *Escherichia coli* ATCC 25922, was found.

**Keywords:** quinoline-3-carbaldehyde, electrophilic heterocyclization, selenium tetrabromide, tellurium tetrahalides, regioselectivity, stereoselectivity, thiazoloquinoline, selenazoloquinoline, antimicrobial activity.

