

UDC 547.831.88+547.832.7

## HALOGENOCYCLIZATION OF TERMINAL 2-BUTYNYL(PENTYNYL)THIOQUINOLINE-3-CARBALDEHYDE

Tiberii Sh. Sabo,<sup>1</sup> Eugeniy M. Ostapchuk,<sup>2</sup> Mykhaylo Yu. Onysko<sup>1</sup><sup>1</sup> State University «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine<sup>2</sup> Enamine Ltd., Kyiv, Ukraine

Received 9 October 2024; accepted 29 November 2024; available online 25 January 2025

### Abstract

Polycondensed functional quinoline derivatives exhibit various biological activities. Annulating of nitrogen-containing heterocycles to 3-functionalized quinoline expands the possibilities for discovering bioactive compounds. The electrophilic cyclization of alkylunsaturated thioderivatives of quinoline, under the action of halogen-containing electrophiles, creates prerequisites for the synthesis of polycondensed heterocycles based on quinoline. This study investigates the regio- and stereochemistry of the process of electrophilic intramolecular cyclization of terminal 2-butynyl(pentynyl)thioquinoline-3-carbaldehyde under the influence of molecular and hybrid halogens. For the first time, long-chain alkynyl thioethers of quinoline-3-carbaldehyde were synthesized, which effectively underwent electrophilic heterocyclization reactions under the action of molecular and hybrid halogens. The type of ring fused to quinoline depends on the length of the alkynyl substituent and is independent of the nature of the halogenating agent. It was determined that when bromine acts on alkynyl thioethers of quinoline, bromine-induced heterocyclization occurs, and when iodine, iodine bromide, or iodine chloride act, iodine-induced halogenoheterocyclization occurs. The cyclization process is stereoselective, forming 1-halomethylidene-4-formyl-1,2-dihydro[1,3]thiazino[3,2-a]quinolinium and 1-halomethylidene-6-formyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,3]thiazepino[3,2-a]quinolinium mono- and trihalides with E-configuration.

**Keywords:** 2-(but-1-yn-4-ylthio)quinoline-3-carbaldehyde; 2-(pent-1-yn-5-ylthio)quinoline-3-carbaldehyde; haloheterocyclization; 1-halomethylidene-4-formyl-1,2-dihydro[1,3]-thiazino[3,2-a]quinolinium; 1-halomethylidene-6-formyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,3]thiazepino[3,2-a]quinolinium; monohalide; trihalide.

## ГАЛОГЕНОЦИКЛІЗАЦІЯ ТЕРМІНАЛЬНИХ 2-БУТІНІЛ(ПЕНТІНІЛ)ТІОХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ

Тіберій Ш. Сабо,<sup>1</sup> Євген М. Остапчук,<sup>2</sup> Михайло Ю. Онисько<sup>1</sup><sup>1</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна<sup>2</sup> ТОВ «НВП Енамін», м. Київ, Україна

### Анотація

Поліконденсовані функціональні похідні хіноліну проявляють різноманітну біологічну активність. Анелювання нітрогеновмісних гетероциклів до 3-функціоналізованого хіноліну розширює можливості пошуку біоактивних сполук. Електрофільна циклізація алкілненасичених тіопохідних хіноліну під дією галогеновмісних електрофілів створює передумови для синтезу поліконденсованих гетероциклів на базі хіноліну. Дана робота присвячена дослідженню регіо- та стереохімії процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації термінальних 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду під дією молекулярних та гібридних галогенів. Вперше синтезовані довголанцюгові алкінільні тіоетери хінолін-3-карбальдегіду, які ефективно вступають в реакцію електрофільної гетероциклізації під дією молекулярних та гібридних галогенів. Вид анельованого до хіноліна циклу залежить від довжини алкінільного замісника і не залежить від природи галогенуючого агента. Визначено, що під час дії на алкінільні тіоетери хіноліну бромю відбувається бром-індукована гетероциклізація, а за умови дії йоду, броміду йоду чи хлориду йоду – йодо-індукована галогенгетероциклізація. Процес циклізації є стереоселективним, з утворенням 1-галогенометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хіноліній та 1-галогенометиліден-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній моно- і тригалогенідів E-конфігурації.

**Ключові слова:** 2-(бут-1-ін-4-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід; 2-(пент-1-ін-5-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід; галогенгетероциклізація; 1-галогенометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазино[3,2-а]хіноліній; 1-галогенометиліден-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній; моногалогенід; тригалогенід.

\*Corresponding author: e-mail: [tiberii.sabo@uzhnu.edu.ua](mailto:tiberii.sabo@uzhnu.edu.ua)

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v32i4.316454

## Вступ

Поліконденсовані функціональні похідні хіноліну проявляють різноманітну біологічну активність [1–16], в тому числі використовуються як антиковідні засоби. Анелювання нітрогеновмісних гетероциклів до 3-функціоналізованого хіноліну розширює можливості пошуку біоактивних сполук. Електрофільна циклізація є простим, універсальним і зручним методом синтезу гетероциклів [17–20], а у випадку алкілненасичених тіопохідних азинів під дією галогеновмісних електрофілів створює передумови для синтезу поліконденсованих гетероциклів на базі хіноліну, що є актуальною проблемою [21–26].

Галогеноциклізація алкенільних та пропаргільних етерів та тіоетерів хіноліну та інших азинів достатньо детально досліджена [27–30]. Подовження карбонового ланцюга в термінальному алкінільному заміснику може вплинути на регіохімію процесу галоциклізації. Тому дана робота присвячена дослідженню регіо- та стереохімії процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації термінальних 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду під дією молекулярних та гібридних галогенів.

## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) та  $^{13}\text{C}$  (101, 126, 151 МГц) отримані на спектрометрі Мерсугу-400 відносно ТМС. Температури топлення визначені на приладі Stuart SMP30. Усі реагенти були отримані від комерційних постачальників і використані без додаткового очищення.

### 2-(Бут-1-ін-4-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід (2).

До 0.005 моль 2-меркапто-3-формілхіноліну **1**, розчиненого у 25 мл ДМФА, додають 0.0075 моль калій карбонату. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин і додають 0.006 моль бутініл бромід. Реакційну суміш перемішують 6 год, виливають у 100 мл суміші вода-лід. Осад фільтрують, промивають водою. Вихід 55 %,  $T_{\text{пл.}}$  121–122 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.18 (1H, с, CHO), 8.93 (1H, с,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 8.09 (1H, д,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 8 Hz), 7.90 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.62 (1H, т,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 7 Hz), 3.41 (2H, д,  $\text{SCH}_2$ ), 3.23 (1H, с,  $\equiv\text{CH}$ ), 2.65 (2H, д,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  191.79, 157.92, 148.92, 146.00, 133.99, 130.10, 127.93, 127.43, 126.96,

124.78, 83.62, 72.77, 28.43, 18.69. Знайдено, %: N 5.73.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$ . Розраховано, %: N 5.8.

### 2-(Пент-1-ін-5-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід (3).

До 0.005 моль 2-меркапто-3-формілхіноліну **1**, розчиненого у 25 мл ДМФА, додають 0.0075 моль калій карбонату. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин і додають 0.006 моль пентінілмезилату і перемішують при нагріванні до 80 °С 12 год. Охолоджують, виливають у 100 мл суміші вода-лід. Осад фільтрують, промивають водою. Вихід 65 %,  $T_{\text{пл.}}$  77 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.18 (1H, с, CHO), 8.88 (1H, с,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 8.10 (1H, д,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 8.1 Hz), 7.89 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.60 (1H, т,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 7.3 Hz), 3.37 (2H, т,  $\text{SCH}_2$ , J = 7.3 Hz), 2.86 (1H, с,  $\equiv\text{CH}$ ), 2.35 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 1.9 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  191.76, 158.24, 149.00, 145.69, 133.93, 130.11, 127.94, 127.51, 126.89, 124.76, 84.25, 72.29, 28.22, 27.99, 17.78. Знайдено, %: N 5.36.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ . Розраховано, %: N 5.49.

### Загальна методика синтезу тригалогенідів тіазино(тіазепіно)хінолінію (4–7).

До 0.00118 моль 2-(бутініл)пентінілтіохінолін-3-карбальдегіду **2**, **3**, розчиненого в 25 мл хлороформу або дихлорметану, при перемішуванні додають розчин 0.00236 моль йоду (броду) в хлороформі. Через 16 год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом або дихлорметаном.

### 1-(Йодометиліден)-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній трийодид (4).

Вихід 60 %,  $T_{\text{пл.}}$  170–173 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.26 (1H, с, CHO), 9.55 (1H, с,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 8.49 (1H, д,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 7.5 Hz), 8.23 (2H, с,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.98 (1H, м,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.56 (1H, с,  $=\text{CHI}$ ), 3.68 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: N 1.99.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{I}_4\text{NOS}$ . Розраховано, %: N 1.87.

### 1-(Бромометиліден)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній трибромід (5).

Вихід 56 %.  $T_{\text{пл.}}$  169–170 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.28 (1H, с, CHO), 9.62 (1H, с,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 8.53 (1H, д,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.99 (1H, т,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.47 (1H, с,  $=\text{CHBr}$ ), 3.83 (1H, м,  $\text{SCH}_2$ ), 3.67 (1H, м,  $\text{SCH}_2$ ), 2.98 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: N 2.66.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{NOS}$ . Розраховано, %: N 2.5.

### 1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній трийодид (6).

Вихід 55 %,  $T_{пл.}$  168–170 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.25 (1H, с, CHO), 9.56 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.48 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 7.5 Hz), 8.31 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.85 (1H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.54 (1H, с, =CHI), 3.42 (2H, м,  $SCH_2$ ), 2.75 (2H, м,  $CH_2$ ), 2.02 (2H, м,  $CH_2$ ). Знайдено, %: N 1.89.  $C_{15}H_{13}I_4NOS$ . Розраховано, %: N 1.84.

*1-(Бромометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній бромід (7).*

Вихід 59 %.  $T_{пл.}$  77–80 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.19 (1H, с, CHO), 9.02 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.15 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 7.9 Hz), 7.92 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.67 (1H, т,  $CH_{arom}$ , J = 7.2 Hz), 7.16 (1H, с, =CHBr), 3.53 (2H, т,  $SCH_2$ , J = 6.5 Hz), 2.82 (2H, м,  $CH_2$ ), 2.04 (2H, м,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (126 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  191.57, 156.89, 148.38, 145.96, 135.28, 133.66, 129.60, 127.75, 126.93, 126.82, 124.64, 114.61, 34.25, 32.85, 30.03. Знайдено, %: N 3.51.  $C_{15}H_{13}Br_2NOS$ . Розраховано, %: N 3.37.

*Загальна методика синтезу моногалогенідів тіазино(тіазепіно)хінолінію 8–11*

До 0.00166 моль 2-бутініл(пентініл)тіохінолін-3-карбальдегіду **2**, **3**, розчиненого в 25 мл дихлорметану, при перемішуванні прикачують розчин 0.00166 моль хлориду чи бромиду 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]хіноліній хлорид (8).*

Вихід 74 %,  $T_{пл.}$  155–157 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.27 (1H, с, CHO), 9.55 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.49 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 7.9 Hz), 8.23 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.98 (1H, т,  $CH_{arom}$ , J = 6.9 Hz), 7.56 (1H, с, =CHI), 3.72 (3H, м,  $SCH_2$ ), 2.99 (1H, м,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  188.66, 173.43, 163.57, 149.11, 140.81, 139.64, 137.27, 131.59, 129.44, 125.68, 119.43, 91.33, 31.46, 29.94. Знайдено, %: N 3.5.  $C_{14}H_{11}IClNOS$ . Розраховано, %: N 3.47.

*1-(Йодометиліден)-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазино[3,2-а]хіноліній бромід (9).*

Вихід 79 %.  $T_{пл.}$  165–167 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.26 (1H, с, CHO), 9.55 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.51 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 7.9

Hz), 8.22 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.99 (1H, т,  $CH_{arom}$ , J = 6.9 Hz), 7.56 (1H, с, =CHI), 3.72 (3H, м,  $SCH_2CH_2$ ), 3.01 (1H, м,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  188.65, 173.43, 163.56, 149.1, 140.81, 139.63, 137.28, 131.6, 129.45, 128.38, 119.43, 91.34, 31.45, 29.95. Знайдено, %: N 3.01.  $C_{14}H_{11}BrINOS$ . Розраховано, %: N 3.13.

*1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній хлорид (10).*

Вихід 79 %,  $T_{пл.}$  68–69 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.18 (1H, с, CHO), 9.00 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.14 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 8.0 Hz), 7.89 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.65 (1H, т,  $CH_{arom}$ , J = 7.2 Hz), 7.26 (1H, с, =CHI), 3.63 (2H, т,  $SCH_2$ , J = 6.2 Hz), 2.8 (2H, м,  $CH_2$ ), 1.94 (2H, м,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (151 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  191.95, 157.62, 148.87, 146.28, 139.45, 134.11, 130.09, 128.23, 127.37, 127.26, 125.07, 91.60, 45.24, 35.85, 30.53. Знайдено, %: N 3.41.  $C_{15}H_{13}ClINOS$ . Розраховано, %: N 3.35.

*1-(Йодометиліден)-6-форміл-1,2,3,4-тетрагідро[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіноліній бромід (11).*

Вихід 76 %,  $T_{пл.}$  96–97 °C.  $^1H$  ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. (J, Гц):  $\delta$  10.18 (1H, с, CHO), 8.99 (1H, с,  $CH_{pyr}$ ), 8.14 (1H, д,  $CH_{arom}$ , J = 7.9 Hz), 7.91 (2H, м,  $CH_{arom}$ ), 7.65 (1H, т,  $CH_{arom}$ , J = 6.9 Hz), 7.26 (1H, с, =CHI), 3.53 (2H, т,  $SCH_2$ , J = 6.3 Hz), 2.82 (2H, м,  $CH_2$ ), 2.03 (2H, м,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (151 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.:  $\delta$  191.96, 157.61, 148.87, 146.29, 139.34, 134.11, 130.09, 128.24, 127.37, 127.27, 125.08, 91.64, 37.02, 34.76, 30.73. Знайдено, %: N 3.11.  $C_{15}H_{13}BrINOS$ . Розраховано, %: N 3.03.

### Результати та їх обговорення

Для дослідження реакції електрофільної гетероциклізації нами вперше синтезовано термінальні бутінільний **2** та пентінільний **3** тіоетери хінолін-3-карбальдегіду. Для алкілування 3-формілхінолін-2-тіону **1** використовували термінальні бутінілбромід та пентінілмезилат в диметилформаміді за наявності основи калій карбонату. Слід зазначити, що використання пентініл бромиду в реакції алкілування виявилось малоефективним.

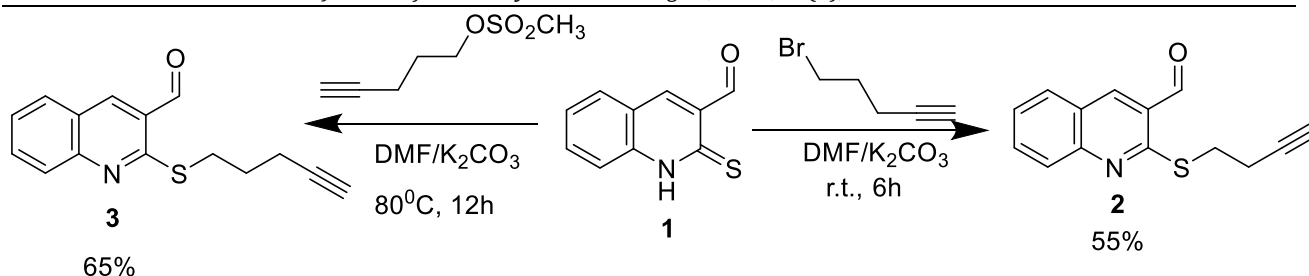


Схема 1. Синтез тїоетерів 2, 3  
Scheme 1. Synthesis of thioethers 2, 3

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тїоетерів хїноліну **2**, **3** наявні сигнали метиленових протонів, метїнового протону, ароматичних протонів 2,3-замїщеного хїнолінового кїльця і альдегідної групи.

Електрофїльна гетероциклїзація тїоетерів хїнолін-3-карбальдегіду під дією галогеновмісних електрофїльних реагентів досліджувалася на термінальних та їнтернальних алїльних та пропаргїльних похідних хїноліну [27–30]. Для з'ясування впливу довжини алкїнїльного замїсника на

регіохїмію процесу галогеноциклїзації ми провели бромовання та їодування 2-бутїнілтїохїнолін-3-карбальдегіду **2** в середовищі хлороформу за кїмнатної температури. Встановлено, що в даних умовах відбувається регіоселективна галогеноциклїзація з утворенням тїазино[3,2-а]хїноліній тригалогенїдів **4**, **5** з екзоциклїчною галогенометїлїденовою групою у вигляді одного конфїгураційного їзомеру. Утворення тригалогенїдів доведено елементним аналізом.

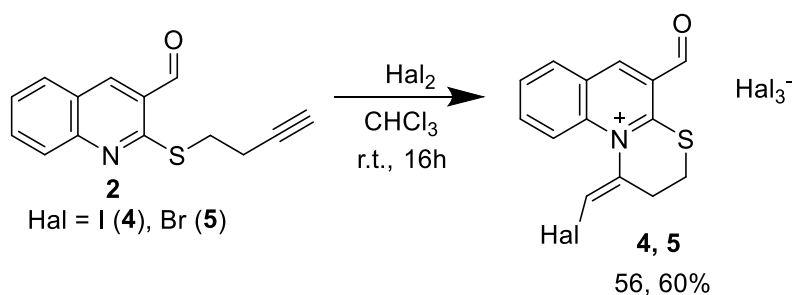


Схема 2. Синтез тїазїнохїноліній тригалогенїдів 4, 5  
Scheme 2. Synthesis of thiazinoquinoline trihalides 4, 5

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей тїазїнохїнолінію **4**, **5** важливим є синглет галогенометїлїденової групи, який проявляється в межах 7.47–7.56 м.ч. Для визначення її конфїгурації для сполуки **5** проведено експеримент ядерного ефекту Оверхаузера, що однозначно доводить утворення Е-їзомеру. На рис. спостерїгається кореляція протону бромометїлїденової групи з ароматичним протонем положення 10 тїазїнохїнолінію.

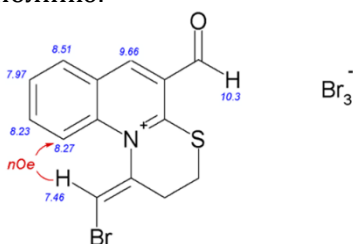


Рис 1. Схема ЯЕО трибромїду тїазїнохїнолінію **5**  
Fig 1. NOE of thiazinoquinolinium tribromide 5

Для їодування 2-пентїнілтїохїнолін-3-карбальдегіду **3** бїльш ефективною виявилася проведення реакції в дїхлорометанї. За двоготривалого перемїшування реагентів з помїрними виходами видїлено тїазепїно[3,2-а]хїноліній трїїодид **6**. Натомїсть, під час бромовання тїоетеру **3** реакційна сумїш осмолїувалася, та її, після видалення розчинника, обробили ацетоном. У результатї видїлено монобромїд тїазепїнохїнолінію **7**, що доведено елементним аналізом. У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей тїазепїнохїнолінію **6**, **7** хїмїчний зсув сигналу протону галогенометїлїденової групи корелїє з аналогічними сигналами в сполуках **4**, **5**, що дає можливїсть стверджувати про стереоселективнїсть процесу.

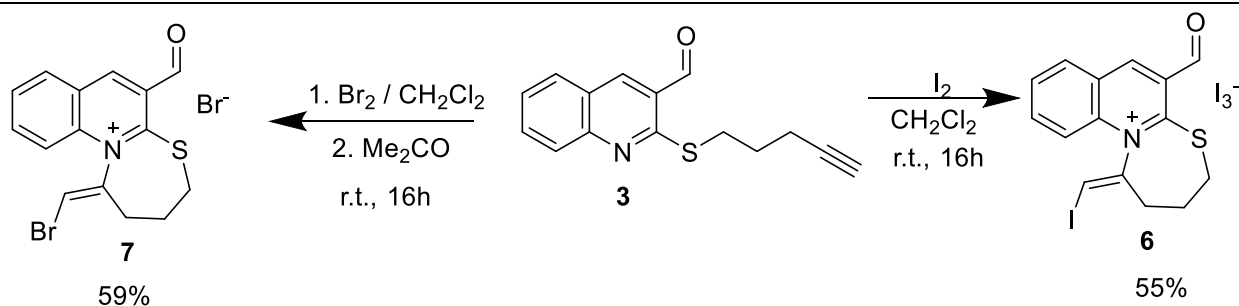


Схема 3. Синтез тіазепіно[3,2-а]хіноліній тригалогенідів 6, 7  
Scheme 3. Synthesis of thiazepino[3,2-a]quinolinium trihalides 6, 7

Для визначення впливу природи галогену на процес електрофільної циклізації проведено реакцію алкінілтіоетерів **2**, **3** з гібридними галогенами, а саме броміду та хлориду йоду. Реакцію тіоетерів з еквівалентною кількістю броміду та хлориду йоду проводили в дихлорметані. Встановлено, що після восьмигодинного перемішування реагентів відбувається йодо-індукована гетероциклізація з утворенням бромідів та хлоридів тіазіно(тіазепіно)хінолінію **8-11**. В

спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  важливо відмітити хімічний зсув сигналу протону галогенометиліденової групи, що вказує на стереоселективність процесу, а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – хімічний зсув сигналу карбону цієї групи (90–91 м.ч.), що підтверджує проходження йодо-індукованої циклізації. Зазначимо, що на відміну від галогенування молекулярними галогенами під час циклізації гібридними галогенами утворюються моноброміди та монохлориди, що доведено елементним аналізом.

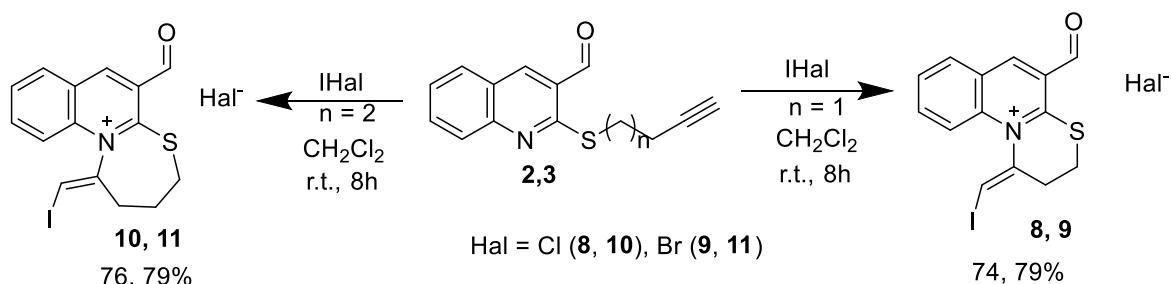


Схема 4. Синтез галогенідів тіазіно(тіазепіно)хінолінію 8-11  
Scheme 4. Synthesis of thiazino(thiazepino)quinolinium halides 8-11

## Висновки

Таким чином, вперше синтезовані довголанцюгові алкінільні тіоетери хінолін-3-карбальдегіду, які ефективно вступають в реакцію електрофільної гетероциклізації під дією молекулярних та гібридних галогенів. Вид анельованого до хіноліна аза-циклу залежить від довжини алкінільного замісника і не залежить від природи галогенуючого

агента. Процес гетероциклізації є стереоселективним з утворенням тіазіно(тіазепіно)хіноліній моно- та тригалогенідів *E*-конфігурації.

## Подяка

Дослідження проводились за грантової підтримки НФДУ (проект № 216/0176).

## References

- [1] Elshaier, Y., Aly, A., El-Aziz, M., Fathy, H., Brown, A., Ramadan, M. (2022). A review on the synthesis of heteroannulated quinolones and their biological activities. *Mol Divers*, 26, 2341–2370. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10332-1>.
- [2] Raza, H., Rizvi, NEA., Siddiqui, H., Javaid, A., Iqbal, M. (2013). Synthesis and biological evaluation of new [1,3,4]thiadiazepino[7,6-b]quinolin-2-amines as potent anti-microbial agents. *Med Chem Res*, 22, 4001–4015. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0389-z>.
- [3] Hamidi, H., Heravi, M., Tajbakhsh, M., Shiri, M., Oskooie, H., Shintre, S., Koorbanally, N. (2015). Synthesis and anti-bacterial evaluation of novel thio- and oxazepino[7,6-b]quinolines. *J Iran Chem Soc*, 12, 2205–2212. <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0698-5>.
- [4] Kaur, K., Jain, M., Reddy, R., Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur J Med Chem*, 45(8), 3245–3264. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.011>.
- [5] O'Donnell, F., Smyth, T., Ramachandran, V., Smyth, W. (2010). A study of the antimicrobial activity of selected synthetic and naturally occurring quinolines. *Int J Antimicrob Agents*, 35(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.031>.
- [6] Ukrainets, I., Mospanova, E., Davidenko, A., Tkach, A., Gorokhova, O. (2011). 4-Hydroxy-2-quinolones. 179. Synthesis, structure, and anti-inflammatory activity of

- 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-ylacetic acid and its derivatives. *Chem Heterocycl Compd*, 46(11), 1422–1422. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0687-2>
- [7] Ukrainets, I., Yangyang, L., Tkach, A., Turov, A., Golovchenko, O. (2009). 4-Hydroxy-2-quinolones 171\*. Synthesis, isomerism, and antitubercular activity of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid alkylidenehydrazides. *Chem Heterocycl Compd*, 45(11), 1335–1342. <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0431-3>
- [8] Ukrainets, I., Golik, N., Chernenok, I. (2013). 4-Hydroxy-2-quinolones. 233\*. Synthesis and diuretic activity of 9-bromo-7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-6-carboxylic acid anilides. *Chem Heterocycl Compd*, 49(9), 1323–1330. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1381-3>
- [9] Ali, R., Mohammed, H. (2021). Biological activity and latent fingerprints detection by azo quinoline dye and its complexes. *Period. Eng. Nat. Sci.* 9(3). 317–329. <https://doi.org/10.21533/pen.v9i3.2130>
- [10] Weyesa, A., Mulugeta, E. (2020). Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. *RSC advances*, 10(35), 20784–20793. <https://doi.org/10.1039/D0RA03763J>
- [11] Snehi, V., Verma, H., Saha, S., Kumar, S., Pathak, D. (2023). An extensive review on biological interest of quinoline and its analogues. *Int. J. Sci. Healthcare Res*, 8, 45–66. <https://doi.org/10.52403/ijshr.20230105>
- [12] Köprülü, T. K., Ökten, S., Atalay, V. E., Tekin, Ş., Çakmak, O. (2021). Biological activity and molecular docking studies of some new quinolines as potent anticancer agents. *Medical Oncology*, 38(7), 84. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01530-w>
- [13] Shoeb, M., Thakre, P. D., Dharpure, P. N., Khan, M. (2024). Quinoline Derivatives: A Comprehensive Review of Synthesis, Biological Activities, and Pharmaceutical Applications. *International Journal of Pharma Professional's Research (IJPPR)*, 15(3), 35–51. <https://doi.org/10.69580/IJPPR.15.3.2024.35-51>
- [14] Ajani, O., Iyaye, K., Ademosun, O. (2022). Recent advances in chemistry and therapeutic potential of functionalized quinoline motifs—a review. *RSC advances*, 12(29), 18594–18614. <https://doi.org/10.1039/D2RA02896D>
- [15] Dorababu, A. (2021). Recent update on antibacterial and antifungal activity of quinoline scaffolds. *Archiv der Pharmazie*, 354(3), 2000232. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000232>
- [16] Matada, B. S., Pattanashettar, R., Yernale, N. G. (2021). A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 32, 115973. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115973>
- [17] Slivka, M., Onysko, M. (2021). The Use of Electrophilic Cyclization for the Preparation of Condensed Heterocycles. *Synthesis*, 53(19), 3497–3512. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706036>
- [18] Andrade, V.S.; Mattos, M.C. (2019). N-Halo reagents: Modern synthetic approaches for heterocyclic synthesis. *Synthesis*, 51(09), 1841–1870. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1611746>
- [19] Slivka, M., Korol, N. (2022). Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization. *Monatshefte für Chemie*, 153, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02869-6>
- [20] B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. *Chem. Rev.* 2011, 111, 4, 2937–2980. <https://doi.org/10.1021/cr100214d>
- [21] Onysko, M., Filak, I., Lendel, V. (2016). Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde. *Heterocycl. Commun.*, 22(5), 295–299. <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0141/>
- [22] Onysko, M., Lendel, V. (2007). Haloheterocyclization of 2-allyl(propargyl)oxyquinoline-3-carbaldehydes. *Chem Heterocycl Compd*, 43, 1020–1023. <https://doi.org/10.1007/s10593-007-0159-x/>
- [23] Vaskevych, A., Shishkina, S., Dekhtyar, M., Smolii, O., Vovk, M. (2024). Access to Seleno-Functionalized Thiazolo[3,2-a]Pyrimidinones and Pyrimido[2,1-b][1,3]Thiazinones via Selenocyclization of 2-Alkenylthiopyrimidinones and Their Fused Analogs. *Chemistry Select*, 9(36). <https://doi.org/10.1002/slct.202403699>
- [24] Kut, D., Kut, M., Svalyavin, O., Onysko, M., & Lendel, V. (2022). Halogenoheterocyclization of terminal and internal 2-allylthio-3-methyl(phenyl)-7-trifluoromethylquinazolin-4-ones. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 197(12), 1255–1262. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2085275>
- [25] Vaskevych, A., Dekhtyar, M., Vovk, M. (2024). Cyclizations of Alkenyl(Alkynyl)-Functionalized Quinazolinones and their Heteroanalogues: A Powerful Strategy for the Construction of Polyheterocyclic Structures. *Chem. Rec.*, 24(2), e202300255. <https://doi.org/10.1002/tcr.202300255>
- [26] Kut, M.M., Onysko, M.Y. (2021). Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.*, 57, 528–530. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02937-z>
- [27] Onysko, M., Filak, I., Lendel, V. (2017). Halogenoheterocyclization of terminally substituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes. *Heterocycl. Commun.*, 23(4), 309–312. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0024>
- [28] Sabo, T., Zapototskyi, M., Kut, D., Kut, M., Filak, I., Onysko, M., Lendel, V. (2021). Synthesis and bromination of 2-methylthio-3-hydroxyiminomethylquinoline. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod University. Series «Chemistry»*, 45(1), 83–89. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24144/2414-0260.2021.1.83-89>
- [29] Sabo, T., Kut, D., Kut, M., Onysko, M., Lendel, V. (2021). Telluro-induced cyclization of 2-allylthioquinolinecarbaldehyde. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod University. Series «Chemistry»*, 46(2), 74–79. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24144/2414-0260.2021.2.74-79>
- [30] Sabo, T., Kut, D., Kut, M., Onysko, M., Lendel, V. (2022). Telluro-induced cyclisation 2-(but-2-enylthio)quinolinecarbaldehyde and quinoline-4-one. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod University. Series «Chemistry»*, 48(2), 73–78. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24144/2414-0260.2022.2.73-78>