

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., професор Сергій Вікторович Рябухін

Протокол №__ засідання кафедри

Від «__»_____ 2023 року

**ОРТО-АМІНОБЕНЗАЛЬДЕГІД – ПЕРСПЕКТИВНИЙ
СУБСТРАТ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В РЕАКЦІЇ
ФРІДЛЕНДЕРА**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки спеціальності 102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Зварич Єлизавети Андріївни

Науковий керівник професор, д. х. н.

Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

АНОТАЦІЯ

Зварич Є.А. Орто-амінобензальдегід – перспективний субстрат для використання в реакції Фрідлендера – Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія та наноматеріали»

В роботі досліджено можливість введення у реакцію Фрідлендера захищених орто-амінокарбонільних субстратів. На прикладі трьох модельних об'єктів, що містять трет-бутоксикарбонільну, ацетильну та півалоїльну захисні групи, описано синтез вихідних сполук та їх взаємодію з циклічними кетонами та похідними пірвіноградної кислоти. Доведено ефективність системи TMSCl/DMF у реакціях із захищеними субстратами.

Ключові слова: реакція Фрідлендера, орто-амінобензальдегід, триметилхлоросилан, хінолін, карбонільні сполуки, гетероциклізація, каталіз.

Zvarych Y.A. Ortho-amino benzaldehyde - a promising substrate for use in the Friedlander reaction - Master's graduation thesis in the specialty 102 Chemistry EP "Chemistry and nanomaterials"

The possibility of introducing protected ortho-aminocarbonyl substrates into the Friedlander reaction was researched. Using the example of three model objects containing tert-butoxy carbonyl, acetyl and pivaloyl protective groups, the synthesis of the starting compounds and their interaction with cyclic ketones and pyruvic acid derivatives was described. The effectiveness of the TMSCl/DMF system in reactions with protected substrates has been demonstrated.

Key words: Friedlander's reaction, ortho-aminobenzaldehyde, trimethylchlorosilane, quinoline, carbonyl compounds, heterocyclization, catalysis.

ЗМІСТ

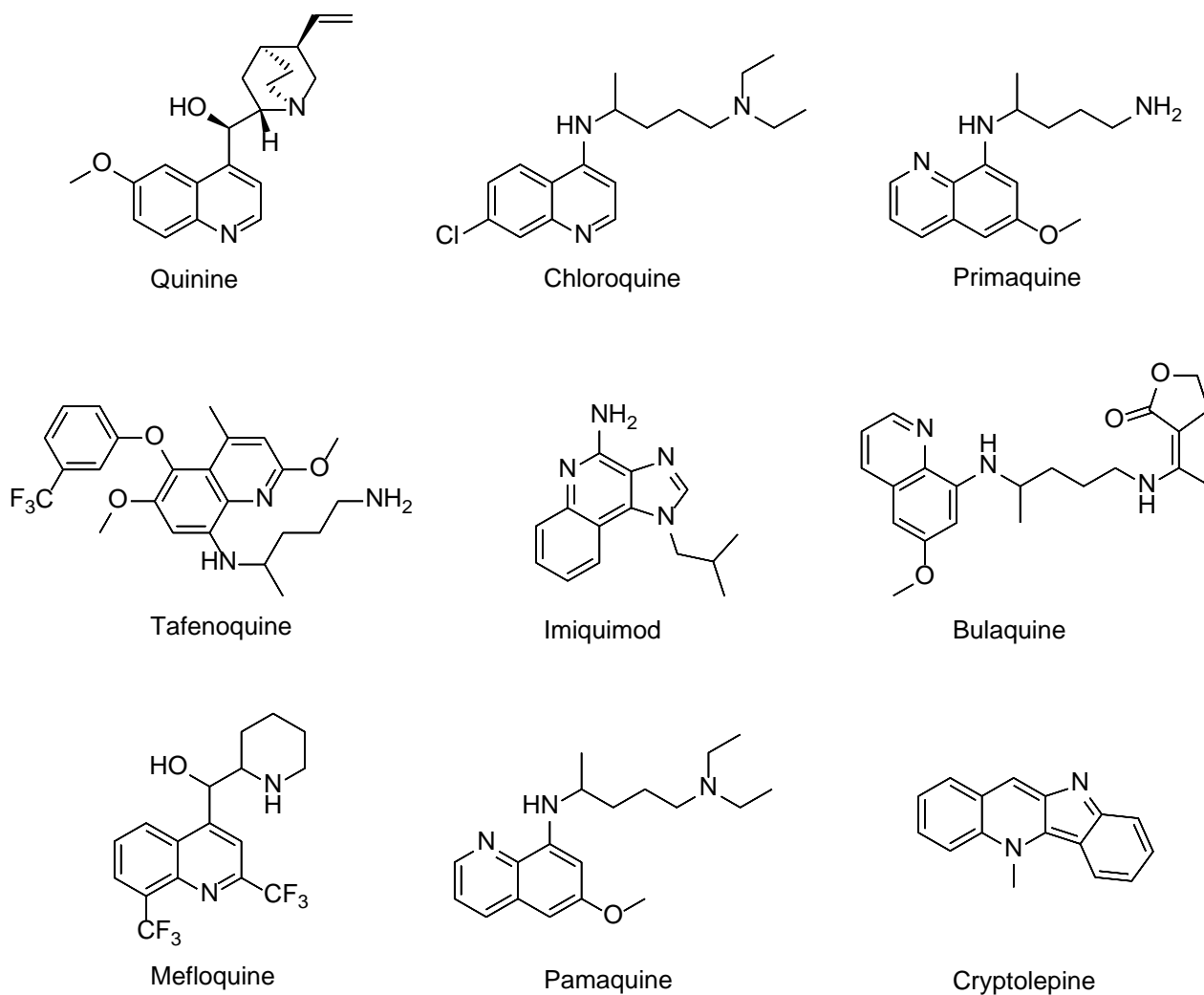
АНОТАЦІЯ	2
ВСТУП	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	8
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
1.1. Загальні відомості про реакцію Фрідлендера	9
1.2. Механізм реакції.....	9
1.3. Різноманіття субстратів та межі застосування.....	11
1.4. Умови протікання реакції для незахищених субстратів	16
1.4.1. Основний каталіз.....	16
1.4.2. Йонні рідини.....	18
1.4.3. Наноматеріали	19
1.4.4. Кислотний каталіз.....	20
1.4.4.1. Кислоти Брьонстеда.....	20
1.4.4.2. Кислоти Льюїса	23
1.5. Умови протікання реакції для захищених субстратів	24
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ.....	26
2.1. Синтез захищених орто-амінобензальдегідів.....	26
2.2. Підбір захисної групи та умов реакції	27
2.3. Взаємодія з циклічними кетонами	28
2.4. Взаємодія із заміщеними циклічними кетонами	29

2.5.Взаємодія з похідними піровиноградної кислоти.....	31
2.6.Отримання 3-галоген хінолінів.....	32
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	34
3.1.Загальна методика циклізації.....	34
3.2.Спектральні дані отриманих речовин	35
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40

ВСТУП

Актуальність теми. Хінолін та його похідні є важливим класом гетероциклічних сполук, які широко зустрічаються в природних речовинах, ліках і біологічно активних сполуках. Сполуки на основі цього циклу (Рис.1) виявляють широкий спектр різних біологічних і фармацевтичних властивостей, наприклад, антибактеріальні [1], протитуберкульозні [2], протифілярійні [3], протизапальні [4], протиастматичні [5], протипаразитарні [6], антигіпертензивні [7], антитромбоцитарні [8], протипухлинні [9], а також протигрибкові [10]. Крім того, виявлено, що полізаміщені хіноліни піддаються ієрархічній самозбірці в різноманітні нано- та мезоструктури з розширеними електронними та фотонними функціями [11, 12].

Рис 1. Деякі біоактивні сполуки, що містять хінолін



Реакція Фрідлендера є одним із прямих і простих методів отримання хінолінового фрагменту, з різноманітними замісниками. Теоретично можливо отримати хінолінові фрагменти практично з будь-якою комбінацією замісників, однак більшість описаних сполук містять замісник у 4 положенні. Це зумовлено тим, що для відсутності замісника у цьому положенні в реакцію повинні вводитись орто-аміноальдегіди. Саме їх використання є проблемним, оскільки стабільними представниками цього класу є лише бензильні аналоги. Нестабільність пов'язана з вільною парою електронів на азоті, що викликає високу схильність даних сполук до різноманітних самоконденсацій, особливо коли основою молекули є гетероцикл. Можливим вирішенням даної проблеми є введення захисної групи, яка динамічно зніматиметься в умовах реакції. Також додаткову стабілізацію можна забезпечити протонуванням інтермедіатів, що можливо лише в кислих умовах.

Мета і задачі дослідження. Мета даної роботи полягає у введенні в реакцію Фрідлендера нестійких субстратів, в першу чергу орто-аміноальдегідів та розширення межі застосування даної реакції для препаративного синтезу гетероконденсованих сполук. Для досягнення поставленої мети необхідно підібрати комбінацію умов реакції та захисної групи для амінофункції для отримання продуктів конденсації альфа-аміноальдегідів

Об'єкт дослідження — захищені орто-амінобензальдегіди, карбонільні сполуки, що містять α -метилєнову групу.

Предмет дослідження — реакції гетероциклізації захищених ортоаміноальдегідів з α -метилєнкарбонільними сполуками з замиканням хінолінового циклу, реакція Фрідлендера, використання захисних груп.

Методи дослідження — органічний синтез, ЯМР-спектроскопія на ядрах ^1H та ^{13}C , LCMS-спектрометрія, препаративна рідинна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія.

Особистий внесок здобувача. Систематизація літературних даних, планування дослідження, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення отриманих результатів, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови отриманих сполук виконані особисто здобувачкою. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Рябухіним С.В.

Структура і обсяг роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках і складається з вступу, трьох розділів, висновку, переліку використаних джерел (65 найменувань), містить 1 рисунок, 31 схему та 11 таблиць. Перший розділ (літературний огляд) присвячений реакції Фрідлендера та впливу каталізаторів на протікання даної реакції. В другому розділі розглядається взаємодія захищених орто-аміно бензальдегідів з α -метиленкарбонільними сполуками. Третій розділ є експериментальною частиною кваліфікаційної роботи.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

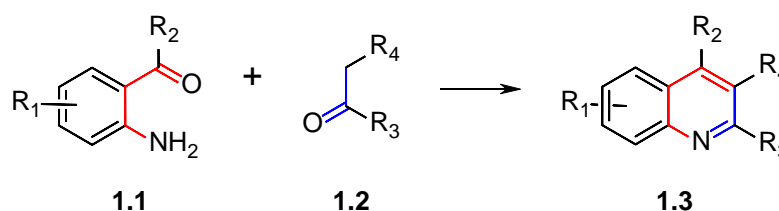
м. ч.	Мільйонна частка
екв.	Еквівалент
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТМС	Тетраметилсилан
ТМССІ	Триметилсилілхлорид
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
Bn	Бензил
DMF	Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
GCMS	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
p-TsOH	Пара-толуолсульфокислота
HPLC	Високоєфективна рідинна хроматографія
[Hbim][BF ₄]	Тетрафторборат 1-бутилімідазолію
LCMS	Рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
MW	Мікрохвильове опромінення
TABO	1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]октан
MCM-41	Мобільний склад речовини № 41
(BSPY)HSO ₄	Гідросульфат n-Бутансульфокислоти піридинію
P(4VPBSA)HSO ₄	Гідросульфат полі(4-вінілпіридиній бутансульфокислоти)
TFA	Трифтороцтова кислота
DSIMHS	Гідросульфат 1,3-дисульфонової кислоти імідазолію
CAN	Церій амоній нітрат
PBBS	Полі(N-бром-N-етилбензол-1,3-дисульфонамід)
TBBDA	N,N,N',N'-тетрабромбензол-1,3-дисульфонамід

Розділ 1. Літературний огляд

1.1. Загальні відомості про реакцію Фрідлендера

У 1882 році Фрідлендер отримав хінолін шляхом конденсації орто-аміно бензальдегіду з ацетальдегідом у присутності гідроксиду натрію. Цей тип реакцій досі широко досліджується, і в найзагальнішому вигляді його можна визначити як конденсацію між орто-аміно заміщеним ароматичним альдегідом, кетоном або їх похідними з альдегідом, кетоном або іншою карбонільною сполукою, що містить реакційноздатну α -метиленову групу (Схема 1.1). Реакція Фрідлендера все ще залишається одним із найпростіших найпростіших і зрозумілих методів, що використовуються для отримання багатьох гетероциклічних систем. Оскільки обидва реагенти містять карбонільну групу, певні хіноліни можна отримати з однієї вихідної сполуки. Історичним інтересом є утворення барвника флаваніліну з ацетаніліду.

Схема 1.1 Загальна схема реакції

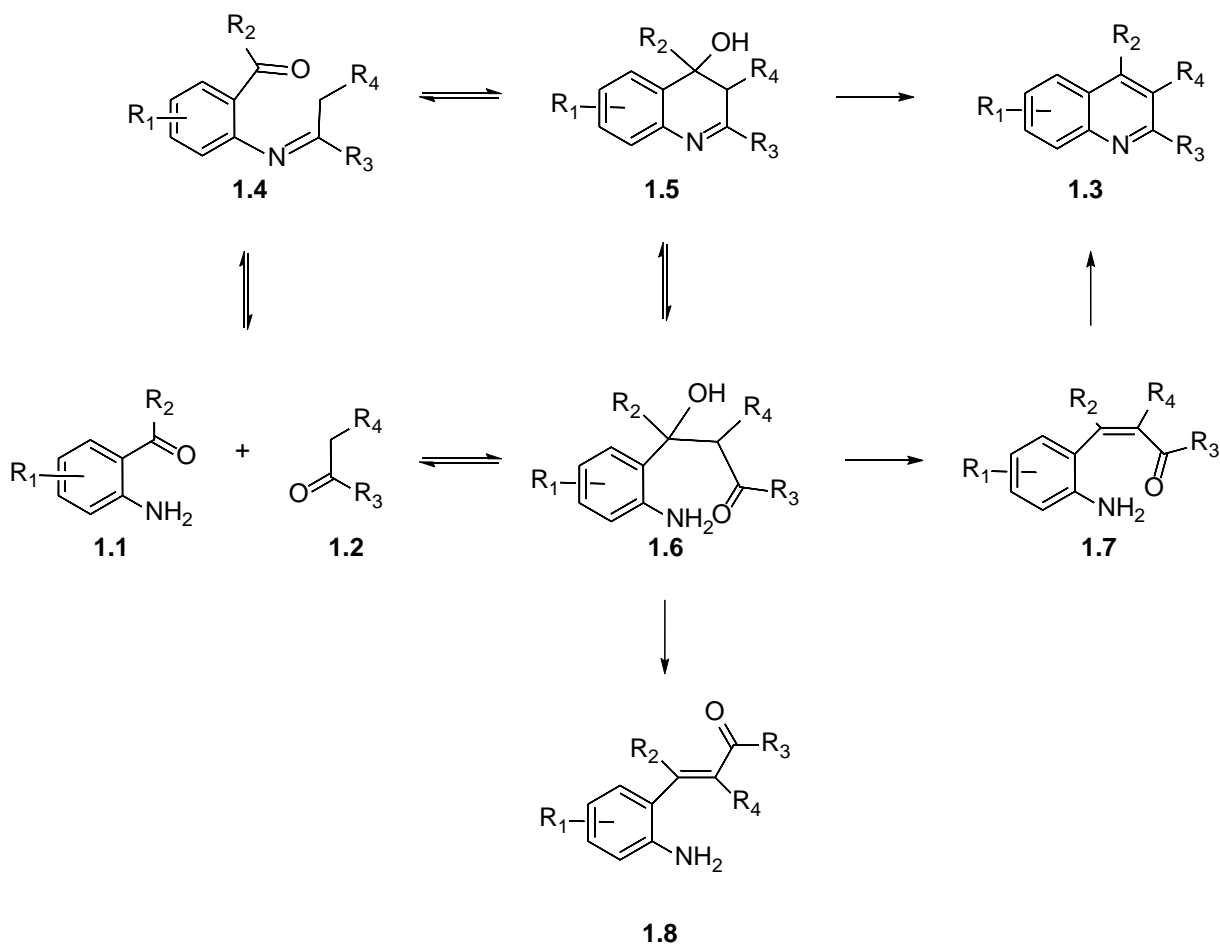


1.2. Механізм реакції

Попри те, що дана реакція відома уже понад 140 років, її механізм досі однозначно не встановлений. Експериментальні дані свідчать про те, що існує два основних шляхи протікання реакції (Схема 1.2).

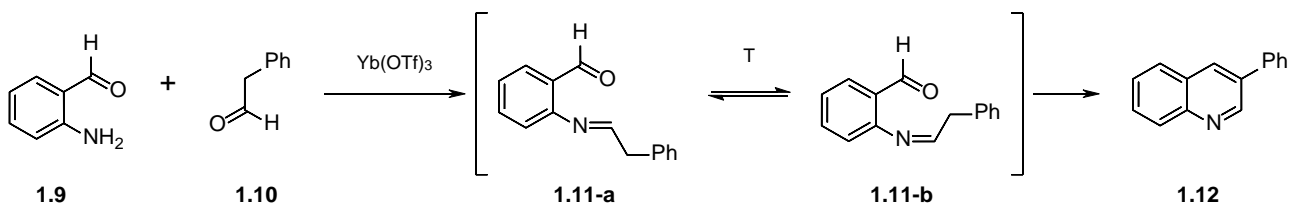
Перший передбачає, що початковою, лімітуючою стадією є міжмолекулярна альдольна реакція з утворенням продукту **1.6**, який перетворюється у хінолін через проміжний продукт **1.5**. Для підтвердження гіпотези енони **1.8** – продукти елімінації води з альдолів **1.6**, були перетворені в хіноліни **1.3** в основних чи кислих умовах, при високій температурі. Такі умови дозволяють речовині **1.8** ізомеризуватися, в продукт **1.7**, який може вступати в реакцію внутрішньомолекулярної циклізації.

Схема 1.2 Механізм реакції



Альтернативний шлях передбачає утворення основи Шиффа **1.4** з орто-аміно заміщеної ароматичної карбонільної сполуки **1.1** та карбонільної сполуки **1.2**, яка вступає у внутрішньомолекулярну альдольну реакцією з подальшим утворенням гідроксиіміну **1.5**. Після цього відбувається відщеплення води та утворення хіноліну **1.3**. Ця гіпотеза набула найбільшої популярності, тому що інтермедіат **1.4** можна виділити у чистому вигляді, а потім зациклізувати. Такі умови спричиняють ізомеризацію стійкого E-ізомеру в Z-ізомер.

Схема 1.3. Протікання реакції Фрідлендера по механізму 2



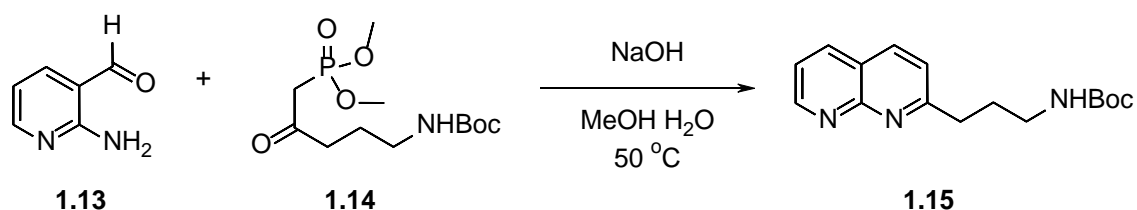
1.3.Різноманіття субстратів та межі застосування

Особлива цінність реакції Фрідлендера значною мірою зумовлена широким діапазоном сумісності функціональних груп.

Для карбонільної сполуки, що містить реакційноздатну альфа-метиленову групу, R3 може бути воднем, алкілом, арилом, алкокси або аміном, а R4 може бути водневим, алкільним, нітро, ацильним, карбокси, карбоксамідним, ціано, гідроксильним, сульфонільним чи іншим замісником (Схема 1.1). Використовується ряд різних речовин, включаючи симетричні кетони та кетони з додатковими активуючими групами у альфа положенні до карбонільної функції, карбонільних компонентів. Проте реакція Фрідлендера не позбавлена обмежень. Це стосується несиметричних кетонів, де регіоселективність утворення 2,3-дизаміщених у порівнянні з 2-монозаміщеними продуктами є основною проблемою. Лише бета-кетоефіри та 1,3-дикетони реагують регіоселективно, з отриманням 2,3-дизаміщених сполуки та їх похідні з високим виходом.

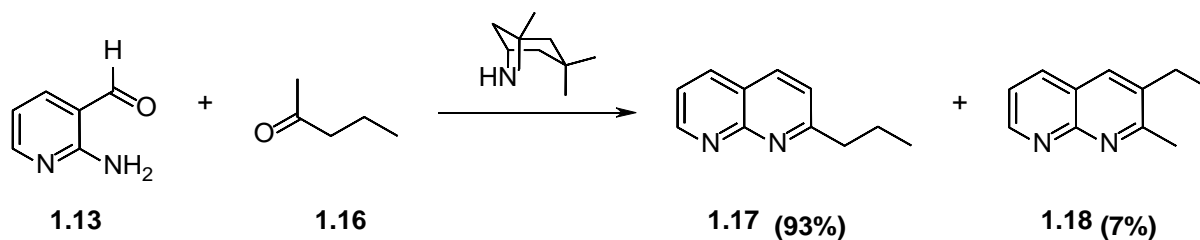
Для вирішення проблеми регіоселективності при введенні в реакцію несиметричних кетонів існує варіант введення фосфонату для активації лише цільової метиленової групи (Схема 1.4) [13].

Схема 1.4



Іншим способом є використання каталізаторів, які направляють реакцію, і дозволяють отримати переважно один з ізомерів. Яскравим прикладом цього підходу є використання 1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]октану (ТАВО) [14], який дозволяє отримати в основному 2-заміщений продукт (Схема 1.5).

Схема 1.5



Також можливе зміщення регіоселективності в сторону 2,3-заміщених продуктів при використанні хлориду олова (Схема 1.6) [15] чи тетрафторборату 1-бутилїмідазолу (Схема 1.7) [16].

Схема 1.6

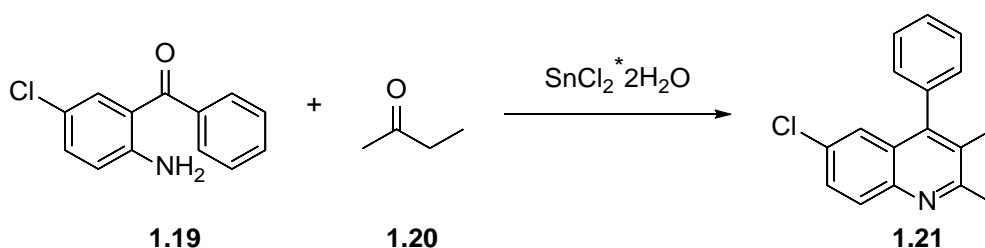
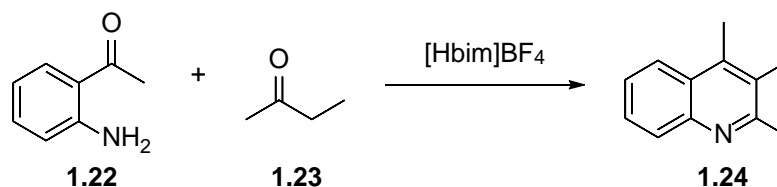
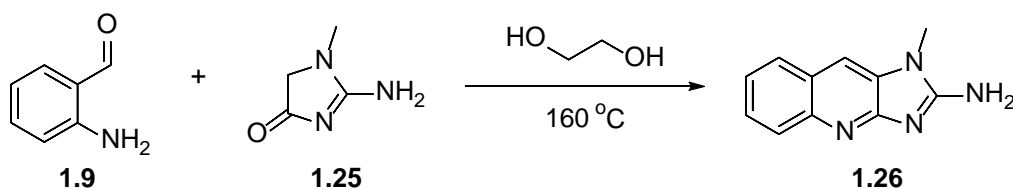


Схема 1.7

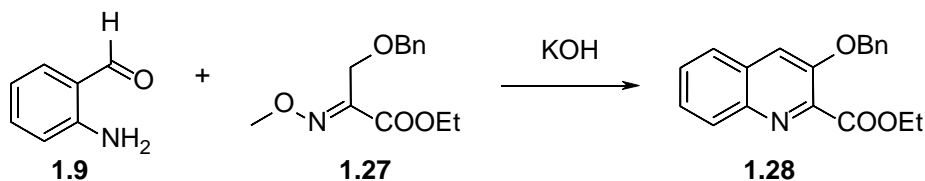


У 1994 році було продемонстровано введення в реакцію Фрідлендера такого незвичного субстрату як креатинін (Схема 1.8) [17]

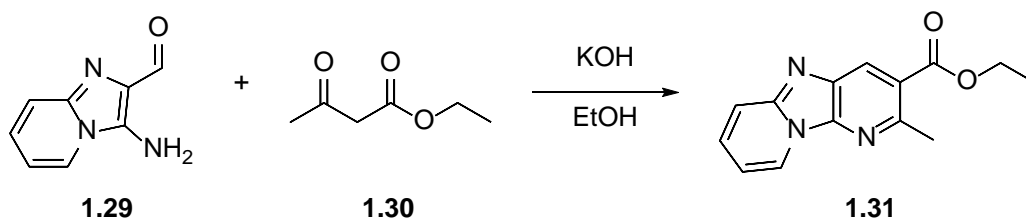
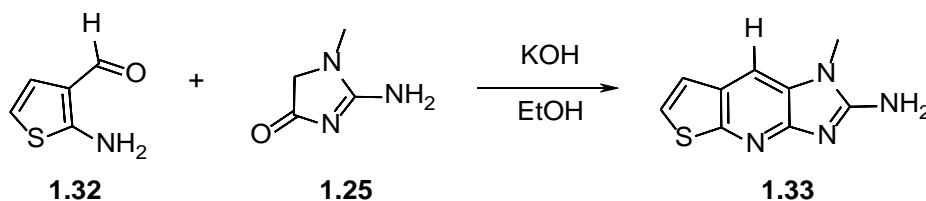
Схема 1.8



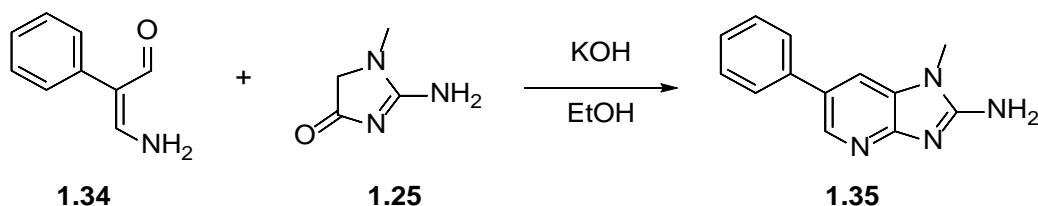
Для підвищення активності кетогрупи застосовують метоксими, наприклад (Схема 1.9) [18]:

Схема 1.9

Єдиним обмеженням щодо 2-амінокарбонільних компонентів є їхня стабільність при основних чи кислотних умовах, які використовуються для каталізу реакції. Замісник R2 може бути воднем, алкілом, арилом тощо. Більшість 2-амінозаміщених карбонільних сполук, які використовуються в реакції Фрідлендера, є 2-амінобензальдегідом, 2-аміноацетофеноном або 2-амінобензофеноном та їх похідними. Різноманіття 2-амінокарбонільних субстратів, що вступають в реакцію дуже велике, це можуть бути і сполуки на основі гетероциклів (Схема 1.10) [19], (Схема 1.11) [20]

Схема 10**Схема 1.11**

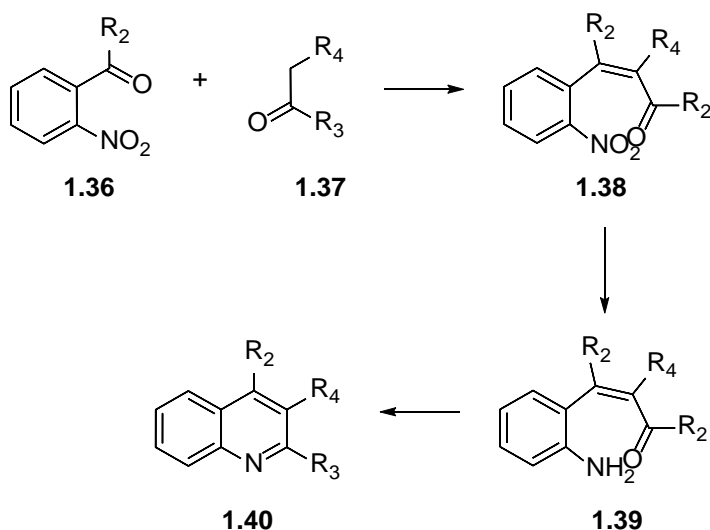
і навіть речовини без ароматичного циклу (3-аміноакролеїни) (Схема 1.12) [21]

Схема 1.12

З іншої сторони введення альфа-амінокарбонільних сполук на основі різноманітних гетероциклів досліджене недостатньо, через те що вони самі по собі не стійкі та здатні до міжмолекулярних реакцій, полімеризацій, та розкладання. Як збагачені електронами [22], так і збіднені на електрони [23] 2-амінокарбонільні сполуки вступають у реакцію Фрідлендера.

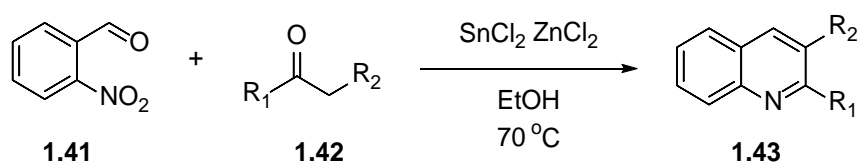
Поширеною стратегією для уникнення самоконденсацій є розбиття циклізації на 2 етапи, використовуючи в якості вихідної сполуки орто-нітрокарбонільні похідні (Схема 1.13). На першому етапі відбувається конденсація, а на другому відновлення аміногрупи і одночасно з ним закриття циклу. [24, 25, 26,27]

Схема 1.13



Також це перетворення реалізується одностадійно при використанні суміші хлоридів олова та цинку. Похідне амінобензальдегіду не виділяється, а *in situ* перетворюється на хінолін (Схема 1.14). Цей протокол працює в м'яких умовах та є ефективним і високопродуктивним [28].

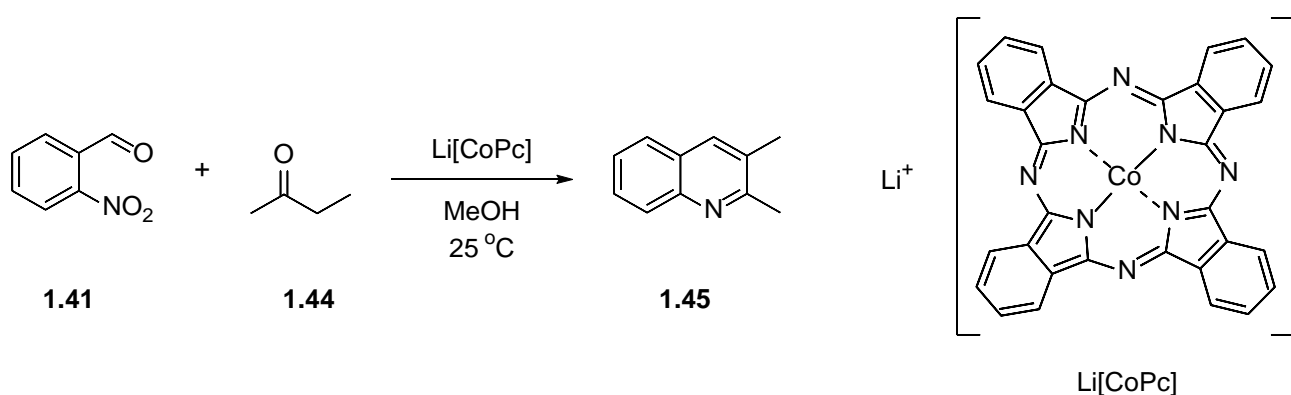
Схема 1.14



Іншим методом є використання фталоціанінового комплексу кобальту(I) $\text{Li}[\text{CoPc}]$ в слабоосновних умовах у протонних розчинниках

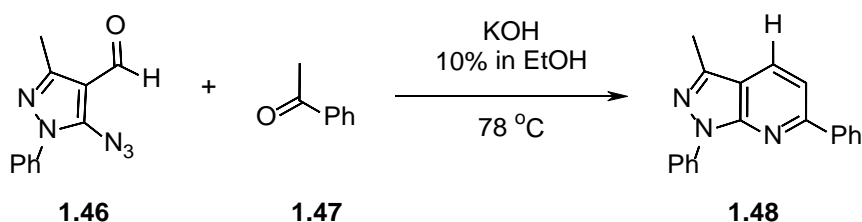
(спиртах) для відновлення (Схема 1.15). Реакція протікає чисто та регіоселективно, та сумісна з багатьма функціональними групами [29].

Схема 1.15



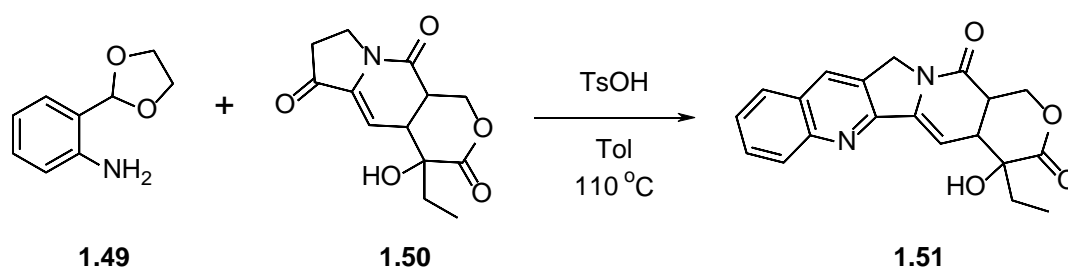
Ще одним цікавим підходом є введення в реакцію азидів (Схема 1.16). В основних умовах, відбувається діазотрансфер від азоальдегіду до карбонільної компоненти, а потім закриття циклу [30].

Схема 1.16



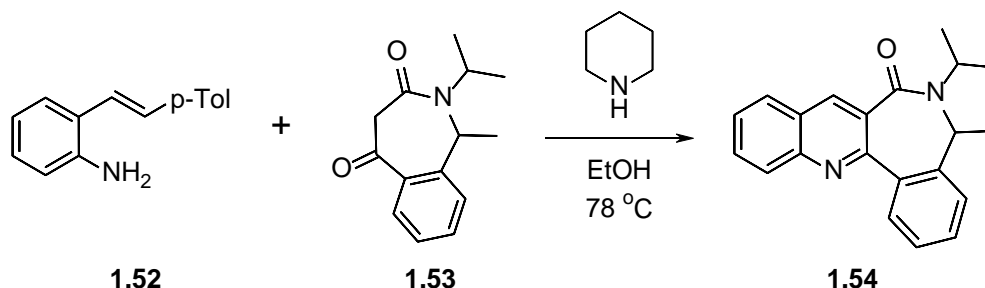
Ще одним способом уникнути побічних реакцій є використання ацеталей. Даний метод був продемонстрований на прикладі етиленової ацеталі (Схема 1.17). В кислих умовах реакції захист знімається одночасно з закриттям циклу [31].

Схема 1.17



У модифікації Боше використовується відповідний N-(2-амінобензиліден)-p-толуїдин, який взаємодіє з кетоном, під дією піпіридину [32] (Схема 1.18).

Схема 1.18



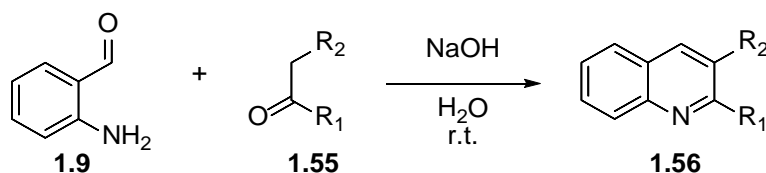
Іншим варіантом подолання цієї проблеми, є модифікація аміногрупи певною захисною групою, що динамічно зніматиметься в процесі реакції. Особливо актуальним цей варіант є при введенні в реакцію ортоаміноальдегідів.

1.4. Умови протікання реакції для незахищених субстратів

1.4.1. Основний каталіз

Найперші дослідження Фрідлендера проводились ще у кінці 19 століття [33]. Було показано можливість отримання хінолін, хінальдину, фенілхіноліну та інших похідних при додаванні до розчину їдкого натру альфа-амінобензальдегіду та відповідних кетонів, а також запропоновано певні міркування щодо механізму реакції (Схема 1.19).

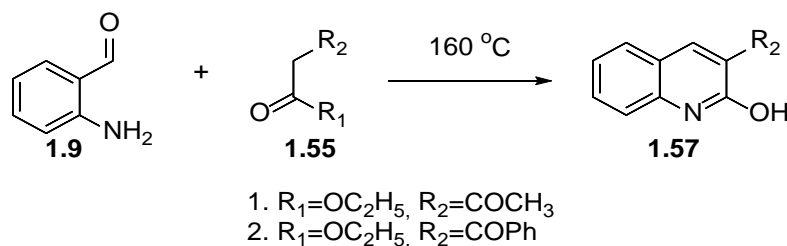
Схема 1.19



1. $R_1=H, R_2=H$
2. $R_1=CH_3, R_2=H$
3. $R_1=Ph, R_2=H$
4. $R_1=H, R_2=Ph$
5. $R_1=CH_3, R_2=COOC_2H_5$

Також було виявлено, що при простому сплавленні компонентів без лугу циклізація також відбувається, проте продукти реакції інші (Схема 1.20).

Схема 1.20



Загалом лужний катализ довів свою ефективність і застосовується для широкого кола субстратів. Розглянемо декілька варіантів катализаторів основної природи, узагальнені дані про які наведені у таблиці 1.1:

Таблиця 1.1 Деякі основні катализатори

№	Катализатор	Умови реакції	Вихід (%)	Сполука	Пос.
1	TABO	EtOH, 70 °C	90-99		[14]
2	EtONa	EtOH, 78 °C	65-85		[34]
3	Пролін	DMSO, н.у.	85-98		[35]
4	NH ₂ -MCM-41	Tol, 100 °C	87-96		[36]

Повідомлялося про синтез різних 2-заміщених хінолінів з 2-аміноарилальдегідів і метилкетонів з високим виходом та регіоселективністю у присутності біциклічного похідного піролідину TABO [14].

Ефективним методом є синтез похідних хіноліну за допомогою конденсації Фрідлендера 2-аміноарилальдегідів з α -метилкарбонільними сполуками в присутності каталітичних кількостей етоксиду натрію. Реакцію проводили в EtOH при кип'ятіння зі зворотним холодильником [34].

Описано каталізований проліном синтез 2-заміщених похідних 4-трифторметилхіноліну. Коли як катализатор використовували NaOH продукти 4-трифторметилхіноліну отримували у вигляді суміші ізомерів

через низьку регіоселективність альдольних реакцій, але при використанні проліну була отримана відмінна регіоселективність [35].

В іншій роботі повідомляється про синтез хінолінів і хінолін-2(1H)-онів Фрідлендером у присутності матеріалів MCM-41 з прищепленими аміногрупами в толуолі при 100 °С. Автори повідомили, що за наявності різних аміногруп вихід продуктів і регіоселективність реакції відрізняються [36].

1.4.2. Йонні рідини

Нещодавно кілька іонних рідин, таких як 1-бутілімідазолію тетрафторборат, піридиній гідросульфат н-бутансульфонової кислоти на основі MCM-41 і полі(4-вінілпіридиній бутансульфонової кислоти) гідросульфат використовувалися як каталізатор або/та середовища в синтезі похідних хіноліну (Таблиця 1.2).

Таблиця 1.2

№	Каталізатор	Умови	Час (хв)	Вихід(%)	Пос.
1	[Hbim]BF ₄	100 °С	180-360	90-98	[16]
2	(BSPY)HSO ₄ /MCM-41	100 °С	45-210	82-94	[37]
3	P(4VPBSA)HSO ₄	110 °С	30-60	75-95	[38]

Палімкар та ін. синтезували кілька іонних рідин на основі солей 1-бутілімідазолію з різними аніонами (такими як Br⁻, Cl⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻) і використовували їх у синтезі хінолінів. Вони виявили, що 1-бутілімідазолію тетрафторборат [Hbim]BF₄ є найкращою іонною рідиною для цієї реакції [16].

Нанорозмірний MCM-41 на носії (BSPY)HSO₄, ((BSPY)HSO₄/MCM-41) був використаний у синтезі хінолінів як ефективний каталізатор. Результати показали, що з точки зору часу реакції каталізатор з 23 мас.% (BSPY)HSO₄ має найкращу каталітичну активність [37]. Використання відновленого каталізатора демонструє зниження каталітичної активності порівняно зі свіжим каталізатором через вимивання (BSPY)HSO₄ з MCM-41.

Кіасат та ін. використовували полі(4-вінілпіридиній бутансульфо кислоти) гідрогенсульфат, P(4-VPBSA)HSO₄, як ефективний гетерогенний твердий кислотний каталізатор для синтезу заміщених без розчинників. Реакцію проводили при 110 °С, і продукти були отримані з високим ізольованим виходом за короткий час реакції [38].

1.4.3. Наноматеріали

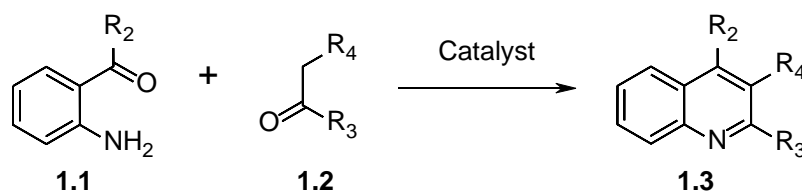
В останні роки нанокаталізатори стали активною сферою досліджень, оскільки ці матеріали виявляють кращу каталітичну активність завдяки великій площі поверхні. У літературі є лише кілька згадок про синтез хінолінів, каталізований наноматеріалами (Схема 1.21, Таблиця 1.3).

Таблиця 1.3

№	Каталізатор	Умови	Час (год)	Вихід(%)	Пос.
1	Nano Al ₂ O ₃	CHCl ₃ , 60 °С	1,5-3	93-98	[39]
2	NiO NPs	EtOH, 78 °С	2-3,5	88-97	[40]
3	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -APTES-TFA	100 °С	5	68-98	[41]

Повідомлялося про синтез полізаміщених хінолінів з о-аміноарилкетонів та α-метиленкетонів в присутності нанокристалічного оксиду алюмінію [39]. Автори зазначили, що наночастинки Al₂O₃ є більш ефективними, ніж інші описані каталізатори, такі як Ag₃PW₁₂O₄₀, сульфамінова кислота, Bi(OTf)₃, Yb(OTf)₃, NaHSO₄-SiO₂ та глина KSF.

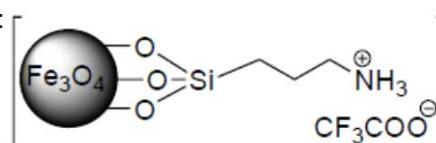
Схема 1.21



Catalyst = Nano Al₂O₃,

NiO NPs,

Fe₃O₄@SiO₂-APTES-TFA :



Наночастинки оксиду нікелю каталізують синтез похідних хіноліну з високим виходом і селективністю. У цій процедурі етанол виявився кращим розчинником, ніж толуол, ацетонітрил, дихлорметан і тетрагідрофуран. Крім того, найкращі результати були отримані з 10 мол.% каталізатора. Каталітичну ефективність наночастинок NiO порівнювали з іншими відомими каталізаторами, такими як глина KSF, Bi(OTf)₃, Y(OTf)₃, Ag₃PW₁₂O₄₀ і NaHSO₄-SiO₂. Результати показали, що новий протокол дає кращі результати, ніж існуючі методи [40].

Нещодавно Джафарзаде та ін. синтезували магнітно відновлювані нанокаталізатори ядро-оболонка Fe₃O₄@SiO₂-APTES-TFA, а потім цей нанокаталізатор був використаний для синтезу хінолінів з різних циклічних і ациклічних дикарбонільних сполук без розчинників. Каталізатор можна легко відновити простою магнітною декантацією та повторно використати кілька разів без значної втрати каталітичної активності [41].

1.4.4.Кислотний каталіз

1.4.4.1.Кислоти Брьонстеда

Кислотні каталізатори Брьонстеда, як рідкі, так і тверді широко використовуються для реакції Фрідлендера.

Повідомлялося про синтез 2-заміщених і 2,3-дизаміщених 4-перфторалкілхінолінів реакцією 2-перфтораціланілінів з енолізованими кетонами і β-дикетонами, при каталізі сірчаною кислотою [42]. Сульфамінова кислота (NH₂SO₃H) є одним із твердих кислотних каталізаторів, які використовуються для синтезу хінолінів. Реакції проводять в м'яких умовах, щоб отримати відповідні полізаміщені хіноліни з високим виходом [43]. В іншій публікації автори продемонстрували, що соляна кислота є кращою за інші кислоти Брьонстеда, такі як H₂SO₄, H₃PO₄, CF₃CO₂H, CH₃CO₂H і p-TsOH. Незважаючи на те, що сірчана кислота та трифтороцтова кислота виявляли подібну каталітичну активність із соляною кислотою, останній віддали перевагу через її більшу безпеку, більшу екологічність та нижчу ціну [44].

Повідомлялося про синтез похідних хіноліну у присутності каталітичних кількостей кремній сірчаної. Каталізатор можна легко приготувати з комерційно доступних вихідних матеріалів, також його можна відновити з реакційної суміші [45].

В іншій публікації автори досліджували синтез різних полізаміщених хінолінів використовуючи *p*-TsOH без розчинників. Реакцію проводили в умовах мікрохвильового опромінення та звичайного нагрівання. [46]. У схожих умовах досліджувалися можливості каталізу трифтороцтовою кислотою. Реакцію ефективно проводили з різними видами циклічних і ациклічних β-дикарбонільних сполук, β-кетоефірів і циклічних кетонів [47].

Дабірі та ін. використовували щавлеву кислоту як ефективний та екологічний каталізатор для синтезу хінолінів з високим виходом в умовах без розчинників [48].

Сульфоновані целюлоза та крохмаль ефективні та біологічно деградабельні тверді кислотні каталізатори. Вони були використані для синтезу хінолінів з високим виходом. Реакція проходила протягом кількох хвилин в середощі без розчинників. Автори не відзначають помітної різниці між каталітичними ефектами, але целюлоза як носій є більш прийнятною порівняно з крохмалем через низьку розчинність і високу стабільність [49].

Вольфрамфосфорну кислоту ($H_3PW_{12}O_{40}$) використовували як придатний для переробки гетерополікислотний каталізатор. Усі реакції проводили в умовах без розчинників при 80 °C протягом 2 годин. Автори продемонстрували, що каталізатор можна повторно використовувати кілька разів без будь-якої помітної втрати активності [50].

о-Бензендісульфонід як ефективний кислотний каталізатор багаторазового використання досліджувався для синтезу хінолінів. Продукти реакції як з циклічними, так і з ациклічними кетонами, дикетонами та β-кетоефірами були отримані з високим виходом в середовищі без розчинника. Реакції в EtOH, THF, CH_3CN і H_2O не завершилися навіть через тривалий час

(48 год) [51]. Також синтез хінолінів каталізувався сульфонованим хітозаном. Реакція давала різні похідні хіноліну з високим виходом за короткий час [52].

Реакції Фрідлендера ефективно каталізується 1,3-дисульфоною кислотою імідазолію DSIMHS в умовах без DSIMHS діє як донор протонів і активує карбонільну групу для нуклеофільної атаки NH_2 . Каталізатор можна відновити та повторно використати щонайменше чотири рази без будь-якої значної втрати активності [53].

Дані вищезазначених публікацій систематизовані у наступній таблиці:

Таблиця 1.4

№	Каталізатор	Умови	Час (хв)	Вихід (%)	Пос.
1	Сульфатна кислота	AcOH, 100 °C	30-120	74-82	[42]
2	Сульфамідна кислота	70 °C	30-90	82-95	[43]
3	Соляна кислота	H ₂ O, 60 °C	30-360	85-96	[44]
4	Кремній-сірчана кислота	100 °C	30-360	65-99	[45]
5	p-TsOH	100 °C	3-10	86-96	[46]
6	p-TsOH	MW	0.25-1	85-6	[46]
7	TFA	100 °C	7-15	65-99	[47]
8	Щавлева кислота	80 °C	2	88-95	[48]
9	Сульфована целюлоза	100 °C	15-55	60-95	[49]
10	Сульфований крохмаль	100 °C	25-70	55-95	[49]
11	Вольфрамофосфорна кислота	80 °C	2	88-95	[50]
12	O-Бензендісульфонімід	80 °C	180-2880	-	[51]
13	Сульфорований хітозан	EtOH, 78 °C	20-40	79-92	[52]
14	DSIMHS	70 °C	5-40	88-94	[53]

1.4.4.2. Кислоти Льюїса

Кислоти Льюїса, такі як $Y(OTf)_3$, $Nd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $Zr(NO_3)_4$ або $Zr(HSO_4)_4$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, ZrO_2 і CAN були використані для каталізу реакції Фрідлендера (Таблиця 1.5).

Повідомлялося про каталізований $Y(OTf)_3$ синтез хінолінів у шляхом конденсації 2-аміноарилкетонів з α -метиленкетонами з хорошим виходом. Автори зазначили, що серед різних трифлатів металів, таких як $Nd(OTf)_3$, $Lu(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $Ce(OTf)_3$ та $Yb(OTf)_3$, досліджених для цієї реакції, $Y(OTf)_3$ дає кращі виходи [54].

Синтез полізаміщених хінолінів був каталізований гексагідратом нітрату неодиму (III) в етанолі при кімнатній температурі. Автори продемонстрували ефективність $Nd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ шляхом порівняння з іншими кислотами Льюїса, такими як $FeCl_3$, $RhCl_3$, $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $YbCl_3 \cdot 6H_2O$, $TbCl_3 \cdot 6H_2O$ тощо. також представили етанол як найкращий серед випробуваних розчинників [55].

Реакція Фрідлендера була ефективно каталізована $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ при кімнатній температурі. Реакція може бути здійснена в кількох розчинниках, таких як CH_3CN , THF і EtOH. При повторному використанні каталізатора лише після третього циклу спостерігалось незначне зниження виходу з 95% до 88% [56].

$Zr(NO_3)_4$ і $Zr(HSO_4)_4$ були використані в синтезі хінолінів у водному середовищі. Хоча інші кислоти Льюїса, такі як $Al(HSO_4)_3$, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $ZnCl_2$, $Bi(NO_3)_3$, $AlCl_3$ теж каталізували ці реакції, цирконієві солі давали швидший результат [57].

Повідомлялося про чистий та ефективний протокол синтезу хіноліну Фрідлендера з використанням $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ як каталізатора в умовах без розчинників [58]. Цирконій (ZrO_2) також був використаний у реакції Фрідлендера в умовах без розчинників із високим ізольованим виходом. ZrO_2 виявився найбільш ефективним порівняно з іншими оксидами металів, такими як MgO , Al_2O_3 , TiO_2 , CaO і ZnO . Реєнерований каталізатор повторно

використовувався протягом щонайменше шести циклів без помітної втрати його активності [59].

CAN (церій амоній нітрат) використовувався як каталізатор при кімнатній температурі в метанолі. Бажані продукти отримували з високим виходом за короткий час [60].

Таблиця 1.5

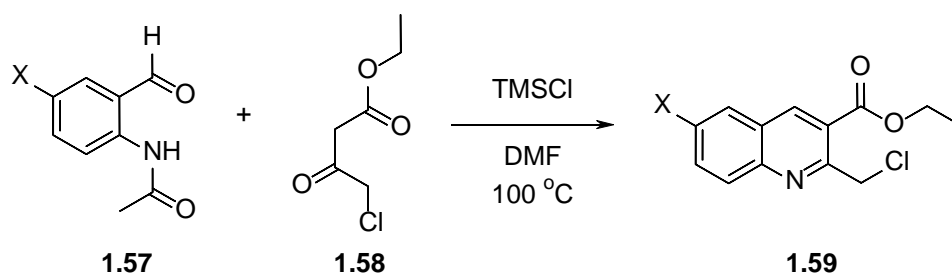
№	Каталізатор	Умови	Час (год)	Вихід (%)	Пос.
1	Y(OTf) ₃	CH ₃ CN, r.t.	4-6	76-92	[54]
2	Nd(NO ₃) ₃ *6H ₂ O	EtOH, r.t.	-	62-94	[55]
3	CeCl ₃ *7H ₂ O	CH ₃ CN, r.t.	1.5-5	65-95	[56]
4	Zr(NO ₃) ₄	H ₂ O, 100 °C	0.5-8	84-99	[57]
5	Zr(HSO ₄) ₄	H ₂ O, 100 °C	0.5-40	87-100	[57]
6	NiCl ₂ .6H ₂ O	80 °C	4	88-95	[58]
7	ZrO ₂	100-120 °C	2-6	60-98	[59]
8	CAN	MeOH, r.t.	0.75-3	75-96	[60]

1.5. Умови протікання реакції для захищених субстратів

В даній роботі досліджується введення захищених субстратів у реакцію Фрідлендера. Такий підхід особливо актуальний при використанні аміноальдегідів в якості субстратів. На даний момент в літературі зустрічаються лише поодинокі випадки таких протоколів.

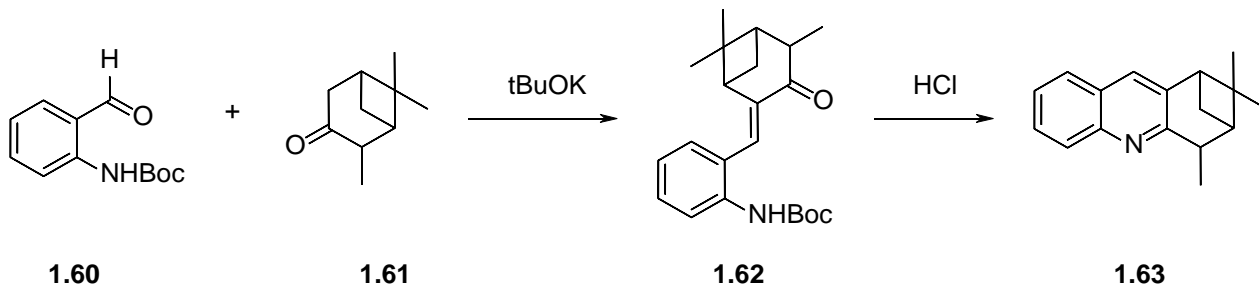
Особливістю такого підходу є застосування ацетофобних захистів та кислотних умов реакції. Яскравим прикладом є застосування ацильного захисту (Схема 1.22) [61].

Схема 1.22



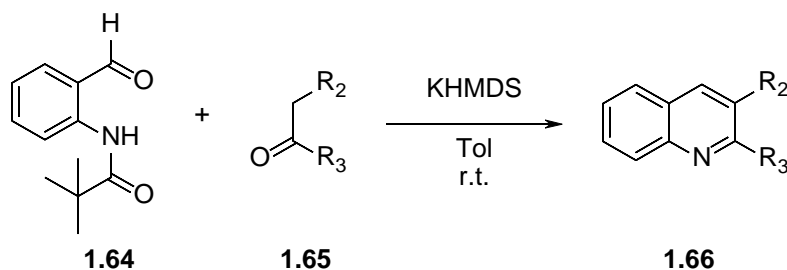
Також можливе введення ВОС-захищених субстратів. Цікавим є двох стадійне перетворення з початковою конденсацією в основних умовах та подальшою циклізацією в кислотних (Схема 1.23) [62].

Схема 1.23



Ще одним варіантом є використання півалоїл захищених субстратів [63]. Реакція проводиться з використанням сильної основи біс(триметилсиліл)аміду калію (Схема 1.24).

Схема 1.24



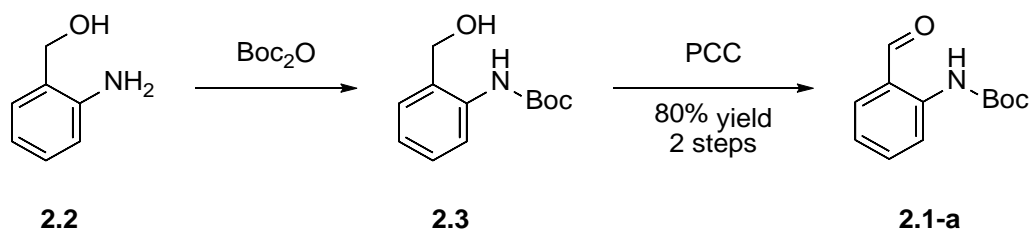
Розділ 2. Обговорення експериментальної частини

Для вирішення задачі введення в реакцію Фрідлендера захищених субстратів нам необхідно обрати модельні реагенти, захисну групу та умови проведення реакції. Найпростішим субстратом для даної реакції є 2-амінобензальдегід, для якого існує безліч протоколів з використанням і основних, і кислотних каталізаторів.

2.1. Синтез захищених орто-амінобензальдегідів

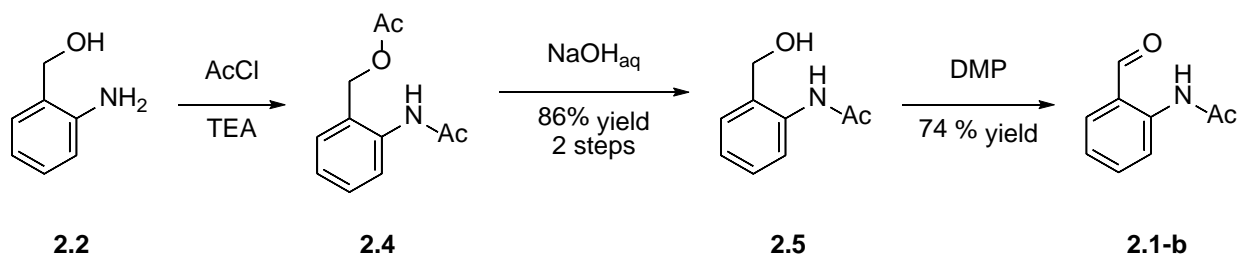
Першим етапом дослідження є синтез захищених субстратів. Виходячи з літературних даних оберемо наступні захисні групи Boc (трет-бутоксикарбонільну), Ac (ацетильну), Piv (півалоїльну). Всі речовини синтезовано згідно описаних протоколів. Сполука **2.1-a** була отримана з 2-амінофенілметанолу **2.4**, який спочатку бокувався у тетрагідрофурані при нормальних умовах, а потім без очистки окиснювався з допомогою піридиній хлорохромату. Після цього бажаний продукт очищувався хроматографічно [64]

Схема 2.1



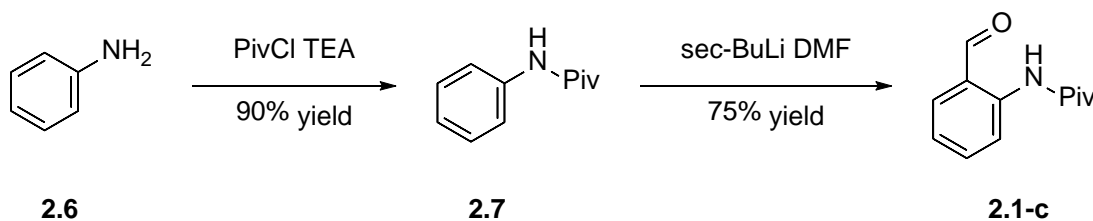
Сполука **2.1-b** також отримувалась з 2-амінофенілметанолу **2.4**, який спочатку ацилювався у метилені при нормальних умовах, а потім без очистки, ацетильна група знімалась зі спиртової функції водним розчином гідроксиду натрію. Після цього проміжний продукт очищувався хроматографічно. Потім він окиснювався реактивом Десс-Мартіна [65].

Схема 2.2



Речовина **2.1-с** була отримана з аніліну, який спочатку ацилювався півалоїл хлоридом, а потім формілювався [63].

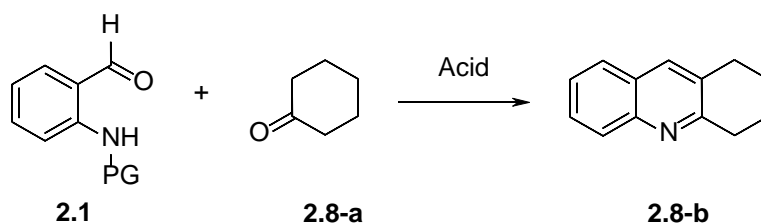
Схема 2.3



2.2. Підбір захисної групи та умов реакції

Модельною карбонільною компонентою оберемо циклогексанон – активний та симетричний реагент, використання якого спрощує трактування експериментальних даних.

Схема 2.4

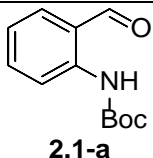
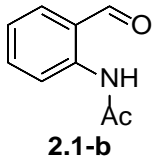
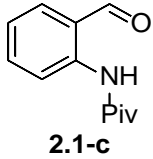


Оскільки початково обрано стратегію кислотного каталізу протестуємо наступні умови реакції, які довели свою ефективність для незахищених субстратів. При виборі умов ми керувались тим, що кислоти мають легко видалятися з реакційних сумішей та не спотворювати спектральні дані. Варто зауважити, що дані результати не є абсолютними, тому що в реакційній суміші можуть утворюватися смоли, які не ідентифікуються на LCMS спектрах. Проте на даному етапі така можливість є задовільною, оскільки очистка від смол значно простіша ніж від інших побічних продуктів.

Результати відображені у Таблиці 2.1. Для зняття Ac та Piv жорсткіші умови аніж представлені тут. З іншої сторони система $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{Tol}$ є не достатньо жорсткою для повного зняття боку та викликає багато побічних продуктів, це ж саме стосується проведення синтезу в оцтовій кислоті. Таким чином система TMSCl/DMF та захисна група Boc є оптимальними на даному етапі дослідження. Найкращі результати нами були отримані при нагріванні

вихідних речовин в еквівалентному співвідношенні з 4 еквівалентами триметилхлорсилану в розчині диметилформаміду в флаконі для проведення реакцій при високому тиску на протязі 16 годин при температурі 100 °С.

Таблиця 2.1

Умови Субстрат	TMSCl/DMF 100 °С, 16год	AcOH 100 °С, 16год	CF ₃ SO ₃ H/Tol 100 °С, 16год
 2.1-a	93.5% 2.8-b	81.1 2.8-b	11.8% 2.8-b
 2.1-b	2.2% 2.8-b 38.3% 2.1-b	12.4% 2.8-b 59.4% 2.1-b	4.6% 2.8-b 62.4% 2.1-b
 2.1-c	5.9% 2.8-b 77.9% 2.1-c	95.3% 2.1-c	6% 2.1-c

Оскільки перед нами стоїть задача введення нестійких субстратів, варто дослідити, як проходить ця реакція при різних температурних режимах. Результати відображені у таблиці 2.2. Таким чином реакція починає відбуватися вже при кімнатних умовах, але найкращий результат спостерігався при температурі 100 °С.

Таблиця 2.2

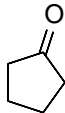
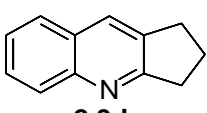
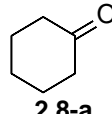
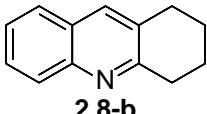
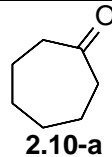
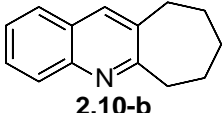
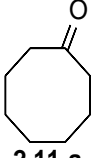
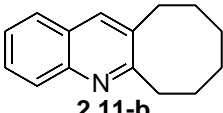
	Температурний режим	Кількість TMSCl	Кількість продукту в реакційній суміші (LCMS)
1	25 °С	4 екв	10%
2	50 °С	4 екв	35%
3	50 °С	8 екв	71%
4	100 °С	4 екв	95%

2.3. Взаємодія з циклічними кетонами

Після визначення умов реакції та захисної групи, спробуємо ввести в реакцію Фрідлендера найпростіші (симетричні та активні) α-

метиленкарбонільні сполуки. Реакції проводились в умовах описаних вище. Після нагрівання реакційні суміші охолоджувались і виливались у насичений розчин поташу та проводилась екстракція. Таким чином були отримані наступні результати, відображені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

	α -метилен карбонільна сполука	Продукт реакції	LCMS реакційної суміші (%)	Вихід (%)
1	 2.9-a	 2.9-b	92.46	81.34
2	 2.8-a	 2.8-b	94.49	89.24
3	 2.10-a	 2.10-b	82.24	72.39
4	 2.11-a	 2.11-b	66.24	60.11

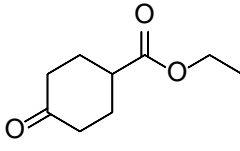
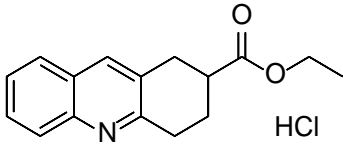
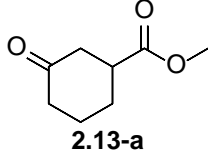
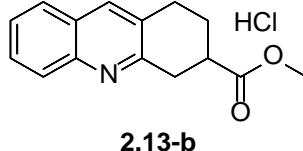
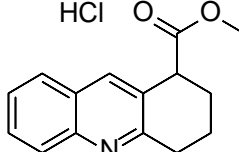
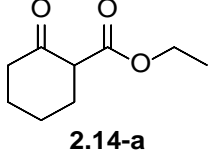
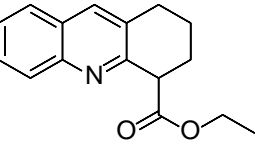
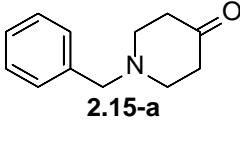
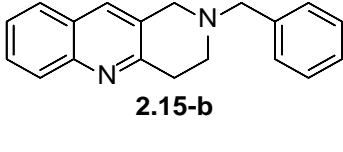
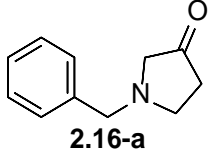
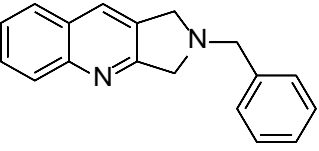
2.4. Взаємодія із заміщеними циклічними кетонами

Оскільки введення в реакцію найпростіших кетонів виявилось успішним, було прийняте рішення ускладнити задачу і протестувати циклічні кетони, які містять функціональні групи, наприклад складно ефірну, чи аміногрупу. Результати відображені у таблиці 2.4.

При охолодженні реакційної суміші сполука **2.12-b** викристалізувалась з диметилформаміду у вигляді гідрохлориду. Осад фільтрувався, промивався ацетонітрилом та МТБЕ. Таким чином було отримано сполуку **2.12-b** з виходом 87.34%. Схожа ситуація спостерігалась при введенні в реакцію кетону **2.13-a**, з двох можливих продуктів реакції, **2.13-b** викристалізувався з реакційної суміші у чистому вигляді з виходом

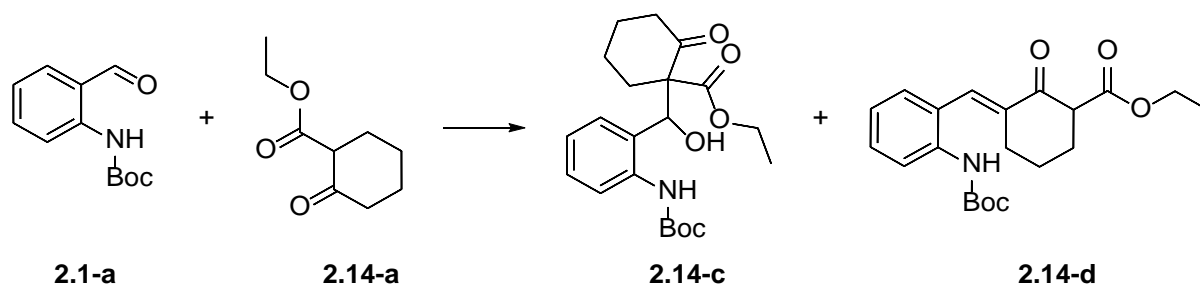
74.56% . У фільтраті ж залишалась суміш ізомерів, яка очищалась методом HPLC. Це дозволило отримати речовину **2.13-с** з виходом 10.39%.

Таблиця 2.4

	α -метилен карбонільна сполука	Продукт реакції	LCMS реакційної суміші (%)	Вихід (%)
1	 2.12-a	 2.12-b HCl	94.42	87.34
2	 2.13-a	 2.13-b HCl	89.49	74.56
		 2.13-c HCl		10.39
3	 2.14-a	 2.14-b	16.52	–
4	 2.15-a	 2.15-b	95.62	90.83
5	 2.16-a	 2.16-b	72.20	41.39

Зовсім інший результат спостерігався у випадку **2.14-a**. В ході реакції можливе утворення двох інтермедіатів **2.14-с** та **2.14-d**, з яких лише один (**2.14-d**) має змогу циклізуватися (Схема 2.5). Тому у реакційній суміші містилось лише 16.52% цільової речовини **2.14-b**, яку не вдалось виділити у чистому вигляді.

Схема 2.5



Бензил піперидон у даній реакції показав дуже хороший результат. Після виділення сполука **2.15-b** була отримана з виходом 90.83. Зовсім інший результат показав бензил піролідинон **2.16-a**. Під час проходження реакції відбувалося значне осмолення, тому, при тому, що за даними LCMS спектрометрії у реакційні суміші містилось 72.2% цільового продукту 2.16-b, вихід склав 41.39%

2.5. Взаємодія із похідними пірвіноградної кислоти

Введення різноманітних похідних пірватів дозволяє отримувати хіноліни з карбоксильною групою у другому положенні і також дає можливість додаткової функціоналізації у 3 положенні кільця. Були отримані наступні результати, відображені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

	α -метилєн карбонільна сполука	Продукт реакції	LCMS реакційної суміші (%)	Вихід (%)
1	 2.17-a	 2.17-b	79.82	55.18
2	 2.18-a	 2.18-b	75.46	53.97
3	 2.19-a	 2.19-b	74.39	69.42

Сполуки **2.17-а** та **2.18-а** показали схожі результати, сполуки виділялись за допомогою екстракції, та очищались шляхом колонкової хроматографії, що дозволило отримати речовини **2.15-б** та **2.15-в** із задовільними виходами.

3-галогенхіноліни є цінними білдинг блоками в синтетичній органічній хімії та проміжним продуктом для синтезу багатьох 3-заміщених хінолінів зокрема при заміні атома галогену на атом азоту в калітичних реакціях на паладієвих каталізаторах. Більшість методів отримання 3-галогенхінолінів ґрунтуються на прямому введенні атома галогену в хінолінове угруповання або непрямому (реакція Зандмеєра). Варто відзначити, що класичні конденсації (реакція Добнера-Міллера, Пфїтцинґера чи Фрїдлендера) рїдко використовується для синтезу 3-галогензаміщених хінолінів. Це пов'язано зі значною активністю атома галогену в відповідних галогенкетонах і можливістю заміщення цього атома в присутності нуклеофілів.

Саме тому результат введення у реакцію Фрїдлендера етил 3-бром-2-оксопентаноату **2.19-а** є важливим. Під впливом триметилхлорсилану відбулась заміна галогену і після виділення та колонкової хроматографії був отриманий етил 3-хлорхінолін-2-карбоксилат **2.19-б** із задовільним виходом 69.42%

2.6.Отримання 3-галоген хінолінів

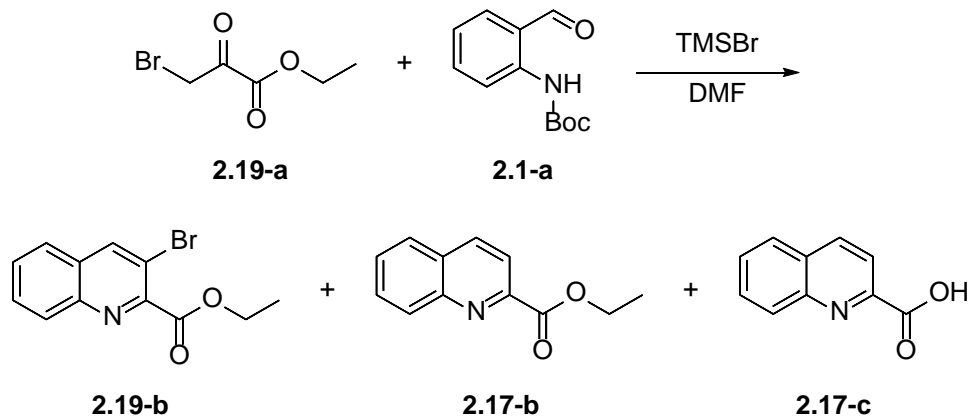
Позитивний результат спонукав до спроби отримання інших 3-галоген хінолінів. Для початку було досліджено, як вплине заміна триметилхлорсилану на триметилбромсилан для об'єкту **2.19-а** (Схема 2.6) при різних температурах, результати наведені у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Температура	2.19-б	2.17-б	2.17-с
25°C	-	9.93%	-
100°C	2.05%	5.84%	27.57%

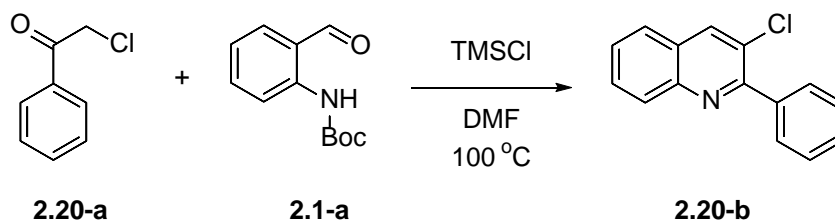
Нажаль, бажаний результат не був досягнутий, в цих умовах бромід не стабільний, продукт **2.19-b** був ідентифікований у слідових кількостях, спостерігається значне осмолення реакційної суміші.

Схема 2.6



Іншим варіантом була спроба ввести у реакцію 2-хлорацетофенон (Схема 2.7). За допомогою хроматомас спектрометрії було досліджено, що реакційна суміш містить 28.46% цільового хлориду і разом з ним значну кількість високомолекулярних побічних продуктів. Умови реакції потрібно оптимізувати.

Схема 2.7



Розділ 3. Експериментальна частина

Усі процедури розроблені і проведені у спеціальній тарі – флаконах високого тиску (pressure tube), що здатні витримувати тиск до 5 атм та не дають летким реагентам та вихідним речовинам залишати сферу реакції. Розчинники, що використовувалися для проведення реакції, були перегнані та ретельно висушені і містили не більше 0,02 мольних % вологи. Процентний вміст вологи контролювався титруванням за Фішером на препаративному титраторі "Mettler Toledo DL31 KF Titrator". Для проведення реакцій, що потребували перемішування, а також для виділення і очищення цільових продуктів використовувалась магнітна мішалка (ІКА RCT basic). Усі комерційно доступні речовини використовувалися в реакціях без додаткового очищення.

Спектри ЯМР виміряні на спектрометрі Bruker Avance DRX 500: ^1H (500 МГц), внутрішній стандарт ТМС; ^{13}C (125 МГц), внутрішній стандарт ТМС.

HPLC MS (APSI) експерименти проводились на хроматомас спектрометрі Agilent 1100 \ DAD \ MSD VL G1965a. Використовувалась м'яка хімічна позитивна іонізація.

Тонкошарова хроматографія проводилась на пластинках Silufol UV 254 та Merck 60F₂₅₄. Препаративна колоночна хроматографія проводилась з використанням силікагелю 63 – 200 mesh, Merck.

3.1. Загальна методика циклізації

Суміш захищеного 2-амінобензальдегіду **2.1** (1 ммоль) та відповідної α -метиленкарбонільної сполуки **2.(8-20)-а** (1 ммоль) в 15 мл флаконі для проведення реакцій при високому тиску (pressure tube) розчинялась в DMF (1.5 мл). До розчину прикапувався триметилсилілхлорид (4 ммоль). Флакон щільно закривався і нагрівався на киплячій масляній бані (100 °C) протягом 16 годин. Після охолодження у до кімнатної температури флакон відкривався. (*Увага!* У середині присутній надлишковий тиск.) Реакційна суміш виділялась одним з двох методів:

Виділення 1. Для сполук **2.12-b** та **2.13-b**.

Після охолодження осад що утворився фільтрувався, промивався ацетонітрилом (10мл) та метилтретбутиловим етером. Отриманий осад – цільова сполука високої чистоти

Виділення 2. Для сполук **2.8-b - 2.11-b, 2.15-b - 2.20-b**.

Після охолодження реакційна суміш виливалась у насичений розчин поташу (20мл). Після цього до отриманої суспензії додавався МТБЕ (30мл) та суміш ретельно перемішувалась. Утворений осад фільтрувався. Фільтрат розділявся з допомогою ділильної воронки. З отриманої водної фази тричі проводилась екстракція МТБЕ по 10 мл. Об'єднана органічна фаза 5 раз промивалась дистильованою водою, для прибирання залишків диметилформаміду. Органічний розчин сушився над безводним сульфатом натрію, фільтрувався та упарювався при пониженому тиску. За потреби хінолони очищалися методом колонкової хроматографії (гексан/МТБЕ, 4/1).

3.2.Спектральні дані отриманих речовин

2.8-b 1,2,3,4-тетрагідроакридин

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 14.1, 8.3 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 25.1, 6.4 Hz, 4H), 1.86 (dq, J = 30.9, 5.8 Hz, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 135.02, 131.24, 128.89, 128.35, 127.57, 125.95, 33.43, 28.97, 23.19, 22.90.

[M+H]⁺=184.00

2.9-b 2,3-дигідро-1H-циклопента[b]хінолін

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 1H), 3.09 – 2.96 (m, 4H), 2.13 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 167.53, 146.96, 135.42, 129.90, 128.14, 127.60, 126.96, 125.37, 33.78, 29.85, 23.16.

[M+H]⁺=170.00

2.10-b 7,8,9,10-тетрагідро-6H-циклопента[b]хінолін

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 22.3, 8.2 Hz, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 2H), 1.85 (p, J = 5.8 Hz, 2H), 1.69 (p, J = 5.4 Hz, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.11, 145.60, 136.26, 134.14, 128.35, 127.95, 126.93, 126.90, 125.68, 34.30, 31.53, 28.46, 26.63.

[M+H]⁺=198.20

2.11-b 6,7,8,9,10,11-гексагідроциклоокта[b]хінолін

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 24.3, 8.3 Hz, 2H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 5H), 1.36 – 1.27 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 162.60, 146.36, 134.73, 128.32, 128.01, 127.02, 125.50, 34.43, 32.28, 31.09, 30.60, 25.50, 25.42.

[M+H]⁺=212.2

2.12-b етил 1,2,3,4-тетрагідроакридин-2-карбоксилат гідрохлорид

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 16.9, 9.5 Hz, 1H), 3.04 (tdd, J = 9.1, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.32 (dt, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.23 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 173.51, 156.42, 131.00, 128.64, 128.18, 126.75, 60.37, 37.28, 33.99, 29.46, 27.41, 23.27, 14.05.

[M+H]⁺=256.20

2.13-b метил 1,2,3,4-тетрагідроакридин-3-карбоксилат гідрохлорид

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 31.5, 6.8 Hz, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 174.37, 156.46, 129.21, 128.74, 127.32, 52.52, 37.57, 34.51, 26.40, 24.42.

$[M+H]^+=242.22$

2.13-с метил 1,2,3,4-тетрагідроакридин-1-карбоксилат гідрохлорид

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (q, $J = 8.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.01 (hept, $J = 7.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.92 (dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.57, 158.64, 146.94, 136.65, 129.76, 128.89 – 127.42 (m), 127.02, 126.23, 52.60, 44.38, 33.10, 26.44, 20.61.

$[M+H]^+=242.22$

2.15-b 2-бензил-1,2,3,4-тетрагідробензо[b][1,6]нафтиридин

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 156.35, 146.35, 138.12, 132.61, 128.74, 128.57, 128.25, 127.89, 127.33, 127.03, 126.43, 125.64, 61.47, 54.78, 50.19, 32.67.

$[M+H]^+=275.20$

2.16-b 2-бензил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-b]хінолін

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 15.1, 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.95 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.39, 146.97, 138.55, 132.21, 128.71, 128.57, 128.52, 128.31, 127.96, 127.07, 127.03, 125.86, 59.27, 58.66, 56.04.

$[M+H]^+=261.20$

2.17-b етилхінолін-2-карбоксилат

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 8.09 (td, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 2H), 7.90 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (dt, $J = 11.8, 5.7$ Hz, 1H), 4.42 (qd, $J = 7.3, 4.7$ Hz, 2H), 1.37 (td, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.53, 148.04, 146.63, 133.92, 129.67, 129.54, 128.65, 127.24, 126.99, 122.81, 61.38, 14.37.

$[\text{M}+\text{H}]^+=202.00$

2.18-b етил 3-метилхінолін-2-карбоксилат

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 138.12, 130.14, 129.33, 128.63, 127.71, 61.84, 18.96, 14.56.

$[\text{M}+\text{H}]^+=216.20$

2.19-b етил 3-хлорхінолін-2-карбоксилат

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 22.5, 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (q, $J = 6.9, 6.2$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.44 (dq, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.48, 148.79, 144.57, 137.09, 131.13, 129.14, 128.80, 128.53, 127.46, 123.61, 62.10, 13.95.

$[\text{M}+\text{H}]^+=236.00, 238.00$

ВИСНОВКИ

У ході виконання даної роботи:

- Доведено ефективність системи системи TMSCl/DMF у реакції Фрідлендера за участі захищеного орто-амінобензальдегіду.
- Запропоновано комбінацію захисної групи та умов реакції, яка дозволить вводити в реакцію нестабільні субстрати.
- Продемонстровано взаємодію $\text{N-Вос-орто-амінобензальдегіду}$ з різними циклічними кетонами, та похідними пірвіноградної кислоти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Kidwai, M.; Dave, B.; Bhushan, K. R. Alumina-Supported Synthesis of Aminoazoles Using Microwaves. *Chem. Pap.* **2000**, *54* (4), 231–234.
- 2 Desai, P.K.; Desai, P.; Machhi, D.; Desai, C.M.; Patel, D. Quinoline derivatives as antitubercular/antibacterial agents. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1996**, *35*, 871-873.
- 3 Srivastava, S.K.; Chauhan, P.M.S.; Bhaduri, A.P.; Fatima, N.; Chatterjee, R.J. Quinolones: novel probes in antifilarial chemotherapy. *Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2275-2279.
- 4 Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. 1,8-Naphthyridines IV. 9-substituted N,N-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent antiinflammatory activities. *Euro. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 1021- 1035.
- 5 Dube, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C.C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falguyret, J.-P.; Friesen, R.W.; Girard, M.; Girard, Y.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R.N. Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: Synthesis and biological profile of L-746, 530. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1255-1260.
- 6 Muscia, G.C.; Bollini, M.; Carnevale, J.P.; Bruno, A.M.; Asis, S.E. Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8811-8815.
- 7 Muruganatham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J.T. Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives. *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, *27*, 1683-1687.
- 8 Ko, T.C.; Hour, M.J.; Lein, J.C.; Teng, C.M.; Lee, K.H.; Kuo, S.C.; Huang, I.J. Synthesis of 4-alkoxy-2-phenylquinoline derivatives as potent antiplatelet agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 279- 282.

-
- 9 Martirosyan, A.R.; Rahim-Bata, R.; Freeman, A.B.; Clarke, C.D.; Howard, R.L.; Strobl, J.S. Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, *68*, 1729-1738.
 - 10 Singh, M.; Singh, M.P.; Ablordeppey, S.Y. *In vitro* studies with liposomal cryptolepine. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1996**, *22*, 377-381.
 - 11 Zhang, X.; Shetty, A.S.; Jenekhe, S.A. Electroluminescence of multicomponent conjugated polymers. 1. Roles of polymer/ polymer interface in emission enhancement and voltagetunable multicolor emission in semiconducting polymer/polymer heterojunctions. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 2069-2082.
 - 12 Jenekhe, S.A.; Lu, L.; Alam, M.M. New conjugated polymers with donor-acceptor architectures: synthesis and photophysics of carbazole– quinoline and phenothiazine-quinoline copolymers and oligomers exhibiting large intramolecular charge transfer. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 7315-7324.
 - 13 Yasuda, N.; Hsiao, Y.; Jensen, M. S.; Rivera, N. R.; Yang, C.; Wells, K. M.; Yau, J.; Palucki, M.; Tan, L.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. An Efficient Synthesis of an r v Antagonist.. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1959-1966.
 - 14 Dormer, P. G.; Eng, K. K.; Farr, R. N.; Humphrey, G. R.; McWilliams, J. C.; Reider, P. J.; Sager, J. W.; Volante, R. P. Highly Regioselective Friedländer Annulations with Unmodified Ketones Employing Novel Amine Catalysts: Syntheses of 2-Substituted Quinolines, 1,8-Naphthyridines, and Related Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 467–477.
 - 15 Arumugam, P.; Karthikeyan, G.; Atchudan, R.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T.; Division, O. C. A Simple, Efficient and Solvent-Free Protocol for the Friedländer Synthesis of Quinolines by Using SnCl₂·2H₂O *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 314-315

-
- 16 Palimkar, S. S.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. Ionic Liquid-Promoted Regiospecific Friedlander Annulation: Novel Synthesis of Quinolines and Fused Polycyclic Quinolines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371–9378
- 17 Ronne, E.; Olsson, K.; Grivas, S. One-Step Synthesis of 2-Amino-1-Methylimidazo[4,5-b]Quinoline. *Synth. Commun.* **1994**, *24* (10), 1363–1366.
- 18 Boger, D. L.; Chen, J. A Modified Friedlander Condensation for the Synthesis of 3-Hydroxyquinoline-2-Carboxylates. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (22), 7369–7371.
- 19 Desbois, N.; Chezal, J.-M.; Fauvelle, F.; Debouzy, J.-C.; Lartigue, C.; Gueiffier, A.; Blache, Y.; Moreau, E.; Madelmont, J.-C.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C. Synthesis of Polyfused Heterocycle Derivatives Containing the Dipyridoimidazole Core by Friedländer's Reaction: Access to Analogs of Ellipticine. *Heterocycles* **2005**, *65* (5), 1121–1137
- 20 Grivas, S.; Björk, M. Synthesis of Thienoimidazo[4,5-b]Pyridines and Thenylidenoimidazolinones. *Heterocycles* **2005**, *65* (10), 2369–2380.
- 21 Lindström, S. Friedländer Synthesis of the Food Carcinogen 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo[4,5-b]Pyridine. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 361–363.
- 22 Fernández, M.; López, F.; Tapia, R.; Valderrama, J. A. Studies on the Synthesis of Fused Heterocycles from O-Aminocarbonyl Compounds. *Synth. Commun.* **1989**, *19* (17), 3087–3095.
- 23 Bu, X.; Deady, L. W. A Preparation Of Methyl 2-Amino-3-Formylbenzoate and Its Use in Friedlander Synthesis. *Synth. Commun.* **1999**, *29* (23), 4223–4233.
- 24 Weinreb, S. M.; Basha, F. Z.; Hibino, S.; Khatri, N. A.; Kim, D.; Pye, W. E.; Wu, T.-T. Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (2), 536–544.

-
- 25 Lamphere, C. H.; Kadin, S. B. Reaction of 2-Nitrobenzaldehydes with Diethyl (Diethoxyphosphinyloxy) Succinate: A New Synthesis of Quinoline-2,3-Dicarboxylic Acid Esters via Their N-Oxides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (25), 4999–5000.
- 26 Zhang, Y.; Zhou, L. Samarium (II) Iodide Induced Reductive Coupling of Nitriles with Nitro Compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *1* (17), 2899–2902.
- 27 Chelucci, G.; Baldino, S. Synthesis of 4-Diphenylphosphanylmethyl- and 4-Phenylthiomethyl- N – S Camphor-Derived Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (10), 1529–1536.
- 28 Mcnaughton, B. R.; Miller, B. L. A Mild and Efficient One-Step Synthesis of Quinolines. *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4257–4259.
- 29 Eckert, H. Selective Reduction of the Nitro to the Amino Functional Group by Means of the Phthalocyaninecobalt (I) Anion; Synthesis of N-Heterocycles and Alkaloids. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1981**, *20* (2), 208–210.
- 30 Zheng, A.; Zhang, W.; Pan, J. One-Pot and Convenient Conversion of 5-Azidopyrazole-4-carboxaldehyde to Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (11), 1549–1556.
- 31 Jew, S.-S.; Ok, K.-D.; Kim, H.-J.; Kim, M. G.; Kim, J. M.; Hah, J. M.; Cho, Y.-S. Enantioselective synthesis of 20(S)-camptothecin using Sharpless catalytic asymmetric dihydroxylation. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1245–1248.
- 32 Leleu, S.; Papamicael, C.; Marsais, F.; Dupas, G.; Levacher, V. Preparation of Axially Chiral Quinolinium Salts Related to NAD⁺ Models: New Investigations of These Biomimetic Models as 'chiral Amide-Transferring Agents'. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3919–3928.
- 33 Friedlander, P.; Gohring, C. F. Ueber Eine Darstellangemethode Im Pyridinkern Eubetituirter Chinolin-Derivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1883**, *16* (2), 1833–1839.

-
- 34 Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. Synthesis and Characterization of Quinoline Derivatives via the Friedlander Reaction. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7654–7658.
- 35 Jiang, B.; Dong, J.; Jin, Y.; Du, X.; Xu, M. The first prolinecatalyzed Friedländer annulation: regioselective synthesis of 2- substituted quinoline derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2693- 2696.
- 36 Dominguez-Fernandez, F.; Lopez-Sanz, J.; Perez-Mayoral, E.; Bek,D.; Martin-Aranda, R.M.; Lopez-Peinado, A.J.; Cejka, J. Novel basic mesoporous catalysts for the Friedlander reaction from 2- aminoaryl ketones: quinolin-2(1H)-ones versus quinolines. *Chem. Cat. Chem.*, **2009**, *1*, 241-243.
- 37 Abdollahi-Alibeik, M.; Pouriayevali, M.; Nanosized MCM-41 supported protic ionic liquid as an efficient novel catalytic system for Friedländer synthesis of quinolines. *Catal. Commun.*, **2012**, *22*, 13-18.
- 38 Kiasat, A.R.; Mouradzadegun, A.; Saghanezhad, S.J. Poly(4- vinyl pyridinium butane sulfonic acid) hydrogen sulfate: an efficient, heterogeneous poly(ionic liquid), solid acid catalyst for the one-pot preparation of 1- amidoalkyl- 2- naphthols and substituted quinolines under solvent- free conditions. *Chin. J. Catal.*, **2013**, *34*, 1861-1868.
- 39 Sadjadi, S.; Shiri, S.; Hekmatshoar, R.; Beheshtiha, Y.S. Nanocrystalline aluminium oxide: a mild and efficient reusable catalyst for the one-pot synthesis of poly-substituted quinolines *via* Friedlander hetero-annulation. *Monatsh. Chem.*, **2009**, *140*, 1343-1347.
- 40 Reddy, B.P.; Iniyavan, P.; Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. Nickel oxide nanoparticles catalyzed synthesis of poly-substituted quinolines *via* Friedlander hetero-annulation reaction. *Chin. Chem. Lett.*, **2014**, *25*, 1595-1600.
- 41 Jafarzadeh, M.; Soleimani, E.; Norouzi, P.; Adnan, R.; Sepahvand, H. Preparation of trifluoroacetic acid-immobilized Fe₃O₄@SiO₂- APTES nanocatalyst for synthesis of quinolines. *J. Fluor. Chem.*, **2015**, *178*, 219-224.

-
- 42 Strekowski, L.; Czarny, A.; Lee, H. The Friedländer synthesis of 4-perfluoroalkylquinolines. *J. Fluor. Chem.*, **2000**, *104*, 281-284.
- 43 Yadav, J.S.; Rao, P.P.; Sreenu, D.; Rao, R.S.; Kumar, V.N.; Nagaiah, K.; Prasad, A.R. Sulfamic acid: an efficient, cost-effective and recyclable solid acid catalyst for the Friedlander quinoline synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7249-7253.
- 44 Wang, G.-W.; Jia, C.-S.; Dong, Y.-W. Benign and highly efficient synthesis of quinolines from 2-aminoarylketone or 2- aminoarylaldehyde and carbonyl compounds mediated by hydrochloric acid in water. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1059-1063.
- 45 Shaabani, A.; Soleimani, E.; Badri, Z. Silica sulfuric acid as an inexpensive and recyclable solid acid catalyzed efficient synthesis of quinolines. *Monatsh. Chem.*, **2006**, *137*, 181-184.
- 46 Jia, C.-S.; Zhang, Z.; Tub, S.-J.; Wang, G.-W. Rapid and efficient synthesis of poly-substituted quinolines assisted by p-toluene sulphonic acid under solvent-free conditions: comparative study of microwave irradiation versus conventional heating. *Org. Biomol.Chem.*, **2006**, *4*, 104-110.
- 47 Shaabani, A.; Soleimani, E.; Badri, Z. Trifluoroacetic acid as an efficient catalyst for the synthesis of quinoline. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 629-635.
- 48 Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheh, M.S. Oxalic acid: an efficient and cost-effective organic catalyst for the Friedländer quinoline synthesis under solvent-free conditions. *Monatsh. Chem.*, **2007**, *138*, 1249-1252.
- 49 Shaabani, A.; Rahmati, A.; Badri, Z. Sulfonated cellulose and starch: new biodegradable and renewable solid acid catalysts for efficient synthesis of quinolines. *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 13-16.
- 50 Dabiri, M.; Bashiribod, S. Phosphotungstic acid: an efficient, costeffective and recyclable catalyst for the synthesis of polysubstituted quinolines. *Molecules*, **2009**, *14*, 1126-1133.

-
- 51 Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S. O-Benzenedisulfonimide as a reusable Brønsted acid catalyst for an efficient and facile synthesis of quinolines *via* Friedländer annulation. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2342-2344.
- 52 Reddy, B.V.S.; Venkateswarlu, A.; Reddy, G.N.; Reddy, Y.V.R. Chitosan-SO₃H: an efficient, biodegradable, and recyclable solid acid for the synthesis of quinoline derivatives *via* Friedländer annulation. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 5767-5770.
- 53 Shirini, F.; Yahyazadeh, A.; Mohammadi, K.; Khaligh, N.G. Solvent-free synthesis of quinoline derivatives *via* the Friedländer reaction using 1,3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient and recyclable ionic liquid catalyst. *C. R. Chimie*, **2014**, *17*, 370-376.
- 54 De, S.K.; Gibbs, R.A. A mild and efficient one-step synthesis of quinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1647-1649.
- 55 Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S.R. Efficient and rapid Friedländer synthesis of functionalized quinolines catalyzed by neodymium (III) nitrate hexahydrate. *Synthesis*, **2006**, 3825-3830.
- 56 Bose, D.S.; Kumar, R.K. An efficient, high yielding protocol for the synthesis of functionalized quinolines *via* the tandem addition/annulation reaction of O-aminoaryl ketones with α -methylene ketones. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 813-816.
- 57 Zolfigol, M.A.; Salehi, P.; Ghaderi, A.; Shiri, M. A catalytic and green procedure for Friedländer quinoline synthesis in aqueous media. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 1214-1218.
- 58 Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Arzroomchilar, E. An improved quinoline synthesis in the presence of nickel chloride. *Heterocycles*, **2008**, *75*, 397-401.
- 59 Hosseini-Sarvari, M. Commercial ZrO₂ as a new, efficient, and reusable catalyst for the one-step synthesis of quinolines in solventfree conditions. *Can. J. Chem.*, **2009**, *87*, 1122-1126.

-
- 60 Bose, D.S.; Idrees, M.; Jakka, N.M.; Rao, J.V. Diversity-oriented synthesis of quinolines *via* Friedländer annulation reaction under mild catalytic conditions. *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 100-110.
- 61 Li, Y.; Li, K.; Gao, W. General and Efficient One-Pot Synthesis of N - Substituted 7-Bromo-2 , 3-Dihydro-1 H -Pyrrolo [3 , 4- b] Quinolin-1-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52* (3), 200–205
- 62 Chelucci, G.; Manca, I.; Pinna, G. A. Synthesis of Regiospecifically Substituted Quinolines from Anilines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 767–770.
- 63 Úbeda, J. I.; Villacampa, M.; Avendaño, C. Friedländer Synthesis of Substituted Quinolines from N -Pivaloylanilines. *Synthesis*, **1997**, No. 8, 1176–1180.
- 64 Lee, Y.; Jang, Y.; Syu, S.; Chou, S.; Lee, C.; Lin, W. Preparation of Functional Benzofurans and Indoles via Chemoselective Intramolecular Wittig Reactions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8135–8137.
- 65 Storz, M. P.; Maurer, C. K.; Zimmer, C.; Wagner, N.; Brengel, C.; Jong, J. C. De; Lucas, S.; Mu, M.; Ha, S.; Steinbach, A.; Hartmann, R. W. Validation of PqsD as an Anti-Bio Fi Lm Target in *Pseudomonas Aeruginosa* by Development of Small-Molecule Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16143–16146.