

УДК 547.831.4+ 547.831.88

Сабо Т.Ш., студ.; Запотоцький М.А., студ.; Кут Д.Ж., асп.;
Кут М.М., к.х.н., асист.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Балог І.М., к.х.н., доц.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

СИНТЕЗ 2,3-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ХІНОЛІНІВ

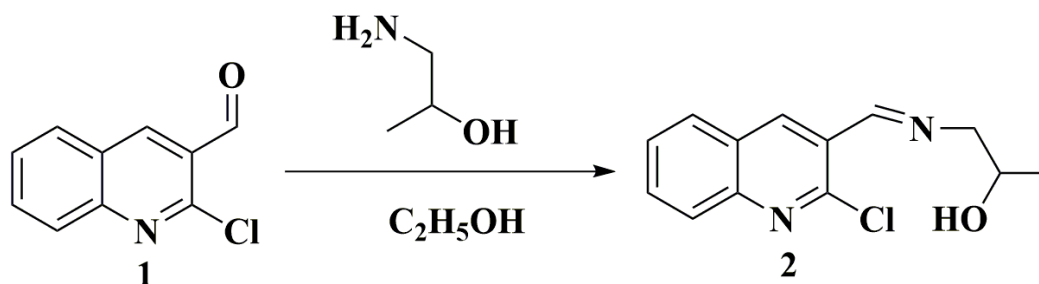
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;
e-mail: kutmykola@ukr.net

Хінолін та його похідні представляють важливий клас азотовмісних гетероциклів, які є корисними проміжними сполуками в органічному синтезі [1-4] та проявляють широкий спектр біологічної активності [5-13]. Крім того, ядро хіноліну входить до складу природних алкалоїдів [14, 15] та лікувальних препаратів [16-18], тому синтез нових функціоналізованих похідних хіноліну є актуальним завданням.

Особливу увагу в ряду хінолінів займає 2-хлорохінолін-3-карбальдегід, який містить атом хлору та альдегідну групу, що робить його універсальним проміжним синтоном у синтезі різноманітних біоактивних похідних хіноліну.

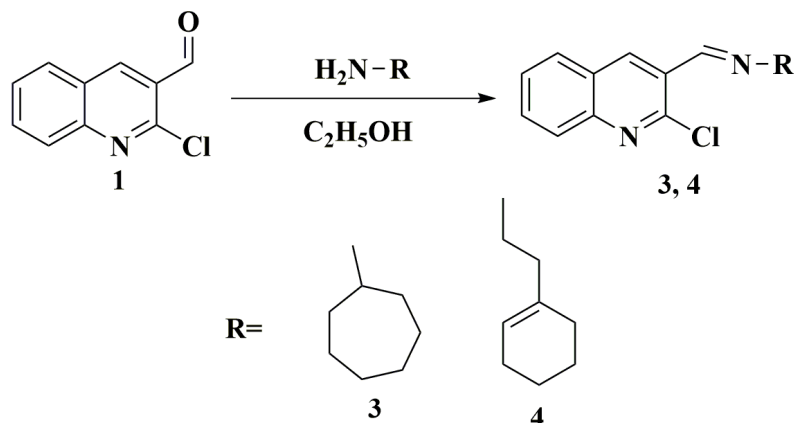
Мета даної роботи полягає в синтезі основ Шиффа на основі 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду.

Раніше [19] було досліджено взаємодію 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду з довголанцюговими амінами та гідрозидами карбонових кислот. У випадку дії гідрозидів кислот на хінолінкарбальдегід спостерігалось утворення гідрозонів у вигляді *син*- та *анти*-ізомерів. Продовжуючи дослідження в цьому напрямку нами проведено реакцію 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1** з 1-амінопропан-2-олом. Встановлено, що в результаті реакції утворюється 1-(((2-хлорохінолін-3-іл)метил)ен)аміно)пропан-2-ол **2**. Будову отриманого іміну **2** доведено спектрами ЯМР ^1H , а склад – елементним аналізом. Про проходження реакції конденсації свідчить відсутність в спектрі ПМР сигналу протону карбонільної групи, натомість присутні сигнали протону – $\text{CH}_2=\text{N}$ групи при 8.85 м.ч.



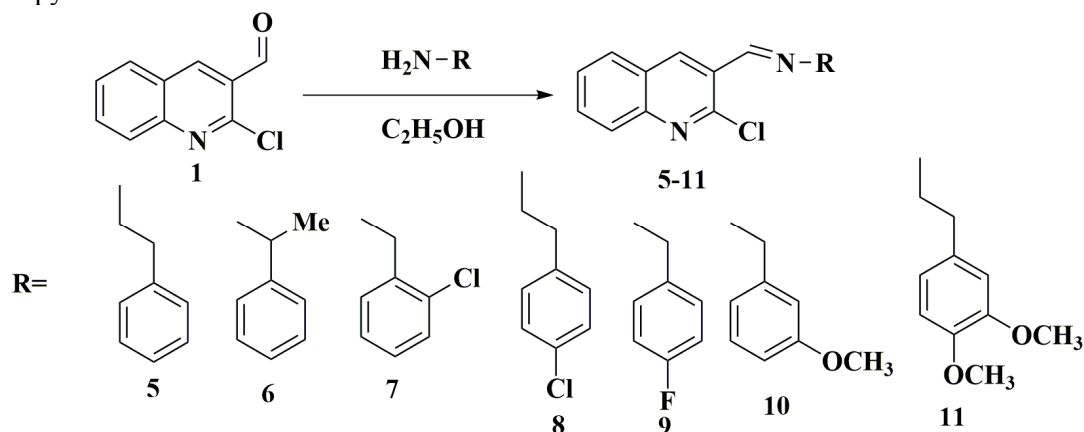
Наступним етапом нашої роботи було дослідження впливу природи алкільного замісника біля аміно-групи на процес проходження реакції конденсації. У зв'язку з цим в реакції з вихідним альдегідом **1** було використано циклогептанамін та 2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етан-1-амін. Проведення реак-

ції в етиловому спирті дозволяє з хорошими виходами (67%, 63%) одержати 1-(2-хлорохінолін-3-іл)-*N*-циклогептилметанамін **3** та 1-(2-хлорохінолін-3-іл)-*N*-(2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етил)метанамін **4**, що доведено спектрами ПМР.



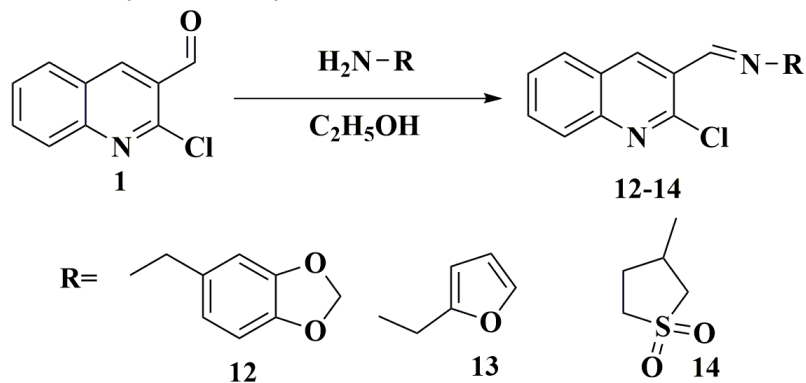
Для дослідження впливу ароматичного фрагменту в молекулі аміну на проходження процесу конденсації було проведено взаємодію 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1** з рядом бензилзаміщених амінів. Встановлено, що введення бензильного фрагменту до аміно-групи ніяким чином не впливає на

перебіг реакції конденсації. В результаті таких перетворень отримано цілий ряд біоперспективних імінів з високими виходами. Будову азометинів **5-11** доведено спектрами ПМР, а склад – елементним аналізом.

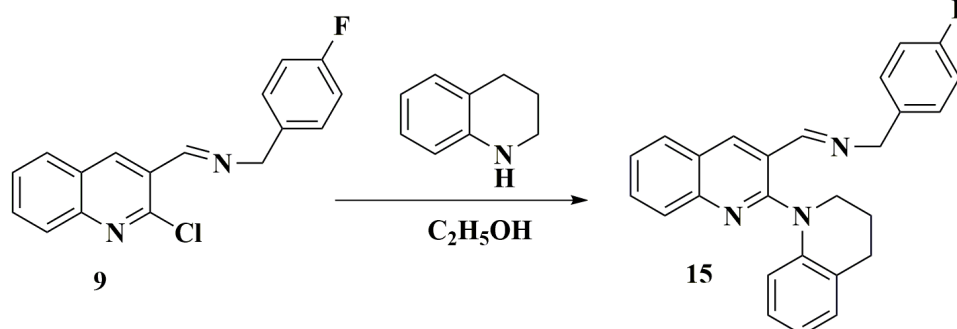


Аналогічні перетворення були проведені з гетероциклічними амінами. Встановлено, що в результаті взаємодії альдегіду **1** з відповідними амінами утворюються азометини **12-14**, які потенційно можуть проявляти високу біологічну актив-

ність. Особливу увагу заслуговує імін **14**, так як він містить в своєму складі ядро хіноліну та тіолану, які незалежно один від одного володіють широким спектром біологічної активності.

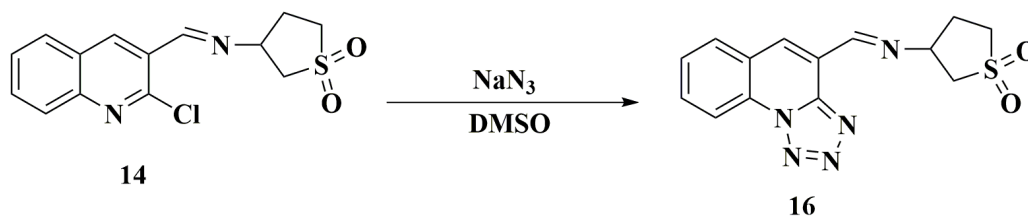


З метою подальшої функціоналізації імін **9** було використано в реакції з 1,2,3,4-тетрагідрохіноліном. Реакцію проводили при нагріванні в етанолі протягом 3 годин. В



результаті реакції було отримано 1-(3,4-дигідро-2*H*-[1,2'-біхінолін]-3'-іл)-*N*-(4-фторобензил)метанімін **15**, який містить два хінолінові цикли в своєму складі.

3-(((2-Хлорохінолін-3-іл)метиле)німіно)тетрагідротіофен 1,1-діоксид **14** було використано в реакції з натрій азидом, в



результаті якої в середовищі ДМСО відбувається циклізація з утворенням біоперспективного тетразолу **16**.

Висновки

Таким чином, в результаті конденсації амінами 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду отримано цілий ряд біоперспективних основ Шиффа, які функціоналізовано за положенням 2.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. 2-Хлорохінолін-3-карбальдегід синтезовано за методикою [20].

Загальна методика синтезу основ Шиффа 2-14

До 0,005 моль 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду, розчиненого в 10 мл етилового спирту, додають 0,006 моль відповідного аміну. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. Після охолодження осад фільтрують і перекристалізують з етилового спирту.

1-(((2-хлорохінолін-3-іл)метиле)німіно)пропан-2-ол 2. Вихід 82%, $T_{\text{пл}}$ 69-70°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1.32 (м, 3H, CH_3), 3.64 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H; NCH_2), 4.01 (м, 1H, CH), 4.48 (с, 1H; OH), 7.6 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H; 7-CH), 7.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H; 6-CH), 8.04 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H; 5-CH), 8.62 (с, 1H; 4-CH), 8.85 (с, 1H; $\text{CH}=\text{N}$). Вирахувано, % для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 62.78; H, 5.27; N, 11.26. Знайдено, %: C, 62.71; H, 5.19; N, 11.15.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-*N*-циклогептилметанімін 3. Вихід 67%, $T_{\text{пл}}$ 83-84°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1.7 (м, 6H, 3CH_2), 1.8 (м, 6H; 3CH_2), 3.5 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H; N-CH), 7.6 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, 8-CH), 7.8 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, 7-CH), 7.95 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6-CH), 8.03 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5-CH), 8.66 (с, 1H; 4-CH), 8.83 (с, 1H; $\text{CH}=\text{N}$). Вирахувано, % для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$: C, 71.19; H, 6.68; N, 9.77. Знайдено, %: C, 71.09; H, 6.62; N, 9.69.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-*N*-(2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етил)метанімін 4. Вихід 63%, $T_{\text{пл}}$ 60-61°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1.65, 2.0 (м, 8H; 4CH_2), 2.3 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H; CH_2), 3.8 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H; CH_2), 5.4 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H; CH), 7.6 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, $J = 5.6$ Гц,

1H; 7-CH), 7.95 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 6-CH), 8.0 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 5-CH), 8.62 (с, 1H; 4-CH), 8.8 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{19}ClN_2$: С, 72.35; Н, 6.41; N, 9.38. Знайдено, %: С, 72.24; Н, 6.33; N, 9.32.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-фенетилметанімін 5. Вихід 85%, $T_{пл.}$ 100-101°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 3.0 (т, J= 5.2 Гц, 2H; CH_2), 3.95 (т, J= 5.2 Гц, 2H; N- CH_2), 7.23 (м, 5H; C_6H_5), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.92 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 6-CH), 8.04 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 5-CH), 8.62 (с, 1H; 4-CH), 8.85 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{15}ClN_2$: С, 73.34; Н, 5.13; N, 9.50. Знайдено, %: С, 73.27; Н, 5.02; N, 9.42.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-(1-фенілетил)-метанімін 6. Вихід 76%, $T_{пл.}$ 84-85°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 1.6 (с, 3H; CH_3), 4.74 (м, 1H; N-CH), 7.25, 7.35, (т, J= 5.6 Гц, 3H; C_6H_5), 7.43 (д, J= 7.8 Гц, 2H; C_6H_5) 7.65 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.83 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.95 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 6-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 5-CH), 8.8 (с, 1H; 4-CH), 8.9 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{15}ClN_2$: С, 73.34; Н, 5.13; N, 9.50. Знайдено, %: С, 73.28; Н, 5.00; N, 9.41.

N-(2-хлоробензил)-1-(2-хлорохінолін-3-іл)-метанімін 7. Вихід 79%, $T_{пл.}$ 96-97°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): 4.95 (с, 2H; N- CH_2), 7.26, (т, J= 5.6 Гц, 2H; C_6H_4), 7.40 (д, J= 7.8 Гц, 1H; C_6H_4), 7.48(д, J= 7.8 Гц, 1H; C_6H_4), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.95 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 6-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 5-CH), 8.9 (с, 1H; 4-CH), 8.95 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{17}H_{12}Cl_2N_2$: С, 64.78; Н, 3.84; N, 8.89. Знайдено, %: С, 64.71; Н, 3.75; N, 8.80.

N-(4-хлорофенетил)-1-(2-хлорохінолін-3-іл)метанімін 8. Вихід 85%, $T_{пл.}$ 100-101°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 3.0 (т, J= 5.6 Гц, 2H; CH_2), 3.95 (т, J= 5.6 Гц, 2H; N- CH_2), 7.23 (м, 4H; C_6H_4), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.92 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 6-CH), 8.04 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 5-CH), 8.62 (с, 1H; 4-CH), 8.85 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2$: С, 65.67; Н, 4.29; N, 8.51. Знайдено, %: С, 65.59; Н, 4.20; N, 8.43.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-(4-фторобензил)-метанімін 9. Вихід 81%, $T_{пл.}$ 98-99°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 4.87 (с, 2H; N- CH_2), 7.06 (т, J= 5.6 Гц, 2H; 2CH аром), 7.35 (т, J= 5.6 Гц, 2H; 2CH аром), 7.63 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.95 (д, J=

7.8 Гц, 1H; 6-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 5-CH), 8.86 (с, 1H; 4-CH), 8.9 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{17}H_{12}ClFN_2$: С, 68.35; Н, 4.05; N, 9.38. Знайдено, %: С, 68.27; Н, 3.96; N, 9.29.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-(3-метоксибензил)метанімін 10. Вихід 75%, $T_{пл.}$ 84-85°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 3.76 (с, 3H; OCH_3), 4.85 (с, 2H; CH_2), 6.85 (д, J= 8.0 Гц, 2H; 2CH аром), 7.22 (д, J= 8.0 Гц, 2H; 2CH аром), 7.62 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.94 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 6-CH), 8.03 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 5-CH), 8.73 (с, 1H; 4-CH), 8.87 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{15}ClN_2O$: С, 69.57; Н, 4.87; N, 9.01. Знайдено, %: С, 69.48; Н, 4.79; N, 8.93.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-(3,4-диметоксифенетил)метанімін 11. Вихід 81%, $T_{пл.}$ 113-114°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 2.9 (т, J= 5.6 Гц, 2H; CH_2), 3.75 (с, 6H; 2 OCH_3), 3.9 (т, J= 5.6 Гц, 2H; N- CH_2), 6.72 (м, 3H; 3CH аром), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 8-CH), 7.80 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 7-CH), 7.95 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 6-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 5-CH), 8.6 (с, 1H; 4-CH), 8.85 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{20}H_{19}ClN_2O_2$: С, 67.70; Н, 5.40; N, 7.89. Знайдено, %: С, 67.62; Н, 5.32; N, 7.79.

N-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметил)-1-(2-хлорохінолін-3-іл)метанімін 12. Вихід 77%, $T_{пл.}$ 118-119°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 4.8 (с, 2H; N- CH_2), 5.95 (с, 2H; O- CH_2 -O), 6.8 (м, 3H; 3CH аром), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 5-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 6-CH), 7.92 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 7-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 8-CH), 8.85 (с, 1H; 4-CH), 8.9 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$: С, 66.57; Н, 4.03; N, 8.63. Знайдено, %: С, 66.46; Н, 3.903; N, 8.54.

1-(2-хлорохінолін-3-іл)-N-(фуран-2-ілметил)метанімін 13. Вихід 71%, $T_{пл.}$ 73-74°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 4.85 (с, 2H; N- CH_2), 6.30 (м, 2H; 2CH фур), 7.45 (д, J= 7.8 Гц, 1H; CH фур), 7.60 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 5-CH), 7.80 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 6-CH), 7.95 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 7-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 8-CH), 8.80 (с, 1H; 4-CH), 8.90 (с, 1H; CH=). Вирахувано, % для $C_{15}H_{11}ClN_2O$: С, 66.55; Н, 4.10; N, 10.35. Знайдено, %: С, 66.43; Н, 4.02; N, 10.28.

3-(((2-хлорохінолін-3-іл)метил)ен)аміно)-тетрагідротіофен 1,1-діоксид 14. Вихід 73%, $T_{пл.}$ 119-120°C. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 2.21 (м, 1H, CH_2), 2.40 (м, 1H, CH_2), 3.02 (м, 1H, CH_2), 3.15 (м, 1H, CH_2), 3.41(м, 1H, CH_2),

3.57 (м, 1H, CH₂), 4.51 (т, J= 5.6 Гц, 1H; CH), 7.6 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 5-CH), 7.8 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 6-CH), 8.03 (д, J= 7.6 Гц, 1H 7-CH), 8.16 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 8-CH), 8.66 (с, 1H; 4-CH), 8.83 (с, 1H; CH=). Вираховано, % для C₁₄H₁₃ClN₂O₂S: С, 54.46; Н, 4.24; N, 9.07; S, 10.38. Знайдено, %: С, 54.38; Н, 4.17; N, 8.96; S, 10.31.

Методика синтезу 1-(3,4-дигідро-2H-[1,2'-біхінолін]-3'-іл)-N-(4-фторобензил)метаніміну 15

До 0,004 моль основи Шиффа 9, розчиненої в 10 мл етилового спирту, додають 0,45 мл 0,005 моль 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. Після охолодження осад фільтрують і перекристалізують з етилового спирту. Вихід 71%, T_{пл.} 127°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3.12 (т, J= 5.6 Гц, 2H; CH₂), 3.61 (т, J= 5.6 Гц, 2H; CH₂), 4.63 (с, 2H; N-CH₂), 4.87 (с, 2H; N-CH₂), 7.08(д, J= 7.8 Гц, 2H; 2СНаром), 7.18 (м, 4H; 4СН аром), 7.39 (д, J= 7.8 Гц, 2H; 2СНаром), 7.60 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 5-CH), 7.80 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 6-CH), 7.95 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 7-CH), 8.05 (д, J= 7.8 Гц, 1H; 8-CH), 8.80 (с, 1H; 4-CH), 8.90 (с, 1H; CH=). Вираховано, % для C₂₆H₂₂FN₃: С, 78.96; Н, 5.61; N, 10.63. Знайдено, %: С, 78.88; Н, 5.53; N, 10.58.

Методика синтезу 3-((тетразоло[1,5-а]хінолін-4-ілметиленаміно)тетрагідропіофен 1,1-діоксиду 16

До 0,004 моль основи Шиффа 14, розчиненої в 10 мл ДМСО, додають 0,005 моль натрій азиду. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. Після охолодження осад фільтрують. Вихід 78%, T_{пл.} 169-170°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2.22 (м, 1H, CH₂), 2.42 (м, 1H, CH₂), 3.14 (м, 1H, CH₂), 3.24 (м, 1H, CH₂), 3.42 (м, 1H, CH₂), 3.55 (м, 1H, CH₂), 4.52 (т, J= 5.6 Гц, 1H; CH), 7.7 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 5-CH), 7.89 (т, J= 5.6 Гц, 1H; 6-CH), 7.98 (д, J= 7.6 Гц, 1H 7-CH), 8.21 (д, J= 7.6 Гц, 1H; 8-CH), 8.85 (с, 1H; 4-CH), 8.96 (с, 1H; CH=). Вираховано, % для C₁₄H₁₃N₅O₂S: С, 53.32; Н, 4.16; N, 22.21; S, 10.17. Знайдено, %: С, 53.27; Н, 4.08; N, 22.17; S, 10.11.

Список використаних джерел

1. Namama W.S., Ibrahim M.E., Gooda A.A., Zoorob H.H. Recent advances in the chemistry of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde and related analogs.

RSC Adv. 2018, 8, 8484–8515. Doi: 10.1039/C7RA11537G.

2. Abdel-Wahab D.F., Khidre R.E., Farahat A.A., El-Ahle A.-A. S. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: synthesis, reactions and applications. *ARKIVOC.* 2012, (i), 211–276.

3. Patel A.J., Dholakia A.B., Patel V.C. A green perspective: Synthesis of 2-chloro-3-formylquinolines and its derivatives. *Synth. Commun.* 2020. In Press. Doi: 10.1080/00397911.2020.1824277.

4. Abdel-Wahab B.F., Khidre R.E. 2-Chloroquinoline-3-Carbaldehyde II: Synthesis, Reactions, and Applications. *J. Chem.* 2013, 2013, 1–13. Doi: 10.1155/2013/851297.

5. Radini I., Elsheikh T., El-Telbani E., Khidre R. New Potential Antimalarial Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Quinoline Derivatives as Antimalarial Agents. *Molecules.* 2016, 21(7), 909. Doi: 10.3390/molecules21070909.

6. Fernandez-Galleguillos C., Saavedra L.A., Gutierrez M. Synthesis of New 3-(2-Chloroquinolin-3-yl)-5-Phenylisoxazole Derivatives via Click-Chemistry Approach. *J. Braz. Chem. Soc.* 2014, 25, 365–371. Doi: 10.5935/0103-5053.20140002.

7. Musiol R., Jampilek J., Buchta V., Silva L., Niedbala H., Podeszwa B., Palka A., Majerz-Maniecka K., Oleksyn B., Polanski J., et al. Antifungal Properties of New Series of Quinoline Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3592–3598. Doi: 10.1016/j.bmc.2006.01.016.

8. Jin, S.-E.; Jin, H.-E.; Hong, S.-S. Targeted Delivery System of Nanobiomaterials in Anticancer Therapy: From Cells to Clinics. *BioMed. Res. Int.* 2014, 2014, 1–23. Doi: 10.1155/2014/814208.

9. Marella A., Tanwar O.P., Saha R., Ali M.R., Srivastava S., Akhter M., Shaquiquzzaman M., Alam M.M. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* 2013, 21, 1–12. Doi: 10.1016/j.jsps.2012.03.002.

10. Solomon V.R., Lee H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 1488–1508. Doi: 10.2174/092986711795328382.

11. Kategaonkar A.H., Sonar S.S., Sapkal S.B., Gawali V.U., Shingate B.B., Shingare M.S. Synthesis and in Vitro Antimicrobial Activity of New α-Aminophosphonates via Tetrazolo [1,5-a] Quinoline Derivatives. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2010, 185, 2113–2121. Doi: 10.1080/10426500903530867.

12. Bhojya Naik H.S., Ramesha M.S., Swetha B.V., Roopa T.R. A Facile Synthesis of Novel 9-Methyl[1,2,3]Selenadiazoles[4,5-b] Quinoline and 9-Methyl[1,2,3]Thiadiazole[4,5-b] Quinoline as a New Class of Antimicrobial Agents. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2006, 181, 533–541. Doi: 10.1080/10426500500267590.

13. Keshk E.M., El-Desoky S.I., Hammouda M.A.A., Abdel-Rahman A.H., Hegazi A.G. Synthesis and Reactions of Some New Quinoline Thiosemicarbazide Derivatives of Potential Biological Activity. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2008, 183, 1323–1343. Doi: 10.1080/10426500701641304.
14. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20, 476–493. Doi: 10.1039/B208140G.
15. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 650–668. Doi: 10.1039/B310691H.
16. Alhaider A.A., Abdelkader M.A., Lien E.J. Design, synthesis and pharmacological activities of 2-substituted 4-phenylquinolines as potential antidepressant drugs. *J. Med. Chem.* 1985, 28(10), 1394–1398. Doi: 10.1021/jm00148a004.
17. Campbell S.F., Hardstone J.D., Palmer M.J. 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives as α .1-adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 1988, 31(5), 1031–1035. Doi: 10.1021/jm00400a025.
18. Wu D. Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids. *Tetrahedron.* 2003, 59(44), 8649–8687. Doi: 10.1016/S0040-4020(03)01203-1.
19. Kut M., Onysko M., Lendel V. Long-chain Schiff's basics based on quinoline. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2019, 42(2), 56–62. Doi: 10.24144/2414-0260.2019.2.56-62.
20. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1981, 1, 1520–1530. Doi: 10.1039/P19810001520.

Стаття надійшла до редакції: 28.10.2020.

SYNTHESIS OF 2,3-FUNCTIONALIZED QUINOLINES

Sabo T., Zapototskyi M., Kut D., Kut M., Onysko M., Balog I., Lendel V.

Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: kutmykola@ukr.net

Quinoline and its derivatives represent the important class of nitrogen-containing heterocycles, which are useful intermediates in organic synthesis and exhibit a wide range of biological activity. In addition, the quinoline nucleus is a part of natural alkaloids and drugs that is why the synthesis of new quinoline derivatives is an actual task.

The 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde pays particular attention among a number of quinolines, which contains a chlorine atom and an aldehyde group, which make it an universal intermediate syntone in the synthesis of various bioactive quinoline derivatives.

The purpose of this work is to synthesize Schiff bases based on 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde.

It was found that the interaction of 3-formyl-2-chloroquinoline with 1-aminopropanol-2 in an alcohol medium occurs with the formation of 1-((2-chloroquinolin-3-yl) methylene) amino)propan-2-ol. To determine the impact of the nature of the alkyl substituent near the amino group, the condensation reactions of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde with amines containing cycloheptyl and cyclohexenyl fragment were performed. As results, Schiff bases with good yields (63%, 67%) have been received. The changing the alkyl substituent on the aromatic fragment in the amine molecule can increase the yields of the target azomethines to 75-97%. The use of amines with a heterocyclic moiety in the condensation reaction does not significantly impact on the yield of imines (71-77%).

For further functionalization, the interaction of 1-(2-chloroquinolin-3-yl)-N-(4-fluorobenzyl)methanimine with 1,2,3,4-tetrahydroquinoline in ethyl alcohol has been performed. It results in 1-(3,4-dihydro-2H-[1,2'-biquinolin]-3'-yl)-N-(4-fluorobenzyl)methanimine, which contains two quinoline rings in its composition. The 3-(((2-chloroquinolin-3-yl)methylene)amino)tetrahydrothiophene 1,1-dioxide was converted to 3-((tetrazolo[1,5-a]quinolin-4-yl)methylene)amino)tetrahydrothiophene 1,1-dioxide via reacting of the corresponding imine with sodium azide in dimethyl sulfoxide.

Thus, bioperspective functionalized quinolines with imine, amine and azide moieties have been synthesized.

Keywords: 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde; amines; condensation; Schiff bases, tetrazole.

References

1. Hamama W.S., Ibrahim M.E., Gooda A.A., Zoorob H.H. Recent advances in the chemistry of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde and related analogs. *RSC Adv.* 2018, 8, 8484–8515. Doi: 10.1039/C7RA11537G.
2. Abdel-Wahab D.F., Khidre R.E., Farahat A.A., El-Ahle A.-A.S. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: synthesis, reactions and applications. *ARKIVOC.* 2012, (i), 211–276.
3. Patel A.J., Dholakia A.B., Patel V.C. A green perspective: Synthesis of 2-chloro-3-formylquinolines and its derivatives. *Synth. Commun.* 2020. In Press. Doi: 10.1080/00397911.2020.1824277.
4. Abdel-Wahab B.F., Khidre R.E. 2-Chloroquinoline-3-Carbaldehyde II: Synthesis, Reactions, and Applications. *J. Chem.* 2013, 2013, 1–13. DOI: 10.1155/2013/851297.
5. Radini I., Elsheikh T., El-Telbani E., Khidre R. New Potential Antimalarial Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Quinoline Derivatives as Antimalarial Agents. *Molecules.* 2016, 21(7), 909. Doi: 10.3390/molecules21070909.
6. Fernandez-Galleguillos C., Saavedra L.A., Gutierrez M. Synthesis of New 3-(2-Chloroquinolin-3-yl)-5-Phenylisoxazole Derivatives via Click-Chemistry Approach. *J. Braz. Chem. Soc.* 2014, 25, 365–371. Doi: 10.5935/0103-5053.20140002.
7. Musiol R., Jampilek J., Buchta V., Silva L., Niedbala H., Podeszwa B., Palka A., Majerz-Maniecka K., Oleksyn B., Polanski J., et al. Antifungal Properties of New Series of Quinoline Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3592–3598. Doi: 10.1016/j.bmc.2006.01.016.
8. Jin S.-E., Jin H.-E., Hong S.-S. Targeted Delivery System of Nanobiomaterials in Anticancer Therapy: From Cells to Clinics. *BioMed. Res. Int.* 2014, 2014, 1–23. Doi: 10.1155/2014/814208.
9. Marella A., Tanwar O. P., Saha R., Ali M.R., Srivastava S., Akhter M., Shaquiquzzaman M., Alam M.M. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* 2013, 21, 1–12. Doi: 10.1016/j.jsps.2012.03.002.
10. Solomon V.R., Lee H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 1488–1508. Doi: 10.2174/092986711795328382.
11. Kategaonkar A.H., Sonar S.S., Sapkal S.B., Gawali V.U., Shingate B.B., Shingare M.S. Synthesis and in Vitro Antimicrobial Activity of New α -Aminophosphonates via Tetrazolo [1,5-a] Quinoline Derivatives. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2010, 185, 2113–2121. Doi: 10.1080/10426500903530867.
12. Bhojya Naik H.S., Ramesha M.S., Swetha B.V., Roopa T.R. A Facile Synthesis of Novel 9-Methyl[1,2,3]Selenadiazoles[4,5-b] Quinoline and 9-Methyl[1,2,3]Thiadiazole[4,5-b] Quinoline as a New Class of Antimicrobial Agents. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2006, 181, 533–541. Doi: 10.1080/10426500500267590.
13. Keshk E.M., El-Desoky S.I., Hammouda M.A.A., Abdel-Rahman A.H., Hegazi A.G. Synthesis and Reactions of Some New Quinoline Thiosemicarbazide Derivatives of Potential Biological Activity. *Phosp. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2008, 183, 1323–1343. Doi: 10.1080/10426500701641304.
14. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20, 476–493. Doi: 10.1039/B208140G.
15. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 650–668. Doi: 10.1039/B310691H.
16. Alhaider A.A., Abdelkader M.A., Lien E.J. Design, synthesis and pharmacological activities of 2-substituted 4-phenylquinolines as potential antidepressant drugs. *J. Med. Chem.* 1985, 28(10), 1394–1398. Doi: 10.1021/jm00148a004.
17. Campbell S.F., Hardstone J.D., Palmer M.J. 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives as α .1-adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 1988, 31(5), 1031–1035. Doi: 10.1021/jm00400a025.
18. Wu D. Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids. *Tetrahedron.* 2003, 59(44), 8649–8687. Doi: 10.1016/S0040-4020(03)01203-1.
19. Kut M., Onysko M., Lendel V. Long-chain Schiff's bases based on quinoline. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2019, 42(2), 56–62. Doi: 10.24144/2414-0260.2019.2.56-62.
20. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1981, 1, 1520–1530. Doi: 10.1039/P19810001520.