

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

(повне найменування вищого навчального закладу)

Факультет хімії та фармації

(повне найменування інституту/факультету)

Кафедра органічної хімії

(повна назва кафедри)

## Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: «Хімічні перетворення хінолін-3-карбальдегідів»  
«Chemical transformations of quinolin-3-carbaldehydes»

Виконала: студентка денної форми навчання  
спеціальності 6.040101-Хімія  
Муравська Карина Сергіївна

Керівник д.хім.н., проф. Ішков Ю.В. \_\_\_\_\_  
Рецензент к.хім.н., Бачинський С.Ю.

Рекомендовано до захисту:  
Протокол засідання кафедри  
№ 4 від 06.12.2019 р.

Захищено на засіданні ЕК №  
протокол № \_\_\_ від 23.12.2019 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою/шкалою ECTS/ бали)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

\_\_\_\_\_ Ішков Ю.В.  
(підпис)

\_\_\_\_\_ Чеботарьов А. М.  
(підпис)

Одеса – 2019

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана в лабораторії Біотехнологічного науково-навчального центру Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та присвячена хімічним трансформаціям заміщених хінолін-3-карбальдегідів – продуктів реакції Мет-Кону.

Мета роботи: синтез деяких заміщених 2-хлорохінолін-3-карбальдегідів та отримання з них заміщених хінолін-3-карбонових кислот, розробка зручних методів синтезу 3-хінолінілоцтових кислот.

Можлива галузь застосування: фармацевтична хімія, тонкий органічний синтез.

Ключові слова: синтез, хінолін, альдегід, Мет-Кон, карбонова кислота

Кваліфікаційна робота складається з 57 стор. машинописного тексту, 5 таблиці, 38 джерел використаної літератури.

## ЗМІСТ

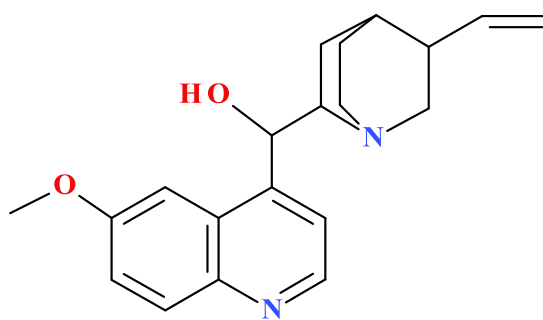
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Загальні способи синтезу хінолінів.....	7
1.2. Способи отримання альдегідів хінолінової низки.....	12
1.3. Синтез хінолінкарбонових кислот.....	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	28
2.1. Об'єкт дослідження.....	28
2.2. Методики експерименту.....	28
2.2.1. 8-Метил-2-хлорохінолін-3-карбальдегід .....	28
2.2.2. 7-Метокси-2-хлорохінолін-3-карбальдегід .....	29
2.2.3. 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбальдегід.....	31
2.2.4. 8-Метил-2-метоксихінолін-3-карбальдегід .....	33
2.2.5. 2,7-Диметоксихінолін-3-карбальдегід .....	34
2.2.6. 7-Метокси-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбальдегід.....	35
2.2.7. 8-Метил-2-хлорохінолін-3-карбонова кислота.....	35
2.2.8. 7-Метокси-2-хлорохінолін-3-карбонова кислота.....	36
2.2.9. 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбонова кислота..	36
2.2.10. 8-Метил-2-метоксихінолін-3-карбонова кислота .....	37
2.2.11. 2,7-Диметоксихінолін-3-карбонова кислота.....	37
2.2.12. 7-Метокси-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбонова кислота.....	38
2.2.10. 2(2-оксохінолін-3-іл)оцтова кислота.....	38
2.2.11. 2(2-Хлоро-3-хінолініл)оцтова кислота.....	39
2.3. Результати експерименту та їх обговорення.....	40
ВИСНОВКИ.....	52
ЛІТЕРАТУРА.....	53

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

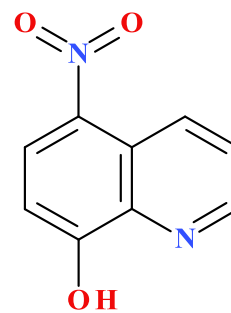
<b>Скорочення</b>	<b>Назва</b>
л	літр
мл	мілілітр
хв	хвилина
год	година
с	синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет
д.д.	дублет дублетів
ПМР	протонний магнітний резонанс
ДМСО	диметилсульфоксид
ДЦГКДІ	дициклогексилкарбодіїмід
ДМАП	4-диметиламінопіридин
°С	градус Цельсію
FABS	fast atom bombardement spectroscopy

## ВСТУП

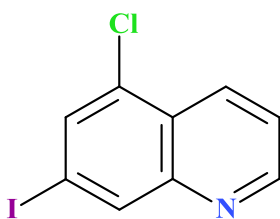
В фармацевтичній хімії знаходять широке застосування похідні такого гетероциклу, як хінолін, навіть назва якого походить від першого лікарського засобу проти малярії - хініну. Біциклічна ароматична структура хіноліну є фармакофорною оскільки лежить в основі багатьох сучасних лікарських препаратів, що мають широкий спектр біологічної активності [1]. Похідні хіноліну використовуються також у якості барвників, фотосенсибілізаторів, матеріалів для оптоелектроніки, тощо [2].



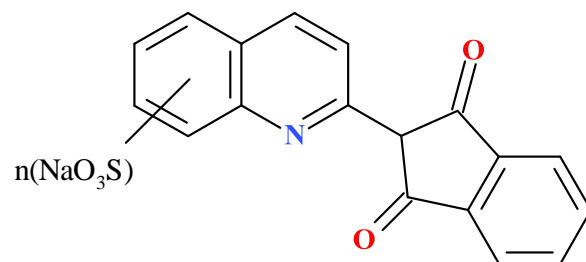
Хінін



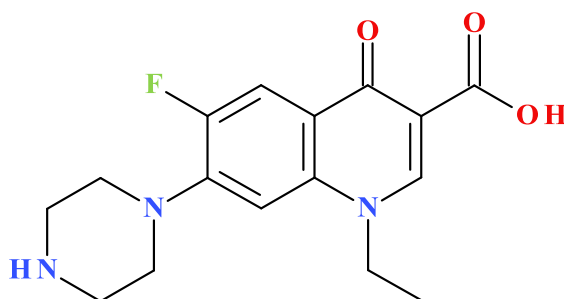
Нітроксолін



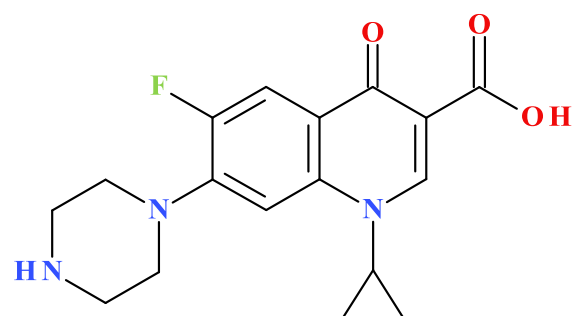
Ентеросептол



Хіноліновий жовтий (E 104)



Норфлораксацин



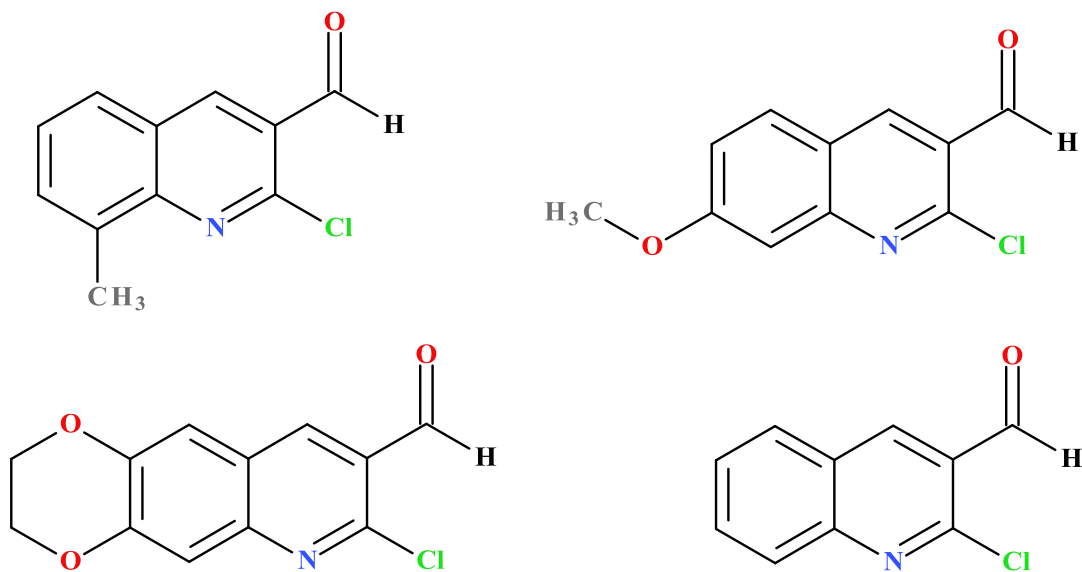
Ципрофлораксацин

Дослідження нових сполук хінолінової низки, які могли б знайти використання у вищезгаданих галузях активно продовжуються і в наш час. Серед багатьох функціональних похідних майже усіх гетероциклічних сполук

особливе місце займають альдегіди, які завдяки проміжному ступеню окиснення вуглецевого атому цієї функціональної групи можуть слугувати зручними вихідними сполуками для отримання інших функціональних груп як з нижчим (наприклад, спирти), так і вищим (наприклад, кислоти) ступенем окиснення.

Отже, модифікація формільних похідних такого важливого класу гетероциклічних сполук, як хіноліни, є цілком актуальною задачею.

Дана робота присвячена дослідженню методів модифікації похідних хіноліну з формільною групою у 3-положенні хінолінової молекули, а саме 8-метил-2-хлорохінолін-3-карбальдегіду, 7-метокси-2-хлорохінолін-3-карбальдегіду та 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбальдегіду та 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду.



Власному експерименту передую короткий огляд літератури по існуючим методам отримання хінолінів, їх альдегідних похідних та варіантам їх перетворення у кислоти.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літератури з реакції Мет-Кону та перетворенню функціональних груп на хінолінах.
2. Синтезована низка вихідних сполук та отримані три заміщених 2-хлорхінолін-3-карбальдегіда, а саме 8-метил-2-хлорохінолін-3-карбальдегід, 7-метокси-2-хлорохінолін-3-карбальдегід та 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-g]хінолін-8-карбальдегід
3. Встановлено, що при обробці метилатом натрію усіх синтезованих 2-хлорхінолін-3-карбальдегідів атом хлору гладко замінюється на метоксильну групу, а альдегідна група в лужних умовах гладко окислюється оксидом аргентуму у карбоксильну групу.
4. Підібрані умови для синтезу на підставі 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду відповідних хінолініл-3-оцтових кислот з 2-хлор- та 2-оксо-замісниками.
5. Чистота та будова отриманих сполук була доведена за допомогою ТШХ, за збігом експериментально визначеної  $T_{пл}$  з відомою з літератури та за даними мас-спектрометрії та ПМР-спектроскопії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1, 2 / М. Д. Машковский. – Харьков.: «Торсинг», 1998. - 543 с., 590 с.
2. Prajapati S.M., Patel K.D., Vekariya R.H., Panchala S.N., Patel H.D. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review // RSC Advances. – 2014. – Vol. 4, № 47. – P. 24463-24476. doi: 10.1039/C4RA01814A
3. Henze M. Die Oxydation homologer Pyridine und Chinoline durch Selendioxyd // Berichte. – 1934. – Bd.67, № 5. – S. 750-753. doi: 10.1002/cber.19340670510
4. Hammick D.L.  $\omega$ -Mono- and dibromo-derivatives of quinaldine and nitro-quinaldines and their products of hydrolysis // J. Chem. Soc. – 1926. – P. 1302-1304. doi: 10.1039/JR9262901302
5. Cook A.H., Heilbron I.M., Steger L. New therapeutic agents of the quinoline series. Part IV. Lutidylquinolines // J. Chem. Soc. – 1943. – P. 413-417. doi: 10.1039/JR9430000413
6. Zymalkowski F., Tinapp P. Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3) // Liebigs Ann. Chem/ - 1966. – Bd. 699, № 1. – S. 98-106. doi: 10.1002/jlac.19666990110
7. MacDonald S.F. 4-Quinolinemethanol // J. Amer. Chem. Soc. – 1947. – Vol.69, № 5. – P. 1219–1220. doi: 10.1021/ja01197a511
8. Krahler S.E., Burger A. The nitration of lepidine and 2-chlorolepidine // J. Amer. Chem. Soc. – 1942. – Vol.64, № 10. – P. 2417–2419. doi: 10.1021/ja01262a053
9. Wommack J.B., Barbee Jr. T.G., Thoennes D.J., McDonald M.A., Pearson D.E. The synthesis of quinoline- and isoquinolinecarboxaldehydes // J. Heterocyclic. Chem. – 1969. – Vol. 6, № 2. – P. 243-245. doi: 10.1002/jhet.5570060217
10. Родионов В.М., Беркенгейм А.М. Синтез В $\alpha$ -хинолинальдегидов // Журн. органич. химии. – 1944. – Т. 15, № 5. – С.330-336.
11. Kochańska L., Bobrański B. Über den 7-Oxy-chinolin-aldehyd-(8) // Berichte.

- 1936. – Bd. 69, № 8. – S. 1807- 1813. doi: 10.1002/cber.19360690802
- 12.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 1. – 1981. – P.1520-1530. doi: 10.1039/P19810001520
- 13.Meth–Cohn quinoline synthesis / in Book: «Name reactions: A collection of detailed reaction», ed. J.J. Li // Berlin, Heidelberg. - Springer. – 2011. – P. 376-377. doi: 10.1007/3-540-30031-7\_168
- 14.Zeynizadeh B., Zahmatkesh K. (Pyridine)(tetrahydroborato)zinc Complex Mediated Acetylation of Amines with Ethyl Acetate // J. Chin. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 801-806. doi: 10.1002/jccs.200400121
- 15.Khan F.N., Subashini R., Kushwaha A.K., Hathwar V.R., Ng S.W. 2-Chloro-8-methylquinoline-3-carbaldehyde // Acta Cryst. Sec. E., Cryst. Commun. – 2009. - Vol. 65, № 11. – P. o2722. doi: 10.1107/S1600536809040859
- 16.Tetko I.V., Tanchuk V.Yu., Kasheva T.N., Villa A.E.P. Estimation of Aqueous Solubility of Chemical Compounds Using E-State Indices // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – Vol. 41, № 6. – P. 1488–1493. doi: 10.1021/ci000392t
- 17.Reasenbergs J.R., Lieber E., Smith G.B.L. The promoter effect of platinum chloride on Raney nickel. II. Effect of alkali on various groups // J. Amer. Chem. Soc. – 1939. – Vol. 61, № 2. – P. 384–387. doi: 10.1021/ja01871a044
- 18.Hansen L.K., Perlovich G.L., Bauer-Brandl A. N-(3-Hydroxyphenyl)acetamide Acta Cryst. Sec. E., Cryst. Commun. – 2010. - Vol. 62, № 9. – P. o3627-o3628. doi: 10.1107/S1600536806025785
- 19.Reverdin F., de Luc A. Über das *m*-Anisidin und über das Dimethyl-*m*-anisidin // Berichte. – 1914. – Bd. 41, № 2. – S. 1537-1545. doi: 10.1002/cber.19140470233
- 20.Mishra K., Pandey A.K., Singha J.B., Singh R.M. Metal free TBHP-promoted intramolecular carbonylation of arenes *via* radical cross-dehydrogenative coupling: synthesis of indenoquinolinones, 4-azafluorenones and fluorenones // Org. Biomol. Chem. – 2016. – Vol. 14, № 26. – P. 6328-6336. doi:

10.1039/C6OB00998K

21. Lyushin M.M., Bakus P.Y., Budzhema K. Synthesis of benzo-1,4-dioxane in the presence of interphase catalysts // *Chem. Heterocycl. Comp.* - 1983, Vol. 19, № 8. – P. 832–833. doi: 10.1007/BF00516441
22. Panchenko P.A., Fedorov Yu.V., Fedorova O. A., Perevalov V.P., Jonusauskas G. Synthesis and spectral properties of 4-amino- and 4-acetylamino-*N*-arylnaphthalimides containing electron-donating groups in the *N*-aryl substituent // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 1233–1240. doi: 10.1007/s11172-009-0160-x
23. Kuo C.-W., Hsieh M.-T., Gao S., Shao Y.-M., Yao C.-F., Shia K.-S. Beckmann Rearrangement of Ketoximes Induced by Phenyl Dichlorophosphate at Ambient Temperature // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 13662-13672. doi: 10.3390/molecules171113662
24. Cain M., Weber R.W., Guzman F., Cook J.M., Barker S.A., Rice K.C., Crawley J.N., Paul S.M., Skolnick Ph.  $\beta$ -Carbolines: synthesis and neurochemical and pharmacological actions on brain benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol.25, № 9. – P. 1081–1091. doi: 10.1021/jm00351a015
25. Wang J., Zuo S., Chen W., Zhang X., Tan K., Tian Y., Wang J. Catalytic formation of ketones from unactivated esters through rhodium chelation-assisted C–O bond activation // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 17. – P. 8217–8231. doi: 10.1021/jo400949p
26. Amino acid analogs as CCK antagonists / D.C. Horwell, J. Aranda, C. Augelli-Szafran et al. // US Patent 5331006. – Publ. 19.07.1994.
27. Elderfield R.C., Siegel M. Determination of Rho and Sigma constants for quinoline carboxylic acids and their methyl esters // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73, № 12. – P. 5622–5628. doi: 10.1021/ja01156a037
28. White W.N., Lazdins D. Base-catalyzed hydrogen-tritium exchange rates of .omega.-tritium-substituted picolines and methylquinolines // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34, № 9. – P. 2756–2759. doi: 10.1021/jo01261a059

29. Decker H. Ueber einige Ammoniumverbindungen // *Chem. Ber.* – 1892. – Bd.25, № 1. – S. 443-444. doi: 10.1002/cber.18920250172
30. Decker H. Ueber die Einwirkung von Alkalien auf Jodalkylate des Pyridins und ähnlicher Basen // *J. Prakt. Chem.* – 1893. – Bd.47, № 1. – S. 28-44. doi: 10.1002/prac.18930470102
31. Decker H., Kaufmann A. Über cyclische Ammoniumbasen *J. Prakt. Chem.* – 1911. – Bd.84, № 1. – S. 425-448. doi: 10.1002/prac.19110840126
32. Grundy J., James B.G., Pattenden G. Esterification of sterically hindered carboxylic acids using dimethyl sulphate // *Tetrahedron Lett.* – 1972. – Vol. 13, № 9. – P. 757-758. doi: 10.1016/S0040-4039(01)84430-0
33. Wilds A.L., Shunk C.H. The preparation of derivatives of chrysene by means of the robinson-mannich base synthesis of unsaturated ketones // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1943. – Vol.65, № 3. – P. 469–475. doi: 10.1021/ja01243a048
34. White T., Haward R.N. The preparation and polymerisation of methyl vinyl ketone // *J. Chem. Soc.* – 1943. – P.25-31. doi: 10.1039/JR9430000025
35. Campbell K.N., Schaffner I.J. The preparation of 4-methylquinolines // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1945. – Vol. 67, № 1. – P. 86–89. doi:10.1021/ja01217a031
36. MacDonald S.F. 4-Quinolinemethanol // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, № 5. – P. 1219–1220 doi: 10.1021/ja01197a511
37. Campaigne E., LeSuer W.M. 3-Thenoic acid // *Org. Synth.* – 1953. – Vol.33. – 94-98. doi: 10.15227/orgsyn.033.0094
38. Capps J.D. Some derivatives of 6-methylquinoline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, № 1. – P. 176–178. doi: 10.1021/ja01193a047