

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ОНИСЬКО МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ

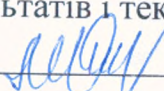
УДК 547.789+547.859.1+547.778.3+547.831.8

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ
АЛКЕНІЛ- ТА АЛКІНІЛФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АЗИНІВ В СИНТЕЗІ
ПОЛІАДЕРНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

02.00.03 — органічна хімія
Хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 М.Ю. Онисько

Ідентичність всіх примірників дисертації

ЗАСВІДЧУЮ:

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради



 О.Г. Будішевська

Ужгород-2020

АНОТАЦІЯ

Онисько М.Ю. Електрофільна гетероциклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих азинів під дією галогенів, халькогентетрагалогенідів та арилтелуртригалогенідів. Метою дисертаційного дослідження є розробка зручних методів конструювання азола(азино)анельованих азинів та діазинів та дослідження їхніх хімічних, біологічних, фізичних властивостей.

Встановлені закономірності анелювання додаткового нітрогеновмісного гетероциклу до остова азину чи діазину в реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів, в залежності від наявності і природи замісника в алільному фрагменті алкенільних похідних азинів, положення алкенільного замісника. Виявлено, що при галоциклізації термінально незаміщених алкенілтїо(оксо, аміно, селено)азинів з високими виходами утворюються тригалогеніди тіазолоазинів. Введення двох метильних замісників до алілу не впливає на регіонапрямленість процесу циклізації. Натомість, у випадку фенільного чи метильного замісника в алілі змінюється напрямок циклізації і утворюються тіазиноазиній тригалогеніди. Запропоновано імовірні механізми перебігу реакцій циклізації термінальних та інтернальних алільних похідних азинів. Доведено мінімальний вплив природи екзоциклічного халькогену в азині на регіонаправленість процесу електрофільної циклізації. Виявлена в трициклічних тіазоліно(тіазино)піразоло[3,4-d]- та тіазоліно(тіазино)піразоло[4,3-d]піримідиній тригалогенідах анізохронність сигналів ЯМР *орто*- та *мета*-

протонів та карбонів N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням феніла.

Знайдено, що галогеноциклізація пропаргільних тіо-, оксо та селеноестерів азинів відбувається регіо- та стереоселективно і залежить від виду та наявності замісників в азині.

З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з піразолопіримідиновим, хіноліновим та хіназоліновим циклом була досліджена взаємодія тіо- та селеноестерів азинів з тетрагалогенідами селену і телуру, які використовувалися в реакції як *in situ* із діоксиду халькогену та галогеноводневої кислоти, так і попередньо синтезовані. Регіохімія процесу електрофільної циклізації залежить від виду і положення алкенільного замісника, природи халькогену електрофільного реагента, розчинника та умов проведення реакції. Встановлено, що циклізація алілтїозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та виду замісника в положенні 1 піразолу. Алільний тіоестер хіноліну при дії тетраброміду селену циклізується з анелюванням тільки тіаселеназинового кільця, що доведено хімічними перетвореннями. Регіоселективність процесу селенобромовання цинамільного тіоестеру хінолін-3-карбальдегіду зменшується, що приводить до утворення суміші ізомерів селеновмісних гетероциклів з екзо- та ендоциклічним селеном. Введення двох метильних замісників до алільного фрагменту селеноестеру хіноліну підвищує селективність селенобромовання з формуванням селеназолохіноліній броміду. Процес телуроіндукованої електрофільної циклізації алільних та пропаргільних тіо(селено)естерів є регіоселективний, що приводить до утворення біологічно активних телуровмісних тіазоло(селеназоло)хінолінів. Запропоновано механізм халькогенгетероциклізації, що залежить від первинної атаки електрофільного реагента на альтернативні нуклеофільні центри алкенілфункціоналізованого

азину. Зміна положення алкенільного замісника від сульфура до нітрогену азину підвищує регіоселективність процесу і приводить до утворення тригалогенхалькогенометилзаміщених хіназолінів незалежно від природи халькогену.

Виявлено, що телуроіндукована циклізація N-алкенільних 2(6)-тіоксодіазинів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами регіоселективно утворює лінійно конденсовані тiazоліновмісні гетероцикли піримідинового ряду. Знайдені закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенільних піримідин-4-онів під дією *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів і доведено, що напрямок гетероциклізації залежить від наявності замісника в положенні 3 піримідинового циклу. Стереоселективність арилтелуроохлорування 2-S-пропаргільних піримідин-4-онів залежить від структури субстрату та регіохімії гетероциклізації.

Досліджено вплив природи галогену в галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вказана можливість використання хлору як електрофільного реагенту в таких реакціях. Показано, що природа галогену в халькогенгалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації.

Виявлена висока антибактеріальна, протигрибкова та антиплазмолітична активність телурофункціоналізованих поліядерних азинів.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлена регіонаправленість реакції електрофільної гетероциклізації S(O,N,Se)-аліл- (металіл-, 2-метилбут-2-іл-, кротоніл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів, тієно[2,3-d]піримідинів, хінолінів) під дією галогенів, тетрагалогенідів селену і телуру, арилтелуртригалогенідів та з'ясовано вплив структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія галогенів з S(O,N,Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, кротоніл-, цинаміл-)азинів (піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів, хінолінів, хіназолінів) проходить з ателюванням тіа(окса, аза, селена)золінового чи тіа(окса, селена)зинового циклів, залежно від природи замісника біля термінального атома карбону, положення алкенільного замісника в гетероциклі.

Встановлена стереоспецифічність галогеногетероциклізації S(O,Se)-пропаргілазинів (піразоло[3,4-d]піримідинів, хінолінів), що визначається замісниками в азині. Так, галогенциклізації 4-іміно-1-метил-2-пропаргілтію піразоло[3,4-d]піримідину або 2-пропаргілтію(селено)хінолін-3-карбальдегіду приводять до відповідних 1-галогенометиліден похідних Z- чи E-конфігурації.

Виявлена в трициклічних тiazолінопіразоло[3,4-d]піримідиній тригалогенідах анізохронність сигналів ЯМР *орто*- та *мета*-протонів та карбонів N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням фенільного ядра внаслідок впливу тригалогенідного аніону.

Показано, що циклізація алілтїозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з енд- та екзоциклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та природи алкенільного фрагменту.

Встановлено, що регіоспрямованість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду з тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту. Алільний та метилбутенільний тіоестери (селеноестери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолохінолінових ангулярних систем, натомість ~~при~~ циклізація цинамільного тіоестеру є менш селективною і приводить до суміші регіоізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду тетрагалогенідами телуру проходить регіоселективно та

стереоселективно з утворенням одного конфігураційного *E*-ізомеру тiazоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано, що електрофільна циклізація *N*-алкенільних похідних 2-тіоксодіазинонів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами проходить регіоселективно з ателюванням тiazолінового циклу до піримідинової системи, а співвідношення реагентів не впливає на природу продуктів циклізації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції телуроіндукованої циклізації 2-S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами залежить від наявності замісника в третьому положенні піримідину. *N*-1,3-Незаміщені похідні 2-S(Se)-алкенільованих піримідинонів циклізуються *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням поліциклічних тiazоліно(селеназоліно)піримідинових лінійних систем. Введення в положення 3 піримідину фенільного замісника змінює напрямок гетероциклізації і приводить до тiazолінопіримідинів ангулярної будови. Взаємодія S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону з *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до утворення молекулярних комплексів продуктів циклізації – тiazолінопіримідинів, з вихідним *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом.

Показано, що стереоселективність арилтелуроохлорювання 2-S-пропаргільних піримідин-4-онів залежить від структури субстрату та регіоспрямованості гетероциклізації. Циклізація 2-S-пропаргіл-6-метилпіримідин-4-ону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами приводить до відповідних *Z*-алкенільних похідних, натомість телуроциклізація 2-S-пропаргіл-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону відбувається нестереоселективно і приводить до суміші геометричних ізомерів.

З'ясовано вплив природи галогену в галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації

алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для галогенгетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється в порівнянні з бромом та йодом. Відмінність природи галогену в халькогенгалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації..

Досліджено деякі хімічні, біологічні та фізичні властивості синтезованих селеновмісних і телуровмісних сполук. Виявлена висока бактерицидна, протигрибкова та протималярійна активність халькогеновмісних азоло(азино)азинів.

Практичне значення отриманих результатів Розроблено ефективні методи синтезу нових азоло(азино)анельованих похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів, тієно[2,3-d]піримідинів, хінолінів) ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами, халькогентетрагалогенідами та арилтелуртригалогенідами.

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

Ключові слова: піразоло[3,4-d]піримідин, хінолін-3-карбальдегід, тієно[2,3-d]піримідин, хіназолін, електрофільна гетероциклізація, тетрагалогеніди селену і телуру, *n*-алкоксифенілтелуртрихлорид, регіоселективність, стереоселективність, тіазолоазин, тіазиноазин, антимікробна та антиплазмолітична активність.

SUMMARY

Onysko M.Yu. Electrophilic heterocyclization of alkenyl- and alkynyl-functionalized azines in a synthesis of polynuclear heterocyclic systems – On the rights of a manuscript.

The thesis for the Degree of a Doctor of Chemical Sciences, specialty 02.00.03 “Organic chemistry” – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation work is devoted to the establishment of the regularities of electrophilic heterocyclization reactions of alkenyl (alkynyl)-functionalized azines under the action of halogens, chalcogen tetrahalides, and aryltellurium trihalides. The purpose of the dissertation research is to develop convenient methods for constructing azolo-(azino-)annelated azines and diazines and to study their chemical, biological and physical properties.

Regularities of an annelation of an additional nitrogen-containing heterocycle to the azine or diazine backbone in the electrophilic heterocyclization reaction under the action of halogens, depending on the presence and nature of the substituent in the allyl fragment of alkenyl derivatives of azines, and on the position of the alkenyl substituent, were established. It was found that halocyclization of terminally unsubstituted alkenylthio(oxo, amino, seleno) azines with high yields produce thiazoloazine trihalides. The introduction of two methyl substituents to allyl does not affect the regiodirection of the cyclization process. Instead, in the case of a phenyl or methyl substituent in the allyl, the direction of cyclization changes and thiazinoazine trihalides are formed. Probable mechanisms of cyclization reactions of terminal and internal allylic derivatives of azines are offered. The minimal influence of the nature of exocyclic chalcogen in azine on the regiodirection of the electrophilic cyclization process is proved. The detected anisochrony of NMR signals of ortho- and meta-protons and carbons of the N-phenyl substituent in tricyclic thiazolino(thiazino)pyrazolo[3,4-d]- and

thiazolino(thiazino)pyrazolo[4,3-d]pyrimidinium trihalides is due to the inhibited rotation of phenyl.

It was found that the halocyclization of propargyl thio-, oxo- and selenoethers of azines occurs regio- and stereoselectively and depends on the type and presence of substituents in azines.

In order to search for new potentially biologically active compounds with pyrazolopyrimidine, quinoline and quinazoline cycles, the interaction of thio- and selenoethers of azines with tetrahalides of selenium and tellurium, which were used both as in the in situ reaction from chalcogen dioxide and hydrohalic acids and as pre-synthesized compounds, was investigated. The regiochemistry of the electrophilic cyclization process depends on the type and position of the alkenyl substituent, the nature of the chalcogen of the electrophilic reagent, the solvent and the reaction conditions. It was found that the cyclization of allylthio-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines with selenium tetrabromide leads to the formation of heterocycles with endo- and exocyclic selenium atom. The regioselectivity of the process depends on the polarity of the solvent and the type of substituent in position 1 of the pyrazole moiety. Under the action of selenium tetrabromide, the allyl thioether of quinoline is cyclized with annelation of only the thiaselenazine ring, which is proved by chemical transformations. The regioselectivity of the selenium bromination process of cinnamyl thioether of quinoline-3-carbaldehyde decreases, which leads to the formation of a mixture of isomers of selenium-containing heterocycles with exo- and endocyclic selenium. The introduction of two methyl substituents to the allylic fragment of the quinoline selenoether increases the selectivity of selenobromination with the formation of selenazoloquinoline bromide. The process of tellurium-induced electrophilic cyclization of allyl and propargyl thio (seleno) ethers is regioselective, which leads to the formation of biologically active tellurium-containing thiazolo (selenazolo) quinolines. The mechanism of chalcogen-heterocyclization depends on the primary attack of the electrophilic reagent on alternative nucleophilic centers of alkenyl-

functionalized azine. Changing the position of the alkenyl substituent in azines from sulfur to nitrogen increases the regioselectivity of the process and leads to the formation of trihalogen chalcogenomethyl-substituted quinazolines, regardless of the nature of the chalcogen.

It was found that tellurium-induced cyclization of N-alkenyl 2(6)-thioxodiazines by p-alkoxyphenyltellurium trichloride regioselectively forms linearly condensed thiazoline-containing heterocycles of the pyrimidine series. The regularities of electrophilic intramolecular cyclization of 2-S-alkenyl pyrimidin-4-ones under the action of p-alkoxyphenyltellur trichlorides are found and it is proved that the direction of heterocyclization depends on the presence of a substituent in position 3 of the pyrimidine cycle. The stereoselectivity of aryltellurochlorination of 2-S-propargyl pyrimidin-4-ones depends on the structure of the substrate and the regiochemistry of heterocyclization.

The influence of the halogen's nature in halogen-containing electrophilic reagents on the process of electrophilic heterocyclization of alkenyl-functionalized azines has been studied. The possibility of using chlorine as an electrophilic reagent in such reactions is indicated. It is shown that the nature of halogen in chalcogen halogen-containing electrophilic agents affects only the yields of cyclization products.

High antibacterial, antifungal, and antiplasmodic activity of telluro-functionalized polynuclear azines were revealed.

Scientific novelty of the obtained results. The regio-direction of the electrophilic heterocyclization reaction of S(O,N,Se)-allyl-(metallyl-, 2-methylbuten-2-yl-, crotonyl-, cinnamyl-, propargyl-) derivatives of azines (pyrimidines, quinazolines, pyrazolo [3,4-d]- and pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, thieno[2,3-d]pyrimidines, quinolines) under the action of halogens, selenium and tellurium tetrahalides, aryltellurihalides has been achieved; and the influence of structural factors and reaction conditions on the course cyclization has been found out.

It was found that the interaction of halogens with S (O,N,Se)-allyl- (metallyl-, 2-methylbuten-2-yl-, crotonyl-, cinnamyl-)azines(pyrazolo[3,4-d] - and pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, quinolines, quinazolines) pass with annelation of thia- (oxa-, aza-, selenium-)zoline or thia- (oxa-, selenium-) zine cycles, depending on the nature of the substituent near the terminal carbon atom, the position of the alkenyl substituent in the heterocycle.

The stereospecificity of halogenoheterocyclization of S(O,Se)-propargylazines (pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, quinolines) is established, which is determined by substituents in azine. Thus, halocyclizations of 4-imino-1-methyl-2-propargylthiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine or 2-propargylthio(seleno)quinoline-3-carbaldehyde result in the corresponding 1-halomomethylidene derivatives of the Z- or E-configuration.

The anisochronism of NMR signals of ortho- and meta-protons and carbons of the N-phenyl substituent has been found out in tricyclic thiazolinopyrazolo[3,4-d]pyrimidine trihalides – its due to the inhibited rotation of the phenyl nucleus reasoned by the action of the trihalide anion.

It has been shown that the cyclization of allylthio-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines with selenium tetrabromide leads to the formation of heterocycles with endo- and exocyclic selenium atoms. The regioselectivity of the process depends on the polarity of the solvent and the nature of the alkenyl moiety.

It was found that the regiodirection of the reaction of 2-S-(Se)-alkenyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde with selenium tetrabromide depends on the substituent near the terminal carbon atom of the allyl moiety. Allyl and methylbutenyl thioethers (selenoethers) are cyclized selectively with the formation of polycyclic selenothiazine or selenazoloquinoline angular systems, while the cyclization of cinnamyl thioether is less selective and leads to a mixture of regioisomers.

It was found that the tellurium-cyclization of 2-S-(Se)(allyl) propargylquinoline-3-carbaldehyde by tellurium tetrahalides takes place

regioselectively and stereoselectively with the formation of one configurational E-isomer of thiazolino(selenazolino)quinoline.

It was found out that the electrophilic cyclization of N-alkenyl derivatives of 2-thioxodiazinones with p-alkoxyphenyltellurium trichlorides takes place regioselectively with annelation of the thiazoline cycle to the pyrimidine system, and the ratio of reagents does not affect on the nature of the cyclization products.

It is established that the regiodirection of the reaction of tellurium-induced cyclization of 2-S(Se)-alkenyl derivatives of pyrimidin-4-one by p-alkoxyphenyltellurium trichlorides depends on the presence of a substituent in the third position of pyrimidine. N-1,3-unsubstituted derivatives of 2-S(Se)-alkenylpyrimidinones are cyclized with p-alkoxyphenyltellurium trichlorides to form polycyclic thiazolino(selenazolino)pyrimidine linear systems. The introduction of the phenyl substituent in 3th position of the pyrimidine changes the direction of heterocyclization and leads to thiazolinopyrimidine angular structure. The interaction of S(Se)-alkenyl derivatives of pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride, regardless of the ratio of reagents, leads to the formation of molecular complexes of cyclization products – thiazolinopyrimidines with the starting p-alkoxyphenyltellurium trichloride.

It is shown that the stereoselectivity of aryltellurium-chlorination of 2-S-propargyl pyrimidin-4-ones depends on the structure of the substrate and the regiodirection of heterocyclization. Cyclization of 2-S-propargyl-6-methylpyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichlorides leads to the corresponding Z-alkenyl derivatives, while tellurium-cyclization of 2-S-propargyl-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-one leads to a mixture of geometric isomers.

The influence of the nature of halogen in halogen-containing electrophilic reagents on the process of electrophilic heterocyclization of alkenyl-functionalized azines has been elucidated. Chlorine was used for haloheterocyclization of alkenyl pyrazolopyrimidine derivatives firstly and it was shown that the regiochemistry of this process is not another in comparison with bromine and iodine. The difference

in the nature of halogen in chalcogen halogen-containing electrophilic agents affects only on the yields of cyclization products .

Some chemical, biological and physical properties of synthesized selenium-containing and tellurium-containing compounds have been studied. High bactericidal, antifungal and antimalarial activity of chalcogen-containing azolo (azino) azines was found out.

Practical significance of the obtained results. It was developed an effective methods for the synthesis of new azolo(azino)annelated derivatives of azines (pyrimidines, quinazolines, pyrazolo[3,4-d]- and pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, thieno[2,3-d]pyrimidines, quinolines) of angular and linear structure based on the reaction of electrophilic intramolecular cyclization with halogens, chalcogentetrahalides and aryltellurium triahalides.

Biological studies of the obtained compounds were performed and it was experimentally established that a row of halogen and tellurium-containing heterocycles show bactericidal, antifungal and antimalarial activity.

Keywords: pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, quinoline-3-carbaldehyde, thieno[2,3-d]pyrimidine, quinazoline, electrophilic heterocyclization, tetrahalides of selenium and tellurium, p-alkoxyphenyltellurium trichloride, regioselectivity, stereoselectivity, thiazoloazine, thiazinoazine, antibacterial and antiplasmodic activity.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Свалявин О.В. Синтез ненасичених тіоетерів піразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин О.В., Немеш О.В., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г. /Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2007. – Вип.18. -С. 134-136.

2. **Онисько М.Ю.** Синтез и галогенирование аллилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Лендел В.Г.// Химия гетероциклических соединений – 2007. – № 4. – С. 602-604. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2007, 43, 496–498). *Видання входить до*

наукометричної бази даних Scopus.

3 **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклизация 2-аллил (пропаргил) оксихинолин-3-карбальдегидов / **Онисько М. Ю.**, Лендел В. Г. // Химия гетероциклических соединений. - 2007. - № 8. - С. 1204-1207. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2007, 43(8), 1020-1023). *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

4. **Онисько М.Ю.** Синтез и галогенирование пропаргилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2008. – № 7. – С. 1805-1809. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2008, 44, 872–875). *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

5. Свалявин О.В. Синтез та ацилювання піразоло(3,4-d)піримідин-6-ону/ Свалявин О.В., Курта М.К., Товт М.І., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2008. – Вип.19. -С. 27-28.

6. Свалявин О.В. Синтез алкилтиоэфиров пиразоло[3,4 d]пиримидина/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – С. 1044-1046. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 827–828). *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

7. Свалявин О. В. Синтез та алкілювання N-феніл(аліл)-4-оксопіразоло[3,4-d] піримідин-6-тіону/ Свалявин О.В., Головка Н.І., **Онисько М. Ю.**, Лендел В. Г. // Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2009. – Вип.21. -С. 51-53.

8. М. Ю. **Онисько.** Галогенгетероциклизация 2-металлил(пропаргил)тиохинолин-3-карбальдегидов./ **М. Ю. Онисько**, В. Г. Лендел./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – Р. 1072-1075. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 853-855).. *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

9. Свалявин О.В. Синтез та алкілювання заміщених піразоло[3,4-

d]піримідин-6-тіонів/ Свалявин О.В., Головка Н.І., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В. Г.// Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2010. – Вип.23. -С. 57-60.

10. Свалявин О.В. Електрофільна гетероциклізація алкенільних похідних піразоло[3,4-d]піримідину під дією тетрабромиду селену / Свалявин О.В., Сенеш Е.Ф., Головка Н.І., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 63-67.

11. Філак І.О. Синтез та алкілювання 3-формілхінолін-2-селенона / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 68-71.

12. Філак І.О. Халькогенгалогенування 2-алкенілтїохінолін-3-карбальдегіду / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – Вип.26, №2. – С.74-77.

13. Головка Н.І. Алкілювання піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-дионів/ Головка Н.І., Немеш Н.В., Свалявин О.В., Балог І.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2012. – Вип.27, №1. – С. 81-85.

14. Санісло С.Т. Йодогетероциклізація 2-алілселенохінолін-3-карбальдегіду / Санісло С.Т., Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2012. – Вип.28, №2. – С. 76-77.

15. Свалявин Н.І. Галогенгетероциклізація похідних 6-пропаргілтіо-4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Балог І.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2013. – Вип.29, №1. – С. 61-63.

16. **Онисько М.Ю.** Синтез и некоторые химические свойства 8-бромметил-8-метил-4-оксо-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-е][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидиний трибромида / **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г. / Укр.Хім.Журн. – 2013. – Т.79. – № 3. – С. 74-

78.

17. Свалявин О.В. Особенности электрофильной гетероциклизации 5-аллил-6-тиоксопиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Туров А.В., Власенко Ю.Г., Лендел В.Г. // Химия гетероциклических соединений. — 2013. — № 3. — С. 526—531. (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2013, 49, 491–495). *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

18. Козак О.М., Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]піримідину. / Козак О.М., Сливка Мар.В., Коваль Г.М., Сливка М.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія.. – 2013. – Вип. 29., № 1 – С. 55-60.

19. Свалявин О.В., Синтез тригалогенидных солей тиазолинийпиразоло[4,3-d]пиримидина и особенности их спектров ЯМР/ Свалявин О.В., Свалявин Н.И., Баля А.Г., **Онисько М.Ю.**, Туров А.В., Лендел В.Г. / Доповіді НАН України. – 2014. – N 1. – С. 136–141.

20. Свалявин Н.І. Синтез алкенілокси(аміно)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В, Балог І.М, **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – Вип. 31, №1. – С. 58-59.

21. Філак І.О. Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – Вип. 32, №2. – С. 53-54.

22. Філак І.О. Гетероциклізація тетрабромідом селену 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілселено)-хінолінкарбальдегіду / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. –2015. – Вип.33, №1. – С. 56-57.

23. **Onysko M.** Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde / **Onysko M.**, Filak

I., Lendel V. / Heterocyclic Communications. – 2016. – 22(5). – P. 295–299.
Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.

24. Гевці Т.О. Гетероциклізація 5-аліл-6-тіоксо-1-метилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону п-метоксифенілтелуртрихлоридом / Гевці Т.О., Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В. Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2015. – Вип. 34, №2. – С.67-70.

25. Кут М.М. Хімічні властивості гідрохлоридів 6,7-дизаміщених 2-{[дихлоро(п-алкоксифеніл)-телуро]метил}-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[3.2-а]тієно[2.3-d]піримідин-5-онів / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2016. – Вип. 36, №2. – С.57-59.

26. Kut M. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride / Kut M., **Onysko M.**, Lendel V. / Heterocycl. Commun. – 2016. – 22 (6) . –P. 347-350.
Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.

27. Onysko M. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes / **Onysko M.**, Filak I., Lendel V. / Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312. *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

28. Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих S-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 37, №1. – С. 86-88.

29. Кут М.М. Комплекси п-метоксифенілтелуртрихлориду з N-алільними похідними 2-оксо(метилтіо)тієно[2,3-d]піримідин-4-ону / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 103-106..

30. Стебівка Л.В. Взаємодія пропенільних похідних 1,2,4-тріазолу з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами / Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф.,

Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 112-115.

31. Kut M. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by p-Alkoxyphenyltellurium Trichloride / Kut M., **Onysko M.**, Lendel V. // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(4). – P. 888-892. *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

32. Kut M. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides / Kut M., Fizer M., **Onysko M.**, Lendel V. / J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(10) . – P. 2284-2290. *Видання входить до наукометричної бази даних Scopus.*

33. Кут М.М. Вплив галогену в арилтелуртригалогеніді на реакцію електрофільної циклізації N-алкенільних похідних 2-тіоксобензо(тісно)піримідин-4-онів / Кут М.М., Фізер М.М., **Онисько М.Ю.,** Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 39, №1. – С. 62-65..

34. Повідайчик М.В. Електрофільна циклізація 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону / Повідайчик М.В., Кут М.М., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.,** Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 39, №1. – С. 66-70.

35. Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих N-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону / Кут М.М., **Онисько М.Ю.,** Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 46-48.

36. Кут М.М. Синтез бутенільних тіоетерів аренопіримідинонів / Кут М.М., **Онисько М.Ю.,** Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 49-51.

37. Кут М.М. Дослідження взаємодії арилтелуртрихлоридів з 2-s-алкенільними похідними хіназолону/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.,** Лендел

В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 86-89.

38. Кут М.М. Електрофільна циклізація 6-металітїо-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримидін-4-ону *n*- метоксифенілтелуртрихлоридом // Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 90-93.

39. Кут М.М. Електрофільна циклізація N(S, Se)-алкенільних похідних піримідинону п метоксифенілтелуртрихлоридом// Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 42, №2. – С. 63-72.

Патенти:

40. Філак І.О. Патент 115417 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогенідів як бактерицидів / Філак І.О., Пантьо В.В., **Онисько М.Ю.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г. / № и 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017.

41. Патент 116884 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогенідів як бактерицидів. /Філак І.О., Пантьо В.В., **Онисько М.Ю.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г./ № и 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017

Тези доповідей на наукових конференціях за темою дисертації:

42. **Onysko M.** Reaction of chloroquinolinocarbaldehydes with 2-thio(oxo)thienopyrimidines derivatives./ **Onysko M.**, Lialko O.V., Lendel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” – CNCH 2003(Kharkiv,Ukraine, Sept.30 – Oct. 3, 2003): Abstracts – Kharkiv,

KhNU-NUPh. – 2003. – P.128.

43. **Onysko M.Yu.** Bromoheterocyclization of 6-allylthiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine / **Onysko M.Yu.** , Svalyavin O.V. , Lendel V.G. // Book of abstracts V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkov. – 2006. – p.186.

44. **Онисько М.Ю.** Гетероциклізація 6-пропаргілтіопіразоло[3,4-d]-піримідину / **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Лендел В.Г.// Тези доповідей XXI Української конференції з органічної хімії, м. Чернігів, 10-14 вересня. – 2007 р. – С. 251.

45. **Онисько М.Ю.** Гетероциклізація 2-пропаргіл(металіл)тіохінолін-3-карбальдегіда./ **Онисько М.Ю.**, Філак І.О., Квич М.В., Лендел В.Г. / XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Чернігів, 10-14 вересня. – 2007. – С. 252.

46. Свалявин О. В. Одержання та гетероциклізація 6-пропаргіл(аліл)тіопіразоло[3,4-d]-піримідинів / Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г.// Тези доповідей Першої всеукраїнської конференції студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» м. Дніпропетровськ.– 2008. – С.124.

47. Свалявин О. В. Гетероциклізація 6-алілтіопіразоло[3,4-d]-піримідин-4-ону / Свалявин О. В., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г.// Тези доповідей IV Української конференції „Домбровські хімічні читання 2010” 17–20 травня. , 2010р. - С.116.

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

49. **Онисько М.Ю.** Перетворення на основі 4-імніо(оксо)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону(ону) / **Онисько М.Ю.**, Свалявин О. В., Лендел В.Г.// Тези доповідей XXII Української конференції з органічної хімії, м. Ужгород,

20-25 вересня. – 2010 р. – С. 51.

50. Свалявин О. В. Гетероциклізація 6-металітїо-4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідину / Свалявин О. В., Козак О.М., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г.// Тези доповідей XXII Української конференції з органічної хімії, м. Ужгород, 20-25 вересня. – 2010 р. – С. 268.

51. Филак І.О. Синтез и галогенгетероциклізація 2 алкенилселенохинолин-3-карбальдегида / Филак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 121.

52. Головко Н.И. Синтез и бромогетероциклізація 6-аллилтіопіразоло[3,4-d]-піримидин-4-іміна / Головко Н.И., Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г. / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 120.

53. Golovko N.I. The features of electrophilic heterocyclization of 5-allyl-6-thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one / Svaljavin O.V., **Onysko M.Yu.**, Turov O.V., Vlasenko Yu.G., Lendjel V.G. // The International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – November 12th – 16th, 2012. – P.157.

54. N.I. Golovko, O.V.Svaljavin, **M.Yu.Onysko**, V.G.Lendel // The synthesis and bromination of unsaturated derivatives of 1,3-dimethyl-5-phenyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-dione // The International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – November 12th – 16th, 2012. – P. 97.

55. Свалявин О. В. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтїопіразоло[4,3-d]-піримидин-7-онів / Свалявин О.В., Свалявин Н.І., **Онисько М.Ю.**, Туров О.В., Лендел В.Г. / Тези доповідей XIV наукової конференції «Львівські хімічні читання - 2013». – Львів. – С. У9.

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

57. Свалявин О. В. Гетероциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів під дією тетраброміду селену / Свалявин О.В., Свалявин Н.І., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. –Чернівці – С. Д24.

58. Свалявин Н.І., Особливості синтезу та алкілування піразоло[3,4-d]-піримідиндионів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XXIII Українська конференція з органічної хімії. м. Чернівці 16-20 вересня 2013 р. –Чернівці – С. 159.

59. Свалявин Н.І., Синтез та галогенгетероциклізація алілового етеру(аміну) 4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/. Свалявин Н.І., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / П'ятнадцята Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", Київ, 21-23 травня 2014р. – С-160

60. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-27 травня 2015 р. – Львів. – С. У49.

61. Бесага О.М. Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]пірримідину / Бесага О.М., Сливка М.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / Українська конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті». Збірник наукових праць. 16-18 квітня 2015 р. – Тернопіль. – С. 103-104.

62. Filak I.O. Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-en-1-ylthio(seleno))quinolone carbaldehyde / Filak I.O., **Onysko M.Yu.**, Balog I.M., Lendel V.G. / «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015: VII

International Conference, 9-13 November 2015. – Kharkiv. – P-29.

63. Gevci T.O. Heterocyclization of N-Alkenyl Derivatives of Thiothieno(pyrazolo)pyrimidinone by Aryltellurium Trichloride / Gevci T.O., Kut M.M., **Onysko M.Yu**, Lendel V.G. // VII International Conference CNCH-2015.– Kharkov. – 2015. – P. 30.

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

65. Кут М.М. Гетероциклізація N- та S-алкенільних похідних тіоксотієно(піразоло)піримідинонів арилтелуртрихлоридом / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 53.

66. **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклізація 6-алілокси(аміно)піразолопіримідинонів/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Свалявин Н.І., Лендел В.Г. // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 73.

67. Сливка М.В. Цілеспрямований синтез селено- й телуrowмісних тієнопіримідинів, які проявляють протимікробні властивості / Сливка М.В., Берексззі Д.Ж., Бесага О.М., Пантьо В.В., **Онисько М.Ю.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г. // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 223.

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

69. Кут М.М. Телуроциклізація N- та S-алкенільних похідних ациклічних та гетероциклічних тіосечовин арилтелуртрихлоридами / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // Конференція «Львівські хімічні читання-2017». – Львів. – 2017. – С. У51.

70. Kut M. Tellurocyclization of N-alkenyl thioureas by p-alkoxyphenyltellurium trichloride / Kut M., **Onysko M.**, Lendel V. // IXth International chemistry conference "Kyiv-Toulouse". – Київ. – 2017. – С. 146.

71. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація N- та S-ненасичених похідних 4-оксопіримідин-2-тіону арилтелуртрихлоридами / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С. Д-25.

72. Стебівка Л.В, Взаємодія 4-аліл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами / Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С-92.

73. Повідайчик, М.В. Галогенування та телурогалогенування 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону / Повідайчик М.В., Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. // Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ. – 2018. – С. 90.

74. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація арилтелуртрихлоридами алкенілтіопіримідинонів / Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків. – 2018. – С. 25.

75. Cipriano, S. S. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. /Cipriano, S. S. ; El Chamy Maluf, Sarah ; Kut, M. ; Ferrara, T. F. ; Azevedo, M. F. ; Carmona, Adriana K. ; **Onysko, M.** ; Oliveira Rodrigues Cunha, Rodrigo Luiz/ Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. – Buenos Aires. – 2018. – P. 195.

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

77. Кут М.М. Телуроциклізація s-алкенільних тіоксопіримідинонів/ Кут

М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Збірник наукових праць. 2-5 червня, 2019. – Львів. – С. 373.

78. Kut M.M. Investigation of regioselectivity of electrophilic heterocyclization of alkenyl derivatives of thienopyrimidinone by aryltellurium trichlorides./ Kut M.M., **Onysko M.Yu.**, Lendel V.G. / ICTK-10 (10 th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev). – Toulouse. –2019. – P33.

79 **Онисько М.Ю.** Побудова конденсованих азинів методом електрофільної гетероциклізації/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., М.М. Кут, Філак І.О., Лендел В.Г. / XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії.- Луцьк. -2019.-Д14.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	35
Вступ	36
РОЗДІЛ I. Електрофільна гетероциклізація алкенільних та алкінільних похідних азинів галогенами, халькогентетрагалогенідами та арилтелуртригалогенідами	44
1.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних тіосечовин	45
1.2. Електрофільна циклізація алкенільних(алкінільних) похідних піримідинонів	47
1.2.1. Електрофільна циклізація N- алкенілзаміщених піримідинонів	47
1.2.2. Електрофільна гетероциклізація 2-S-алкенілзаміщених піримідинонів	48
1.2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S-алкінілзаміщених піримідинонів	53
1.3. Електрофільна циклізація ненасичених похідних хіназолону	54
1.3.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних хіназолону	54
1.3.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіназолону	55
1.4. Електрофільна циклізація ненасичених похідних піразолопіримідину	55
1.4.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних піразолопіримідинів	55
1.4.2. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних піразолопіримідинів	58
1.5. Електрофільна циклізація ненасичених похідних тієнопіримідину	58
1.5.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних	

тієнопіримідинів	58
1.5.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних тієнопіримідинів	59
1.5.3. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних тієнопіримідинів	61
1.6.Електрофільна гетероциклізація S,N,O-алкенільних- (алкінільних) хінолінів	63
1.6.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіноліну	63
1.6.2. Електрофільна циклізація O-алкенільних похідних хіноліну	66
1.6.3. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних хіноліну	67
1.6.4. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних хіноліну	67
1.6.5. Електрофільна циклізація 8-тіо(оксо,аміно)алкенільних похідних хіноліну	73
1.7.Електрофільна гетероциклізація алкені(алкініл)функціоналізованих піридопіримідинів	75
1.8. Електрофільна циклізація ненасичених сполук ациклічного та гетероциклічного ряду з тетрагалогенідами селену та телуру	81
1.9. Арилтелуртригалогеніди як електрофільні реагенти	86
1.9.1. Синтез арилтелурометилфуранів	86
1.9.2. Синтез арилтелурометилпіранів	90
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	93
2.1. Галогеноциклізація S(N,O,Se)-алкенільних(алкінільних) діазинів та азинів	94
2.1.1. Галогеноциклізація S(N,O)-алкенільних(алкінільних) піразолопіримідинів	94
2.1.1.1. Синтез 4-оксо(іміно)-піразоло[3,4-d]піримідин тіонів та їх алкенільних похідних	95
2.1.1.2. Електрофільна гетероциклізація термінально незаміщених алільних тіоестерів піразоло[3,4-d]піримідину під дією галогенів	100

2.1.1.3. Синтез та 6-оксо(аміно)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів та їх алкенільних похідних	106
2.1.1.4. Електрофільна галогенгетероциклізація 6-алілокси(аміно)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів	109
2.1.1.5. Електрофільна галогенгетероциклізація 6-цинамілтію(кротонілокси)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів	114
2.1.1.6. Синтез та електрофільна галогенгетероциклізація галогеноциклізація 5-алкенілтіюпіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів	119
2.1.1.7. Дослідження особливостей будови 5-арилпіразоло-тіазолопіримідиній та 5-арилпіразолопіримідотіазиній тригалогенідів	125
2.1.1.8. Електрофільна галогеногетероциклізація 5-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону	140
2.1.1.9. Електрофільна галогенгетероциклізація 7-аліл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону	145
2.1.1.10. Електрофільна гетероциклізація похідних 6-пропаргілтіюпіразоло[3,4-d]піримідину під дією галогенів	148
2.1.2. Електрофільна галогенгетероциклізація 2-S(Se,O)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	152
2.1.2.1. Синтез 2-S(Se,O)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	152
2.1.2.2. Електрофільна галогенгетероциклізація термінальних 2-S(Se,O)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегідів	156
2.1.2.3. Електрофільна галогенгетероциклізація інтернальних 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	165
2.1.2.4. Електрофільна галогенгетероциклізація 2-S(Se,O)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду	170
2.1.3. Електрофільна галогеноциклізація 3-металіл-2-меркапто-7-трифторометилхіназолін-4-ону	172

2.2. Електрофільна гетероциклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів і діазинів тетрагалогенідами	
селену та телуру	174
2.2.1. Електрофільна гетероциклізація S-алкенільних піразолопіримідинів тетрабромідом селену	174
2.2.2 Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів селену і телуру	179
2.2.3. Електрофільна халькогенгалогенгетероциклізація N-алкенільних(алкінільних) похідних хіназоліну та тієнопіримідину	186
2.3. Електрофільна гетероциклізація N(S,Se)-алкеніл(алкініл) функціоналізованих азинів <i>n</i> -алкоксифенілтелуртригалогенідами	191
2.3.1. Електрофільна гетероциклізація N-алкенільних похідних діазинів під дією арилтелуртригалогенідів	191
2.3.1.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних тіосечовин <i>n</i> -алкоксифенілтелуртрихлоридами	191
2.3.1.2. Електрофільна гетероциклізація <i>p</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом N-аліл-2-тіоксопіримідин-4-ону	199
2.3.1.3. Електрофільна циклізація N-алкенільних конденсованих похідних 2-тіоксопіримідинону <i>n</i> -алкоксифенілтелуртрихлоридами	203
2.3.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних) похідних азинів <i>n</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом	217
2.3.2.1 Електрофільна гетероциклізація алкенільних тіоестерів хіназолону <i>n</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом	217
2.3.2.2. Електрофільна гетероциклізація алкенільних тіоестерів тієнопіримідинону <i>n</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом	220
2.3.2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних 1,3Н-піримідинонів <i>p</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом	227

2.3.2.4. Електрофільна гетероциклізація 2-S-пропаргільних похідних піримідин-4-ону та тієно[2,3-d]піримідин-4-ону	
<i>n</i> -метоксифенілтелуртрихлоридом	229
2.3.3. Електрофільна гетероциклізація 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону	
<i>n</i> -алкоксифенілтелуртрихлоридами	232
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІАДЕРНИХ АЗИНІВ	234
3.1. Біологічна активність синтезованих трициклічних гетероциклів на основі піразолопіримідину	234
3.2. Біологічні властивості телуровмісних тіазоло(селеназоло)хіноліній галогенідів	237
3.3. Біологічні властивості телуровмісних тіазолотієнопіримідиній галогенідів та комплексів	240
3.4. Дослідження протигрибкової активності арилтелуровмісних тіазоліотієнопіримідинонів	242
3.5. Дослідження протималарійної активності телуровмісних тіазолінопіримідинонів	243
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	247
4.1. Синтез 4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідин тіонів	247
4.1.1. Синтез заміщених тіосечовин	247
4.1.2. Синтез 4-оксо-піразоло[3,4-d]піримідинтіонів	248
4.1.3. Синтез 4-іміно-піразоло[3,4-d]піримідинтіонів	250
4.2. Алкілування 4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів ненасиченими галогенопохідними	251
4.3. Синтез 4,5,7,8-тетрагідро-1 <i>H</i> -піразоло[4,3- <i>e</i>][1,3]-тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідиній тригалогенідів	257
4.4. Синтез 8-бромометил-4-гідрокси-8-метил-5-феніл-7,8-дигідро-2 <i>H</i> -піразоло[4,3- <i>e</i>][1,3]тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідиній диброміду	262
4.5. Синтез та гетероциклізація 6-алкенілокси(аміно)-	

піразоло[3,4-d]піримідинонів	263
4.5.1. Синтез етил5-(фенілкарбамоїл)амінопіразол-4-карбоксилатів	263
4.5.2. Синтез 5-феніл-1,7-дигідропіразоло[3,4-d]піримідин-4,6-дионів	264
4.5.3. Синтез суміші 6-алілоксипіразоло[3,4-d]піримідин-4-онів та 7-аліл-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-дионів	264
4.5.4. Синтез 6-алілокси-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів	266
4.5.5. Синтез 6-аліламінопіразоло[3,4-d]піримідин-4-онів	267
4.5.6. Галогеноциклізація 6-алілоксипіразоло[3,4-d]піримідинонів	267
4.5.7. Галогеноциклізація 6-аліламінопіразоло[3,4-d]піримідинонів	268
4.5.8. Дегідрогалогенування 8-галогенометил-4-оксо-5-феніл-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідргалогенідів	270
4.6. Синтез 4-оксо-9-феніл-2,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло-[4',3':5,6]піримідо[2,1-б][1,3]тіазиній тригалогенідів	271
4.7. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]-піримідин-7-онів	278
4.7.1. Синтез 5-тіоксопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів	278
4.7.2. Синтез 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів	279
4.7.3. Синтез 5-фенілпіразоло[3,4-е][1,3]-тіазоло[3,2-а]піримідиній тригалогенідів	280
4.7.4. Синтез 8-галогено-1-метил-4-оксо-5,9-дифенілпіразоло-[3',4':5,6]піримідо[2,1-б][1,3]тіазиній тригалогенідів	282
4.8. Синтез піразоло[3,4-d][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідинів	283
4.8.1. Одержання 2-галогенометил-5-етилтіо[1,3]оксазоло[3,2-с]-піразоло[4,3-е]піримідиній тригалогенідів	285
4.9. Галогеноциклізація 7-алілпіразолопіримідинів	286
4.10. Галоциклізація пропаргілтіопіразоло[3,4-d]піримідину	288
4.10.1. Синтез (Z)-8-галогенометилен-4-іміно-1-метил-5-феніл-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній тригалогенідів	288
4.10.2. Галогеноциклізація пропаргільних тіоестерів	

4-оксо-5-фенілтієнопіримідинів	289
4.11. Синтез та галогеноциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	291
4.11.1. Синтез 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	291
4.11.2. Синтез [1,3]тіазоло[3,2-а]хіноліній тригалогенідів	295
4.11.3. Синтез [1,3]оксазоло [3,2-а]хіноліній трибромідів	298
4.11.4. Синтез [1,3]оксазоло [3,2-а]хіноліній трийодидів	299
4.11.5. Синтез [1,3]тіазоло[3,2-а]хіноліній та [1,3]тіазино[3,2а]хіноліній тригалогенідів	299
4.11.6. Синтез 1-бромометиліден[1,3]оксазоло-[3,2-а]хіноліній трибромідів	303
4.11.7. Синтез 1-йодометиліден[1,3]оксазоло[3,2-а]хіноліній трийодидів	304
4.12. Синтез гідротригалогенідів 2-(галогенометил)-2-метил-8-(трифторметил)-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-б]хіназолін-5-она	304
4.13. Взаємодія алільних тіотерів піразолопіримідину з тетрабромідом селену	306
4.14. Одержання халькогеновмісних хіноліній бромідів і хлоридів	310
4.15. Халькогенгетероциклізація 3-алкеніл-2-тіоксохіназолонів	313
4.15.1. Одержання 3-алкеніл-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-онів	313
4.15.2. Синтез гідрогалогенідів 2-[(тригалогенселено)метил]-8-(фторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-б]хіназолін-5-она	313
4.15.3. Синтез гідрогалогенідів 2-[(тригалогентеллуру)метил]-8-(фторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-б]хіназолін-5-она	314
4.15.4. Синтез гідрохлоридів трихлоротелуруметил-5Н-[1,3]-тіазоло[2,3-б]хіназолін-5-онів	315
4.15.5. Синтез тригалогенотелуруметил-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-б]-хіназолін-5-онів	316

4.16. Халькогеноциклізація алкенільних тієно[2,3- d]піримідин-5-онів	317
4.16.1. Синтез 6,7-диалкіл-2-тригалогенотелурилметил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[2,3- d]піримідин-5-он гідроген хлоридів	317
4.16.2. Синтез комплексів телуртетрагалогенідів із 3-аліл-2-етилтіотієно[2,3-d]піримідин-4- онами	318
4.17. Синтез та електрофільна циклізація N-алкенільних тіосечовин	319
4.17.1. Загальна методика одержання N-алкенільних тіосечовин	319
4.17.2. Синтез телурофункціоналізованих тіосечовин та тіазолів	320
4.18. Синтез та гетероциклізація 3-аліл-2-тіоксопіримідин-4-ону арилтелуртрихлоридами	323
4.19. Синтез 4-алкоксифенілтелуromетил[1,3]тіазоло[2,3-b]хіназолонів	323
4.20. Синтез та гетероциклізація N-алкенільних похідних тієнопіримідинону	326
4.20.1. Синтез N-алкенільних тієнопіримідинів	326
4.20.2. Синтез гідрогалогенідів п-алкоксифенілтелуromетил[1,3]-тіазоло[3,2-а]тієно[2,3-d]піримідинонів	327
4.20.3. Синтез n-алкоксифенілтелуromетил[1,3]тіазоло[3,2-а]-тієно[2,3-d]піримідинонів	331
4.20.4. Синтез 2-(n-алкоксифенілтелуromетил)[1,3]тіазоло[3,2-а]-тієно[2,3-d]піримідинонів	332
4.20.5 Синтез 3-алкенілтієнопіримідин-2,4-диону та комплексів з п-метоксифенілтелуртрихлоридом	334
4.20.5.1. Синтез N-алкенільних тієно[2,3-d]піримідин-2,4-дионів	334
4.20.5.2. Комплекси п-метоксифенілтелуртрихлориду з дионами	334
4.21. Синтез та гетероциклізація N-алкенільних піразолопіримідинонів	335
4.21.1. Синтез 5-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідинонів	335
4.21.2. Синтез 7-дихлоро(п-метоксифеніл)телуromетилпіразоло-[3,4-d][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідинонів	336
4.22. Синтез та електрофільна циклізація алкенільних тіоетерів	

хіназолону	337
4.22.1. Синтез алкенільних тіоетерів хіназолону	337
4.22.2. Синтез дихлоро(4-метоксифеніл)телуromетил}- [1,3]тіазоло- [3,2-а]хіназоліній хлоридів	338
4.23. Синтез та гетероциклізація алкенільних тіоетерів тієнопіримідинону	339
4.23.1. Синтез алкенільних тіоетерів тієнопіримідинону	339
4.23.2. Синтез арилтелуromетил-4-оксо-5-феніл[1,3]тіазоло[3,2-а]- тієно[3,2-е]піримідиній хлоридів	340
4.23.3. Синтез та електрофільна циклізація S(Se)-алкеніл-1,3Н- тієнопіримідинонів	341
4.23.4. Синтез арилтелуromетил-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[2,3-d]- піримідин-5-онів	342
4.24. Синтез та електрофільна циклізація S-алкеніл-1,3Н- 2-тіоксопіримідин-4-онів	342
4.24.1. Синтез алкенільних тіо(селено)етерів тіоксопіримідин-4-онів	342
4.24.2. Синтез 3-дихлоро(4-метоксифеніл)- телуromетил[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-а]піримідинонів	343
4.25. Синтез та електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних піримідинону	344
4.25.1. Синтез 2-пропаргілтіопіримідинонів	344
4.25.2. Синтез 3-дихлоро(4-алкоксифеніл)телуromетиліден[1,3]- тіазоло[3,2-а]піримідинонів	344
4.26. Синтез та гетероциклізація 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону п- алкоксифенілтелуртрихлоридами	345
ВИСНОВКИ	347
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	350
ДОДАТОК А	403
ДОДАТОК Б	414

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Hal	Галоген
ДМСО (DMSO)	Диметилсульфоксид
ДМФА (DMF)	Диметилформамід
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
Ттопл	Температура топлення
Ткип	Температура кипіння
R	Радикал
Me	Метил
Et	Етил
Bu	н-Бутил
Ac	Ацетил
TMS	Тетраметилсилан
м.ч.	Мільйонні частки
δ	Хімічний зсув
c	Синглет
d	Дублет
t	Триплет
m	Мультиплет
Спектр ЯМР ^1H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H
Спектр ЯМР ^{13}C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ВСТУП

Актуальність роботи. Серед великої кількості нітрогеновмісних гетероциклічних сполук одними з найбільш важливих у біологічному відношенні є моноциклічні та конденсовані азини, похідні яких є природними сполуками та приймають участь у багатьох біологічних процесах. Аелювання додаткового нітрогеновмісного циклу до азинів може розширити межі використання функціоналізованих поліядерних гетероциклічних систем. Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) з використанням різних галогеновмісних електрофільних агентів є зручним та ефективним методом аелювання азольних та азинових циклів. Метод ЕВЦ є простий у виконанні, а використання в якості електрофільних реагентів галогенів, халькогентетрагалогенідів, арилтелуртригалогенідів відкриває шлях до синтезу нових біоперспективних галоген- та халькогенфункціоналізованих поліядерних азинів.

Теоретично та практично важливими аспектами реакцій ЕВЦ алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів під дією галогеновмісних електрофільних агентів є з'ясування регіо- та стереоселективності процесу, визначення впливу структурних особливостей субстрату та реагенту, полярності розчинника та умов проведення реакції, що дасть змогу зрозуміти природу досліджуваних процесів, сформулювати і обґрунтувати механізми ЕВЦ.

В силу цього, використання ЕВЦ для аелювання гетероциклу є важливим для синтезу та функціоналізації конденсованих гетероциклічних систем на основі азинів, а дослідження її є актуальним та має як теоретичне, так і практичне значення.

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

Дослідження проводилось у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» у межах держбюджетних тем: ДБ-523 «Вивчення реакцій електрофільної

гетероциклізації похідних аліл(пропаргіл-)тієно[2,3-*d*]піримідину і 1,2,4-триазолу» (ДР-0103U001698) у 2003-2005 рр., ДБ-635 «Дослідження методів одержання, вивчення властивостей конденсованих та функціональних похідних тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-триазолу та хіноліну» (ДР-0105U009100) у 2006-2008 рр., ДБ-734П «Дослідження синтетичного дизайну та вивчення властивостей конденсованих похідних (піразоло-)тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-триазолу та хіноліну» (ДР-0109U000899) у 2009-2010 рр., ДБ-782П «Синтез і дослідження фізичних, хімічних, біологічних властивостей тієно[2,3-*d*]піримідинів, піразоло[3,4-*d*]піримідинів, 1,2,4-триазолу, хінолінів та їх анельованих похідних» (ДР-0111U01660) у 2011-2012 рр., ДБ 826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) у 2013-2014 рр., ДБ 865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) 2016-2017рр.

Мета та завдання досліджень. Метою роботи є з'ясування закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів під дією галогенів, халькогентетрагалогенідів та арилтелуртригалогенідів, розробка зручних методів конструювання азо(азино)анельованих азинів та дослідження їхніх хімічних та біологічних властивостей.

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

1) дослідити перебіг реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-аліл-(металіл-, кротоніл-, цинаміл-, диметилаліл-, пропаргіл-) тіо(оксо, аміно, селено)азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, тієно[2,3-*d*]піримідинів, хінолінів) під дією таких електрофільних реагентів як галогенів (бром, йод та хлор), тетрагалогенідів селену і телуру та арилтелуртригалогенідів;

2) з'ясувати закономірності регіохімії анелювання нового циклу в залежності від природи субстрату (виду азини, положення та кратності зв'язку ненасиченого замісника, поляризації алкенільного фрагменту, стеричного фактора), природи галогенвмісного електрофільного реагента, полярності розчинника, умов проведення реакції;

3) розробити препаративні методи одержання нових поліядерних систем на основі азинів;

4) дослідити хімічні, біологічні та фізичні властивості галоген- та халькогеновмісних конденсованих азинів.

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

Предмет дослідження: S(O,N,Se)-алкенільні(алкінільні) похідні азинів та їх азоло(азино)анельовані похідні.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлена регіонаправленість реакції електрофільної гетероциклізації S(O,N,Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-еніл-, кротоніл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, тієно[2,3-*d*]піримідинів, хінолінів) під дією галогенів, тетрагалогенідів селену і телуру, арилтелуртригалогенідів та з'ясовано вплив реакційних умов і структурних факторів на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія галогенів з S(O,N,Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-еніл-, кротоніл-, цинаміл-)азинів (піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, хінолінів, хіназолінів) проходить з анелюванням тіа(окса, аза, селена)золінового чи тіа(окса, селена)зинового циклів, залежно від природи замісника біля термінального атома карбону, положення алкенільного замісника в гетероциклі.

Встановлена стереоспецифічність галогеногетероциклізації S(O,Se)-пропаргілазинів (піразоло[3,4-*d*]піримідинів, хінолінів), що визначається замісниками в азині. Так, галогенциклізації 4-іміно-1-метил-2-пропаргілтію піразоло[3,4-*d*]піримідину або 2-пропаргілтію(селено)хінолін-3-карбальдегіду приводять до відповідних 1-галогенометиліден похідних *Z*- чи *E*-конфігурації.

Виявлена в трициклічних тіазолінопіразоло[3,4-*d*]піримідиній тригалогенідах анізохронність сигналів ЯМР *орто*- та *мета*-протонів та карбонів N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням фенільного ядра внаслідок впливу тригалогенідного аніону.

Показано, що циклізація алілтіозаміщених піразоло[3,4-*d*]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та природи алкенільного фрагменту.

Встановлено, що регіоспрямованість реакції алкенільних тіоетерів та селеноетерів хінолін-3-карбальдегіду з селен тетрабромідом залежить від виду замісника біля термінального атома карбону алкенільного фрагменту. Алільний та диметилалільний халькогеноетери циклізуються регіоселективно з утворенням поліядерних тіаселеназино- чи селеназолохінолінових ангулярних систем, натомість циклізація цинамільного тіоетеру є менш селективною і приводить до суміші регіоізомерів.

Виявлено, що телуроіндукована циклізація алілійних(пропаргільних) тіоетерів та селеноетерів хінолін-3-карбальдегіду телур тетрагалогенідами

проходить регіо- і стерео-селективно з утворенням *E*-ізомеру тiazоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано, що електрофільна циклізація *N*-алкенільних похідних 2-тіоксодіазинонів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами відбувається регіоселективно з анілюванням тiazолінового циклу до піримідинової системи, а співвідношення реагентів не впливає на природу продуктів циклізації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції телуроіндукованої циклізації 2-*S*(*Se*)-алкенільних похідних піримідин-4-ону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами залежить від наявності замісника в положенні 3 піримідину. *N*-1,3-Незаміщені похідні 2-*S*(*Se*)-алкенільованих піримідинонів циклізуються *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням поліядерних тiazоліно(селеназоліно)піримідинових лінійних систем. Введення в положення 3 піримідину фенільного замісника змінює напрямок гетероциклізації і приводить до тiazолінопіримідинів ангулярної будови. Взаємодія *S*(*Se*)-алкенільних похідних піримідин-4-ону з *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до утворення молекулярних комплексів продуктів циклізації – тiazолінопіримідинів, з вихідним *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом.

Показано, що стереоселективність арилтелуроохлорювання 2-пропаргітіопіримідинонів залежить від структури субстрату та регіоспрямованості гетероциклізації. Циклізація 2-пропаргітіопіримідин-4-ону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами приводить до відповідних *Z*-алкенільних похідних, натомість телуроциклізація 2-пропаргітіо-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону відбувається нестереоселективно і приводить до суміші геометричних ізомерів.

З'ясовано вплив природи галогену в галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для

галогенгетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється в порівнянні з бромом та йодом. Відмінність природи галогену в халькогенгалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації..

Досліджено деякі хімічні, біологічні та фізичні властивості синтезованих селеновмісних і телуровмісних сполук. Виявлена висока бактерицидна, протигрибкова та протималярійна активність халькогеновмісних азоло(азино)азинів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено зручні методи синтезу нових азоло(азино)анельованих похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, тієно[2,3-*d*]піримідинів, хінолінів) ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами, халькогентетрагалогенідами та арилтелуртригалогенідами.

Проведено біологічний скрінінг отриманих сполук і експериментально встановлено, що низка галогено- та телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну, протигрибкову та протималярійну активність.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження. Визначення наукового напрямку дисертаційної роботи, вибір об'єктів дослідження, генерування ідей, постановка експериментальних завдань та узагальнення експериментальних результатів виконані автором самостійно. Експериментальні дослідження, інтерпретація експериментальних даних, написання наукових праць, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконані автором особисто або за його безпосередньої участі у співпраці з іншими дослідниками. Особливу подяку за участь в обговоренні результатів роботи автор висловлює д.х.н., проф. В.Г. Ленделу.

Частину експериментальних досліджень здобувач виконав у співпраці із к.х.н. Свалявином О.В. (ЕВЦ ненасичених похідних піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів); к.х.н. Кутом М.М. (ЕВЦ ненасичених похідних піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-d]-піримідинів, тієно[2,3-d]піримідинів під дією арилтелуртригалогенідів); к.х.н. Філаком І.О. (ЕВЦ ненасичених похідних хінолінів); проф. О.В.Туровим та старшим науковим співробітником Суйковим С.Ю. (аналіз даних 2D ЯМР-спектроскопії); старшими науковими співробітниками В.М. Баумером та Ю.Г. Власенком (рентгеноструктурні дослідження); ненасичених похідних проф. Коваль Г.М. та к.б.н., доц. В.В. Пантьо (експериментальне визначення бактерицидних властивостей синтезованих сполук); доцентом Родріго Кунья (Бразилія) (експериментальне визначення протималярійної активності та фотофізичних властивостей).

Апробація результатів дисертації.

Основні результати роботи доповідались на міжнародних конференціях Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH (Харків, 2003, 2006, 2015 pp.); на всеукраїнських наукових конференціях «Львівські хімічні читання» (Львів, 2013, 2015, 2019 p.); на всеукраїнських конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Київ, 2014, 2018; Харків, 2018); на Українських конференціях з органічної хімії (Чернігів, 2007; Ужгород, 2010; Чернівці, 2013; Полтава, 2016; Луцьк, 2019); на всеукраїнській конференції «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті» (Тернопіль, 2015 p.); на IX та X міжнародних конференціях ІСКТ (Київ, 2017, Тулуза, 2019), «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» (Санкт-Петербург, 2011), на Українських конференціях «Домбровські хімічні читання» (Львів, 2010; Яремче, 2017), на IV Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress (Буенос-Айрес, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 40 наукових робіт, у тому числі 11 наукових статей у міжнародних фахових журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз (Scopus), 28 наукових статей у фахових журналах України, 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 38 тез доповідей українських та міжнародних конференцій:.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (401 найменування). У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених похідних азинів. Результати власних досліджень автора викладені у другому розділі, який присвячений вивченню реакцій S(Se,O,N)-алкенільних та алкінільних похідних азинів під дією галогенів, халькогенгалогенідів та арилтелуртригалогенідів. У третьому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук. Четвертий розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих речовин. Загальний обсяг дисертації складає 417 сторінок.

РОЗДІЛ І. ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ АЛКЕНІЛЬНИХ ТА АЛКІНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ АЗИНІВ ГАЛОГЕНАМИ, ХАЛЬКОГЕНТЕТРАГАЛОГЕНІДАМИ ТА АРИЛТЕЛУРТРИГАЛОГЕНІДАМИ

(літературний огляд)

Електрофільна гетероциклізація є одним з найпотужніших методів синтезу моно- та поліядерних гетероциклічних систем. Достатньо велика кількість публікацій за останні десятиліття вказує на перспективність досліджень в цьому напрямку [1-46]. Реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) можуть проходити стерео-, хемо- та регіоселективно, що визначає їх важливу роль в цілеспрямованому синтезі. Найбільш поширеними електрофільними реагентами в реакціях гетероциклізації є протонні кислоти та галогени. Наразі як електрофільні реагенти використовуються галогеновмісні халькогени, а саме є багато реакцій з використанням як електрофільних агентів халькогендигалогенідів і тетрагалогенідів, арилсульфурилхлоридів, арилтелуртригалогенідів. Халькогеновмісні продукти циклізації знаходять практичне використання в якості фунгіцидів та інсектицидів, а також як фармацевтичні препарати. Так, відомо, що селено- та телуровмісні сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності, а саме антипаразитарну активність [47-50], протипухлинну активність [51-60], антиоксидантну активність [61-65], також можуть бути використані в якості імуномодуляторів [66-68], а також у фармакології [69-72] та нейропатії [73-74]. Стримуючим фактором їх використання в практиці є недостатньо розроблені препаративні методи одержання цих сполук, що пояснюється гідрофобністю електрофільних сполук телуру та нестійкістю продуктів їх взаємодії з ненасиченими субстратами.

Літературний огляд присвячено аналізу наукових праць останніх десятиліть, що стосуються реакцій електрофільної гетероциклізації

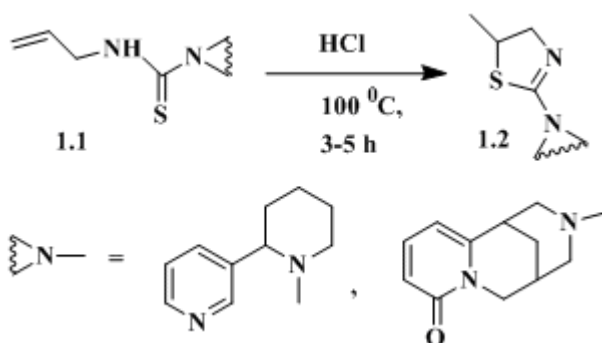
екзоненасичених похідних азинів та діазинів під дією різних галогеновмісних електрофільних реагентів.

1.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних тіосечовин

Хоча ненасичені тіосечовини і не відносяться до азинів, однак вони можуть служити прототипами алкенілфункціоналізованих гетероциклічних сполук з додатковими внутрішньомолекулярними нуклеофільним центрами – атомами нітрогену та сульфуру.

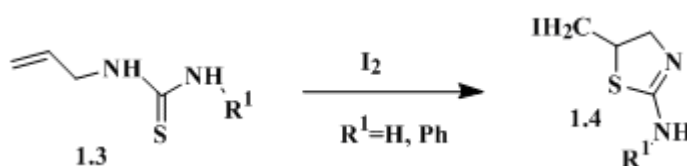
Похідні тiazолу **1.2** можна отримати взаємодією гетерилзаміщених алільних тіосечовин **1.1** з хлоридною кислотою. [75].

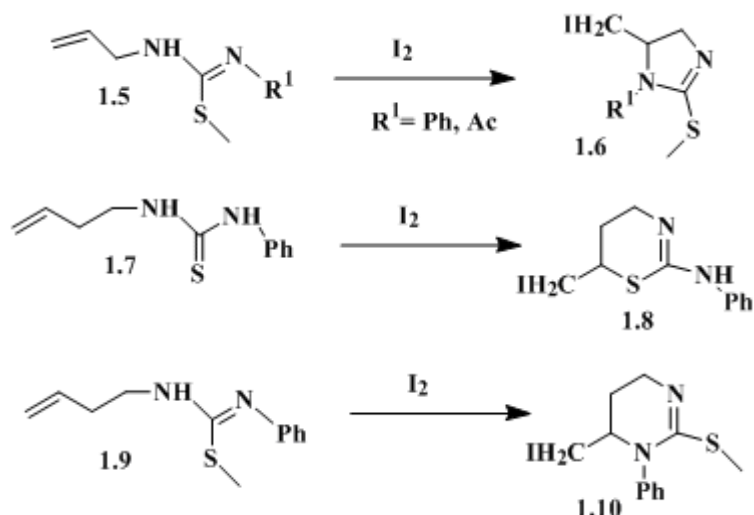
Схема 1.1



Йодування N-алкенільних тіосечовин **1.3**, **1.5**, **1.7**, **1.9** відбувається із залученням кратного зв'язку ненасиченого фрагменту та нуклеофільних центрів – атомів Сульфуру або Нітрогену з анелюванням п'яти- або шестичленних циклів [76]. Тіазол **1.4** можна отримати йодуванням N-алільних тіосечовин. Взаємодія S-метил N-аліл тіосечовини **1.5** з йодом приводить до утворення функціонально заміщеного імідазольного циклу **1.6**. Йодування бутенільних тіосечовин **1.7**, **1.9** приводить до утворення похідних тiazину або піримідину в залежності від природи нуклеофільного центру, який бере участь в циклізації.

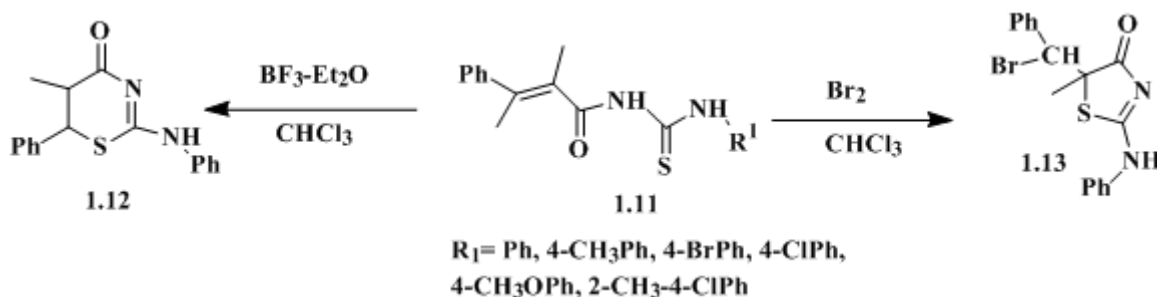
Схема 1.2





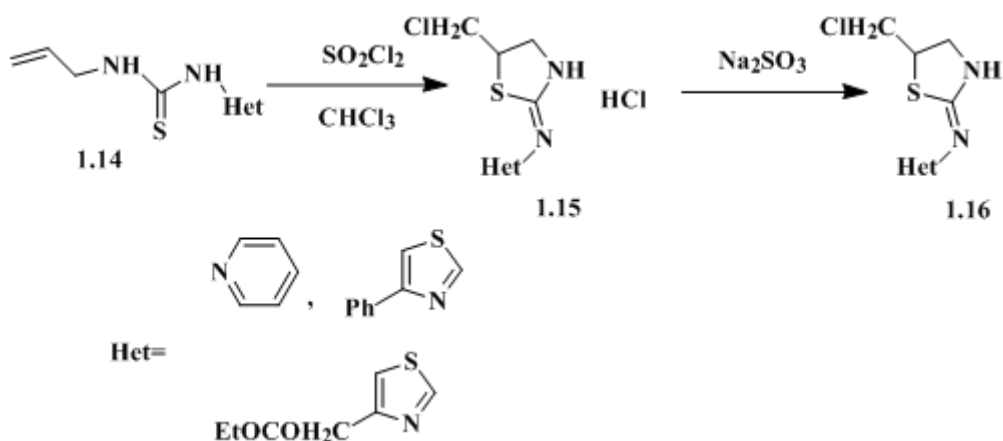
Тіазолон **1.13** можна отримати циклізацією вихідної тіосечовини **1.11** бромом в середовищі хлороформу. Використання ж комплексного електрофілу трифториду бору-діетиловий етер приводить до анелювання шестичленного циклу в аналогічних умовах [77].

Схема 1.3



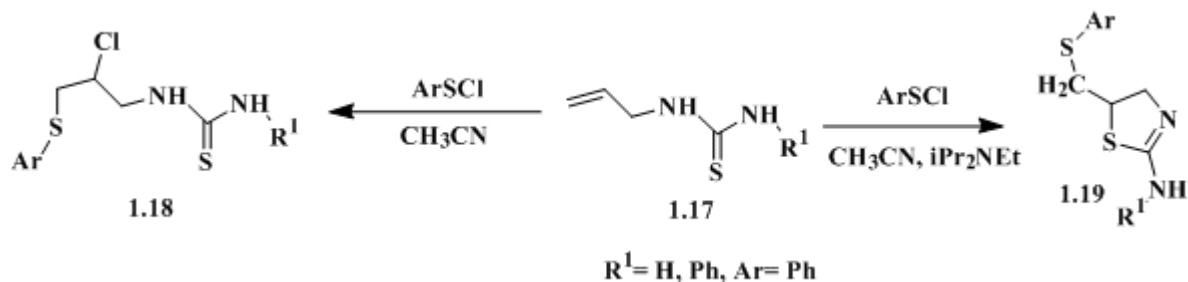
Сульфенілхлориди в реакції з алільними тіосечовинами **1.14** в середовищі хлороформу утворюють гідрохлориди тіазоліну **1.15** [78]. Вільні основи **1.16** можна одержати обробкою гідрохлоридів сульфітом натрію в середовищі ДМСО.

Схема 1.4



N-алільні тіосечовини **1.17** реагують з арилсульфенілхлоридами в утворення як продуктів приєднання так і циклізації. Дія арилсульфенілхлоридів на тіосечовини **1.17** в середовищі ацетонітрилу приводить до продуктів приєднання **1.18**, натомість додавання діізопропілетил аміну до реакційного середовища змінює напрямок реакції і приводить до екзофункціоналізованого тіазоліну **1.19** [79].

Схема 1.5



З наведених літературних даних слідує, що алкенільні тіосечовини є перспективні найпростіші об'єкти для визначення закономірностей проходження реакцій електрофільної гетероциклізації, особливо при використанні халькогеновмісних електрофільних реагентів.

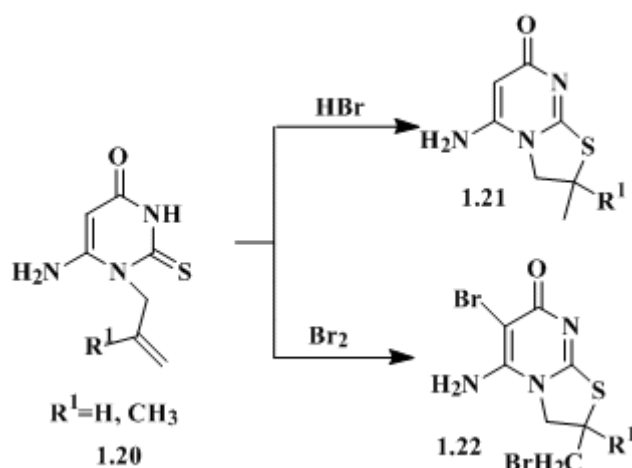
1.2. Електрофільна циклізація алкенільних(алкінільних) похідних піримідинонів

1.2.1. Електрофільна циклізація N- алкенілзаміщених піримідинонів

Електрофільна циклізація ненасичених тіоурацилів утворюються тіазоло або тіазино піримідини, які володіють широким спектром біологічної активності [80-84].

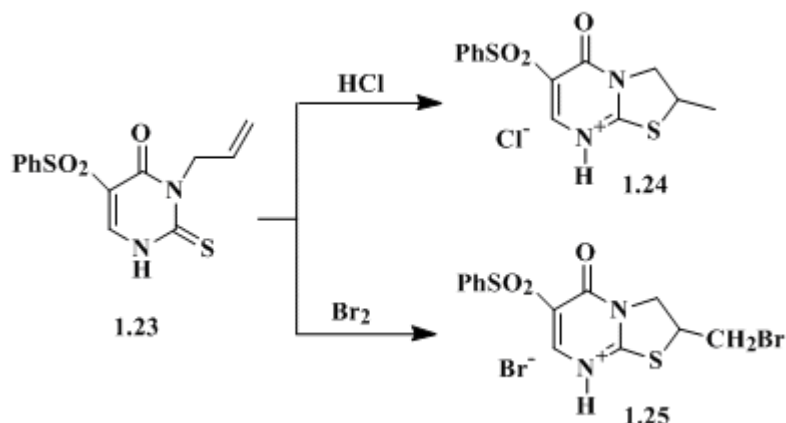
Дія бром у або гідроген бром іду на алкенільні тіоурацили **1.20** приводить до ателювання тіазолінового циклу з утворенням тіазолінопіримідинів **1.21** та **1.22** [85]. Слід відмітити, що при бром уванні відбувається також електрофільне заміщення в піримідинове ядро.

Схема 1.6



Циклізація алільного тіоурацилу **1.23** хлоридною кислотою утворенням тіазолопіримідину **1.24** солеподібної будови. Аналогічним чином відбувається і бромовання вищезгаданого N-алільного піримідинону **1.23** з утворенням броміду **1.25** [86].

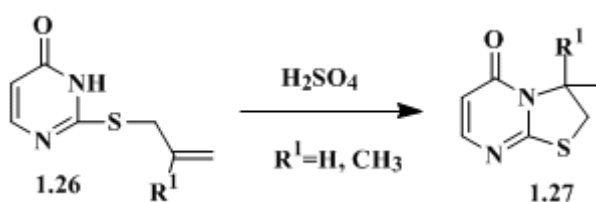
Схема 1.7



1.2.2. Електрофільна гетероциклізація 2-S-алкенілзаміщених піримідинонів

При циклізації S-алкенільних N-1,3-незаміщених похідних піримідинону можливе анелювання додаткового циклу із залученням атомів Нітрогену в першому або третьому положеннях піримідину. В роботах [87-88] доведено, що протон-індукована циклізація S-алільного(металільного) тіоетеру 2-тіоурацилу **1.26** сульфатною кислотою відбувається із залученням N(3) атома піримідинового циклу **1.27**.

Схема 1.8



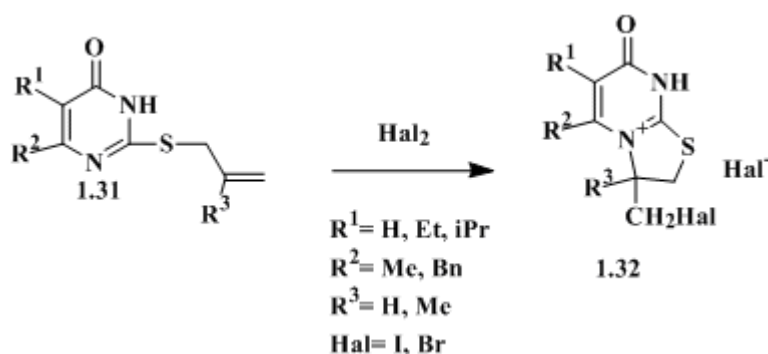
Металільний тіоетер **1.28** циклізується бромідною та сульфатною кислотою з утворенням тіазолопіримідинів **1.30** та **1.29** відповідно. Основу можна отримати обробкою натрій ацетатом або карбонатом відповідних бромідів та гідросульфатів у воді [89].

Схема 1.9



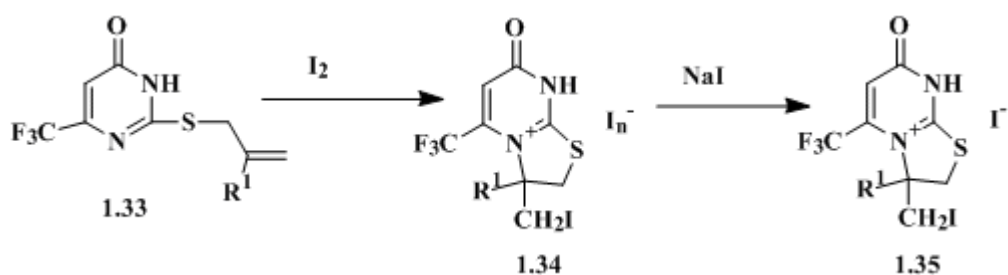
Галогенування алкенільних тіоетерів піримініонів **1.31** відбувається із залушенням N(1) атома піримідину з утворенням галогенідів **1.32** [90-94].

Схема 1.10



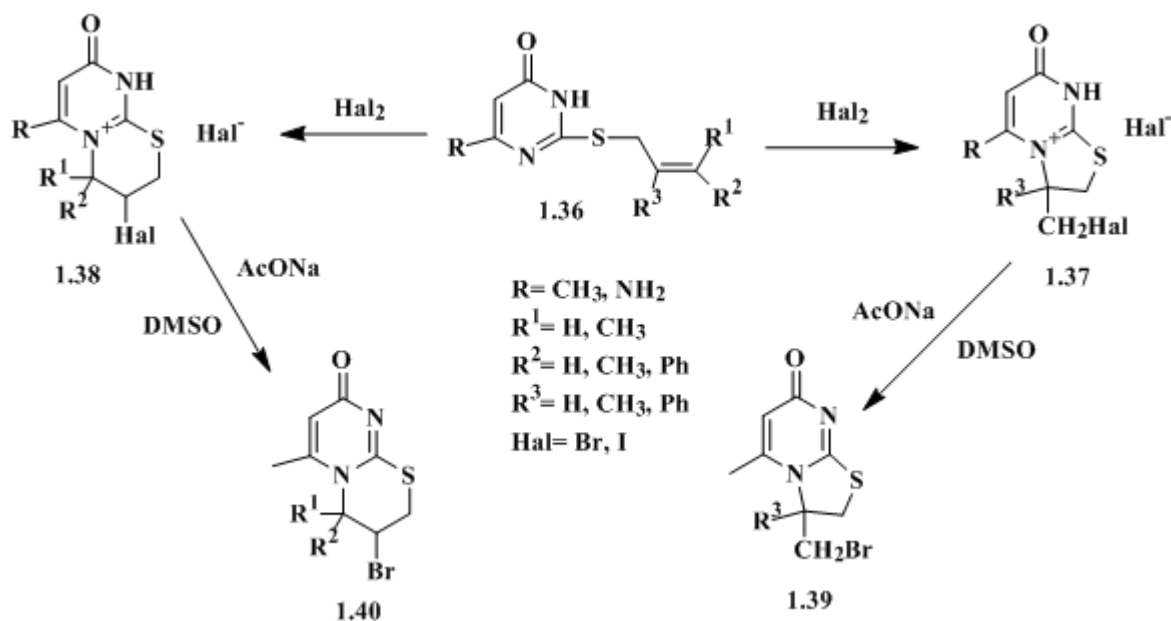
S-Алкенільні тіоетери **1.33** циклізуються надлишком йоду до відповідних полійодидів **1.34**. Монойоди **1.35** можна отримати обробкою тіазолопіримідинів **1.34** йодидом натрію в ацетоні [95].

Схема 1.11



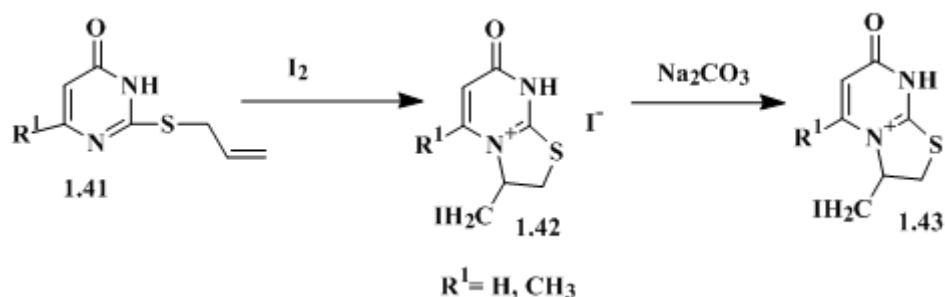
Галогенування S-алільних(металільних) похідних тіоурацилу **1.36** відбувається з анелюванням п'ятичленного тіазолінового циклу **1.37** [90, 91], а при галогенуванні S-цинамільних(бутенільних) похідних тіоурацилу— анелювання шестичленного тіазинового циклу **1.38** [96]. Вільні основи **1.39** та **1.40** отримують дією ацетату натрію на відповідні галогеніди.

Схема 1.12



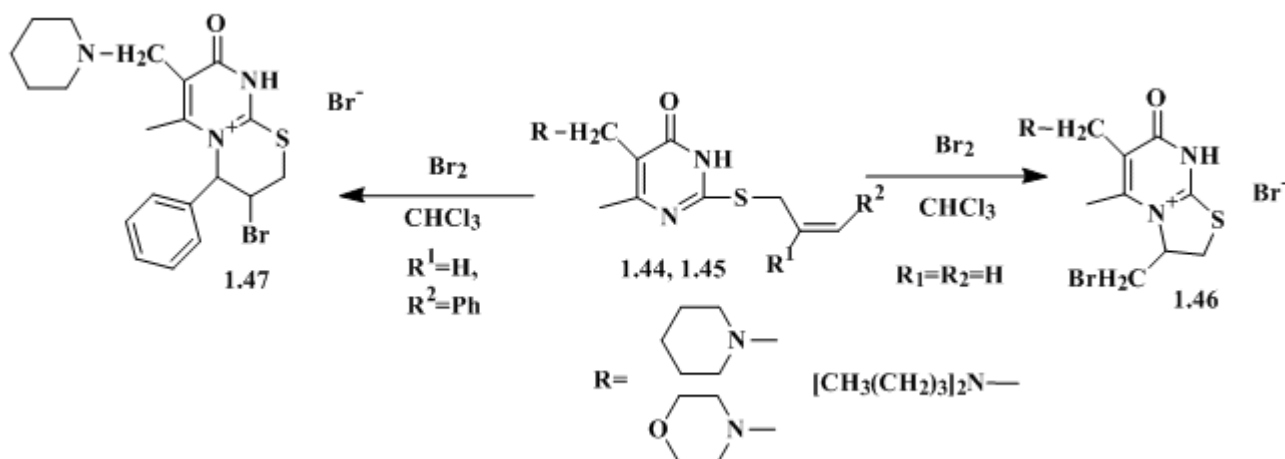
Еквімолярна дія йоду на алільні тіоетери приводить до утворення йодиду **1.42** [97], який при обробці натрій карбонатом дейодується з утворенням вільної основи **1.43**.

Схема 1.13



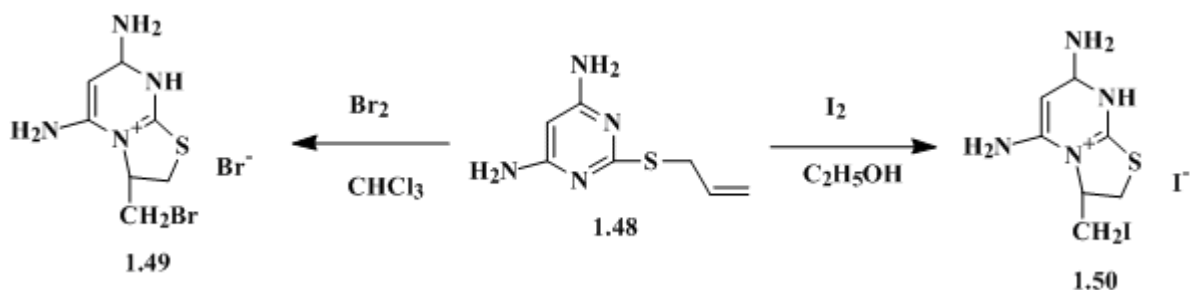
В роботі [98] показано, що алільний тіоетер **1.44**, під дією бром у середовищі хлороформу зазнає циклізації з анелюванням тiazолінового циклу до піримідину **1.46**. На відміну від нього цинамільний тіоетер **1.45** бромуються з анелюванням тiazинового циклу з утворенням солі **1.47**.

Схема 1.14



Галогенування ального тіоетеру **1.48** 4,6-діамінопіримідину приходить до утворення броміду та йодиду **1.49**, **1.50** відаовідно [99].

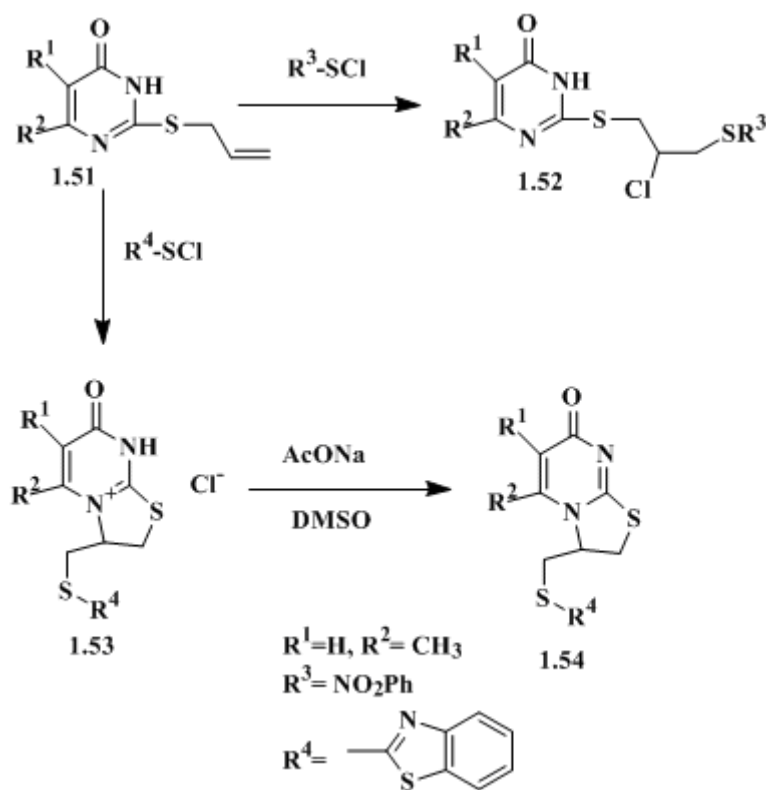
Схема 1.15



Дія арил(гетерил)сульфенілхлоридів на алільні тіоетери піримідину **1.51** приводить до утворення продуктів приєднання або циклізації. Тіазоліній хлорид **1.53** отримують взаємодією гетерилсульфенілхлориду на вихідні

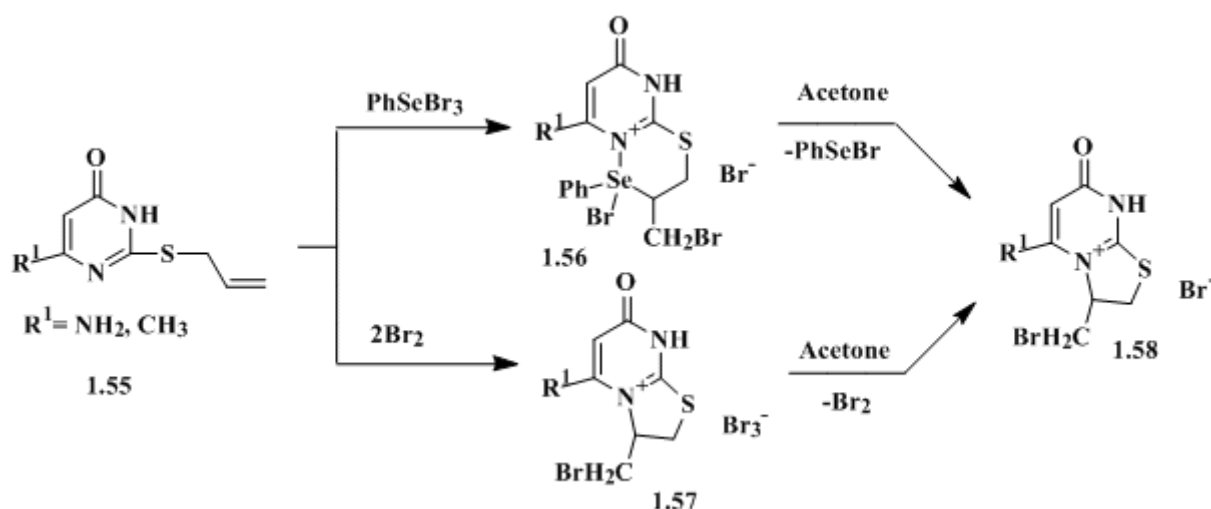
тіоетери **1.51**, натомість зміна природи замісника з гетерильного на арильний змінює напрямок реакції в результаті чого отримано продукти приєднання **1.52** [91].

Схема 1.16



Алільні тіоетери **1.55** регіоселективно циклізуються фенілселентрибромідом в середовищі хлороформу до тіазінопіримідинів **1.56** [100], натомість бромовання вихідних піримідинонів **1.55** в аналогічних умовах приводить до анелювання п'ятичленного тіазолінового циклу до системи піримідину у творення трибромідів **1.57**. Моноброміди **1.58** отримано обробкою триброміду тіазолопіримідину **1.57** ацетоном. Тіазолопіримідиній бромід **1.58** отримують зустрічним синтезом обробкою ацетоном продукту **1.56**.

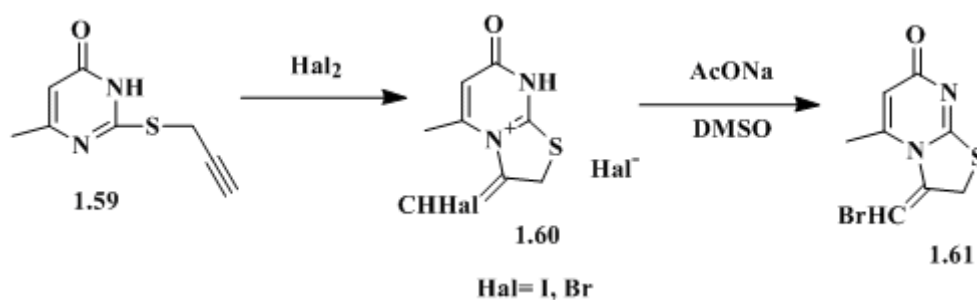
Схема 1.17



1.2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S-алкінілзаміщених піримідинонів

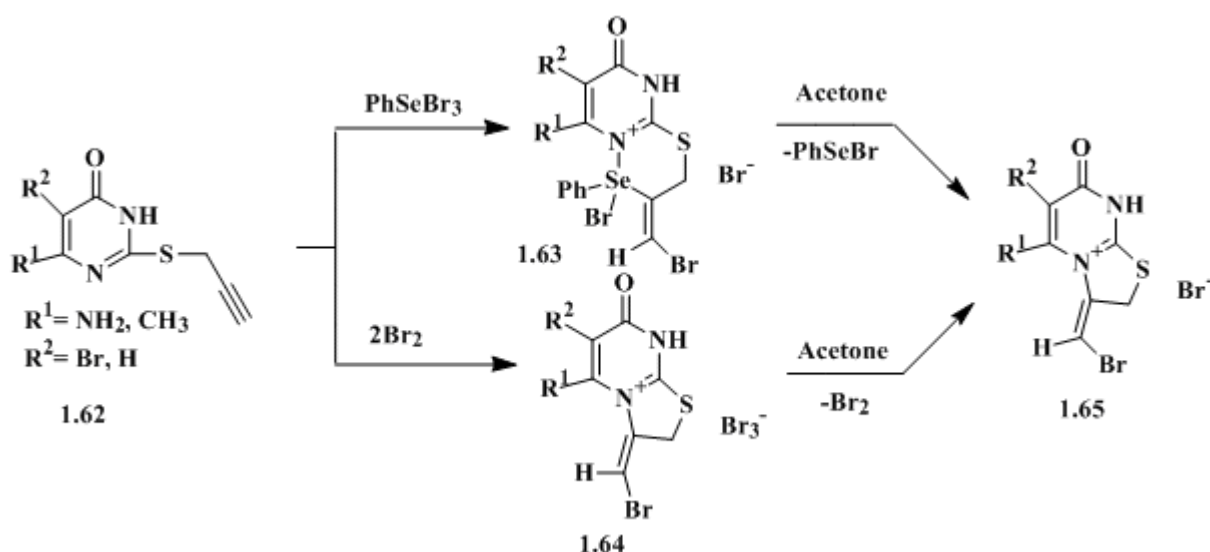
Галогенування пропіргільного тіоетеру **1.59** відбувається регіоселективно з аелюванням тіазолінового циклу до піримідину з утворенням солі **1.60**. При обробці броміду **1.60** натрій ацетатом приводить до утворення тіазолопіримідину **1.61**, який містить екзоциклічний подвійний зв'язок [95].

Схема 1.18



Пропаргільні тіоетери **1.62** циклізуються фенілселентрибромідом або бромом з аелюванням тіазино- та тіазольного циклу до піримідину відповідно [99]. Селенотіазинопіримідин **1.63** зазнає екструзії елементарного селену в ацетоні з утворенням продукту **1.65**, який можна отримати зустрічним синтезом із трибромідом **1.64** обробкою ацетоном.

Схема 1.19



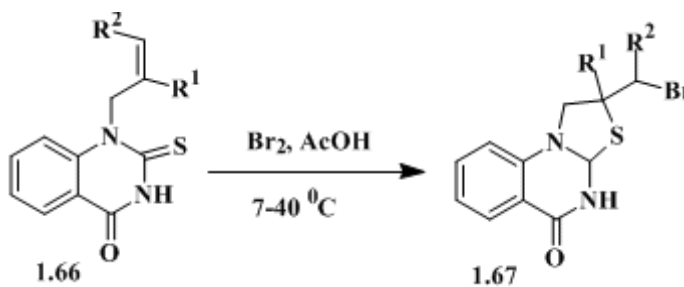
1.3. Електрофільна гетероциклізація N,S-алкенільних похідних хіназолону

1.3.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних хіназолону

Хіназоліни та його конденсовані аналоги є прототипами лікарських засобів. Це обумовлено тим, що хіназоліновий фрагмент входить до складу багатьох природних алкалоїдів [101–103].

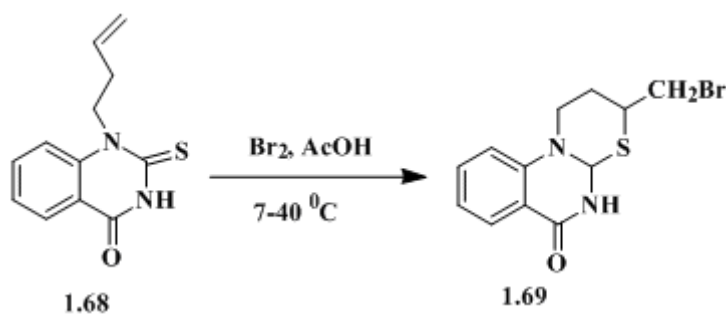
Тіазолінохіназоліни ангулярної будови **1.67** можна отримати бромованням N(1)-алкенільних тіоестерів **1.66** в середовищі оцтової кислоти [104].

Схема 1.20



Бромовання N(1)-бутенільного хіназолону **1.68** відбувається регіоселективно анелювання з утворенням тіазинохіназолону **1.69** [104].

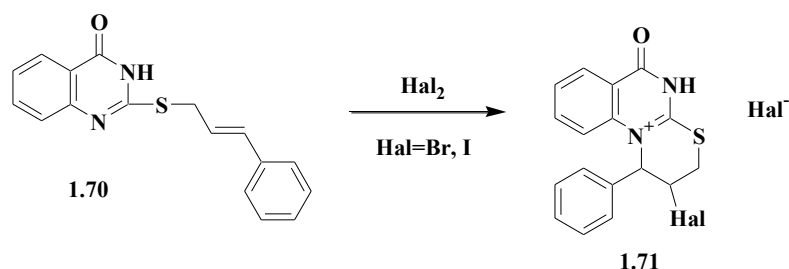
Схема 1.21



1.3.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіназолону

Галогенуванням цинамільного тіоестеру **1.70** можна отримати галогеніди тіазинохіназолінію ангулярної будови **1.71** [105-106].

Схема 1.22



1.4. Електрофільна циклізація ненасичених похідних піразолопіримідину

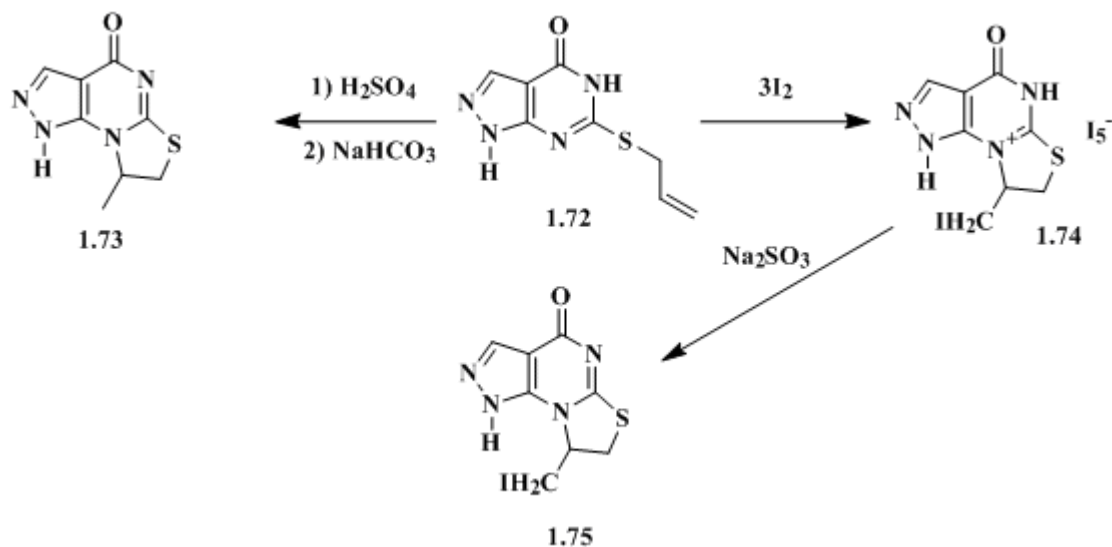
Піразоло[3,4-*d*]піримідини та його конденсовані похідні проявляють широкий спектр біологічної активності і використовуються в якості перспективних антибактеріальних препаратів [107], інгібіторів ксантин оксидази [109] та інгібіторів кінази [108], а також володіють фунгіцидними [110] і цитотоксичними [111] властивостями.

1.4.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних піразолопіримідинів

Алільний тіоестер піразолопіримідин-4(5*H*)-ону **1.72** циклізується надлишком йоду з утворенням пентайодидів **1.74**. Обробка сульфітом натрію тіазолінопіразолопіримідину **1.74** в середовищі ДМСО одержано вільну основу **1.75**. Дія сульфатної кислоти на тіоестер і наступна обробка продукту

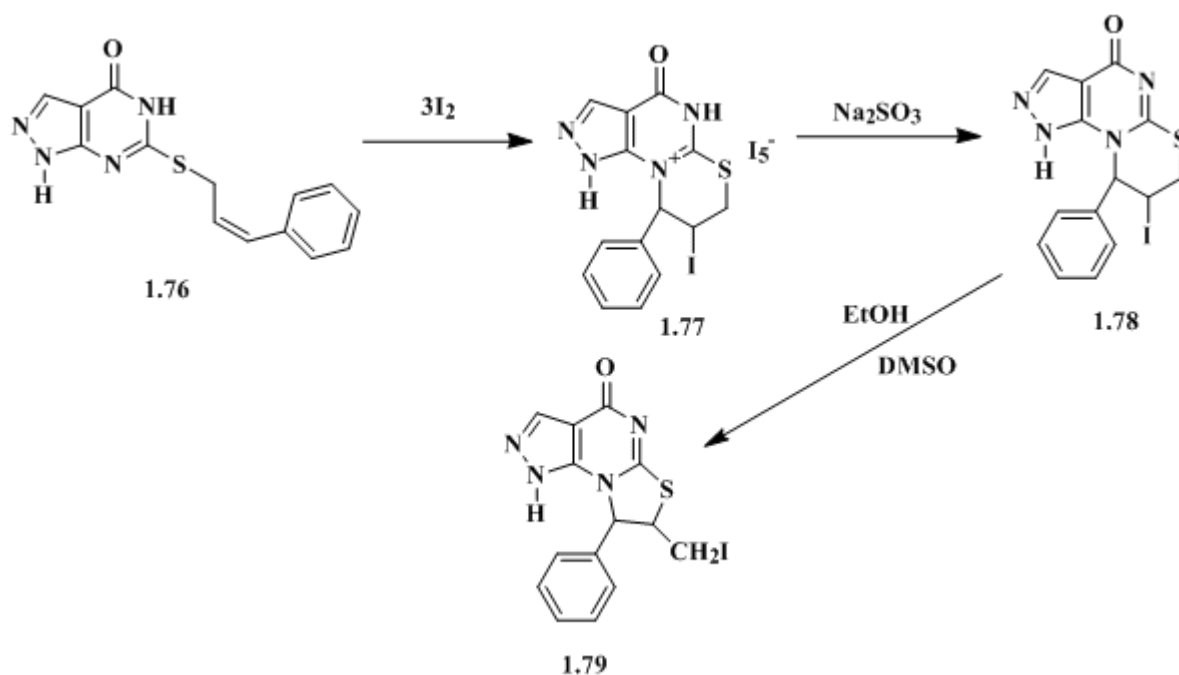
гідрокарбонатом натрію приводить до тіазолопіразолопіримідину ангулярної будови **1.73** [112].

Схема 1.23



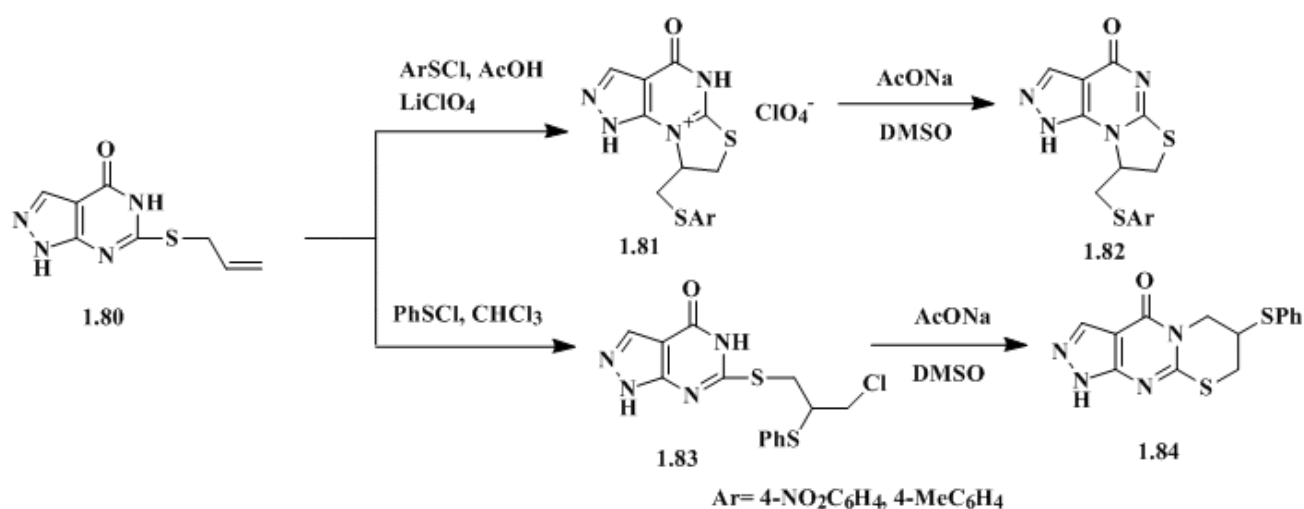
Йодування цинамільного тіоестеру **1.76** надлишком йоду проходить регіоселективно з анелюванням тіазинового циклу і утворенням тіазинопіразолопіримідину **1.77**, який обробкою натрій сульфітом перетворено в основу **1.78**. Нагрівання тіазинопіразолопіримідину **1.78** в середовищі спирт-диметилсульфоксид приводить до продукту **1.79** з тіазоліновим циклом замість тіазинового [112].

Схема 1.24



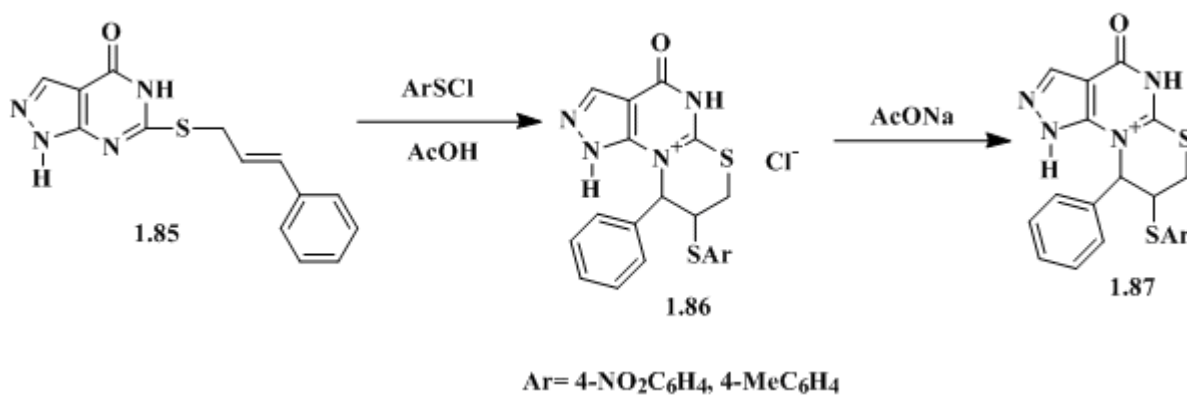
Арилсульфенілхлорування алільного тіоетеру піразолопіримідину **1.80** в середовищі хлороформу приводить до продукту приєднання **1.83**. Додавання перхлорату літію, як сольової добавки в оцтовій кислоті змінює напрямок реакції в результаті чого одержано перхлорат ангулярної будови **1.81** [113]. Продукт лінійної будови **1.84** можна отримати взаємодією натрій ацетату з продуктом приєднання **1.83** в середовищі ДМСО.

Схема 1.25



Цинамільний тіоетер **1.85** циклізується арилсульфенілхлоридами в оцтовій кислоті з анелюванням тіазинового циклу до системи піразолопіримідину солеподібної будови **1.86** [113].

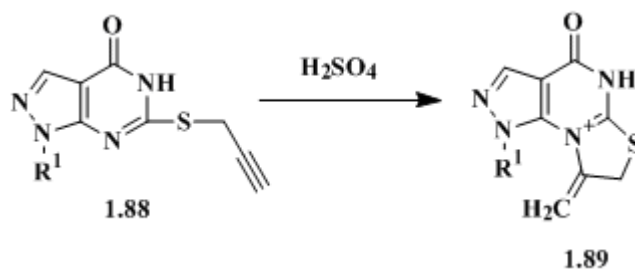
Схема 1.26



1.4.2. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних піразолопіримідинів

Протон-індукована циклізація пропаргільного тіоетеру **1.106** сульфатною кислотою приводить до тіазолінопіразолопіримідину [114].

Схема 1.27



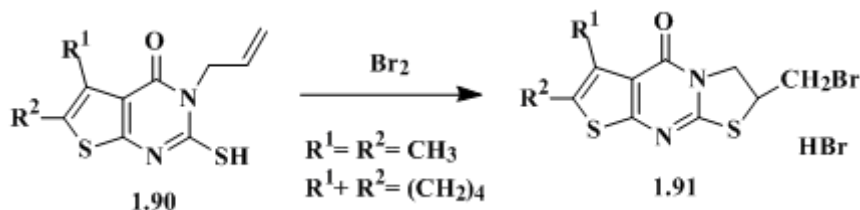
1.5. Електрофільна гетероциклізація N,S-алкенільних похідних тієно[2,3-d]піримідину

Функціоналізовані тієно[2,3-d]піримідину є одні з найбільш поширених гетероциклічних систем. Конденсовані похідні тієно[2,3-d]піримідину мають використання в сільському господарстві як фунгіциди і інсектициди, в медицині та промисловості [115-118].

1.5.1. Електрофільна гетероциклізація N-алкенільних похідних тієно[2,3-d]піримідинів

Найменш досліджена електрофільна циклізація N-алкенільних похідних тієно[2,3-d]піримідинів. Лінійні тіазолотієнопіримідини **1.91** ефективно одержують бромованням N(3)-алільних похідних тієнопіримідинонів **1.90** [119].

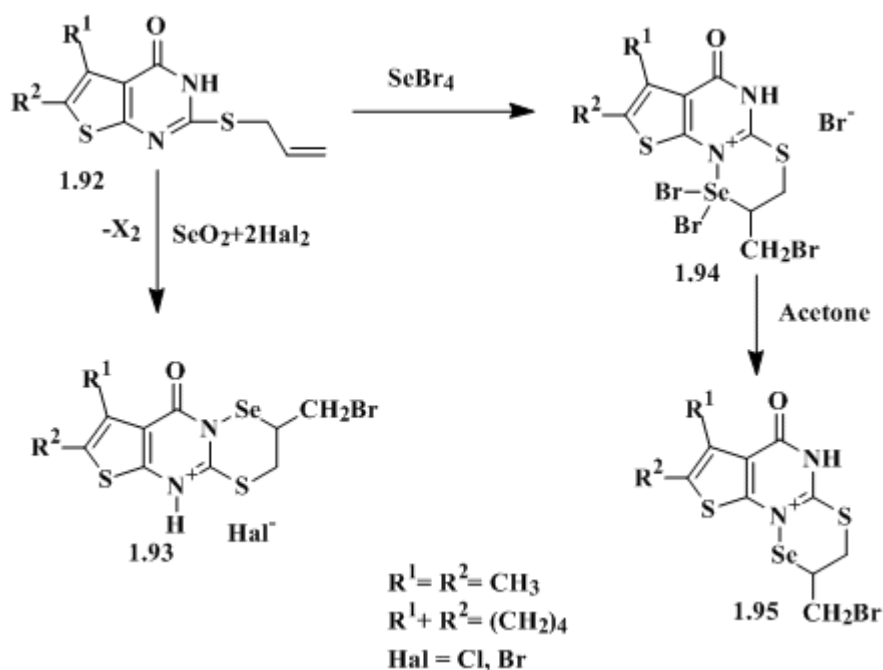
Схема 1.28



1.5.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних тієнопіримідинів

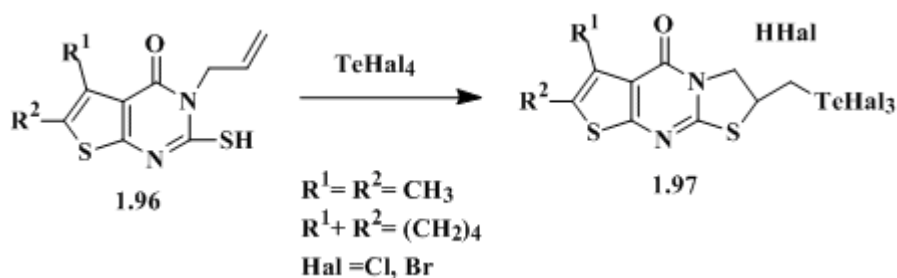
Натомість, електрофільна циклізація галогеновмісними електрофілами S-алкенільних похідних тієнопіримідинів є достатньо вивчена. Так, взаємодія алільних тієтерів **1.92** з тетрагалогенідами селену, які отримали *in situ*, приводить до утворення селєнотіазинів **1.93** лінійної будови. Використання індивідуального тетраброміду селену з аналогічними тієтерами дозволяє отримувати селєнотіазини **1.94** ангулярної будови. При обробці солей ацетоном відбувається дебромування останніх і утворюються вільні основи **1.95** [120].

Схема 1.29



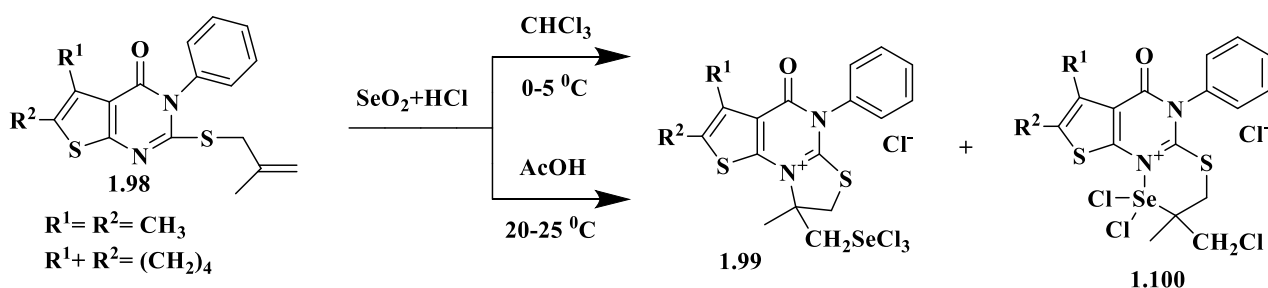
Конденсовані тіазолотієнопіримідини **1.97** одержують взаємодією тетрабромідом телуру з алільними похідними **1.96** [121].

Схема 1.30



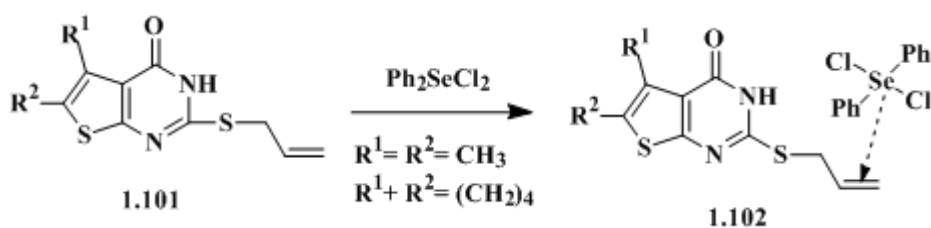
Металільні тіоетери тієнопіримідинону **1.98** циклізуються тетрахлоридами селену неселективно з утворенням суміші ізомерів **1.99** та **1.100**. Співвідношення структурних ізомерів складає 2:1 [122].

Схема 1.31



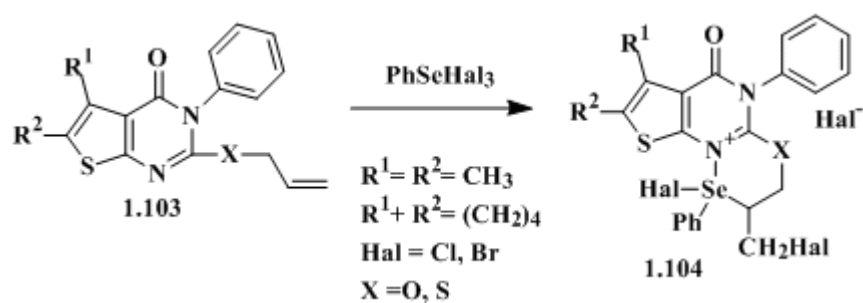
Дифенілдіхлороселен з алільними тіоетерами **1.101** тієнопіримідинону утворює молекулярні комплекси **1.102** [123].

Схема 1.32



Селенотіазинотієнопіримідинони **1.104** можна отримати алільних тіоетерів **1.103** фенілселентрибромідами [124-126].

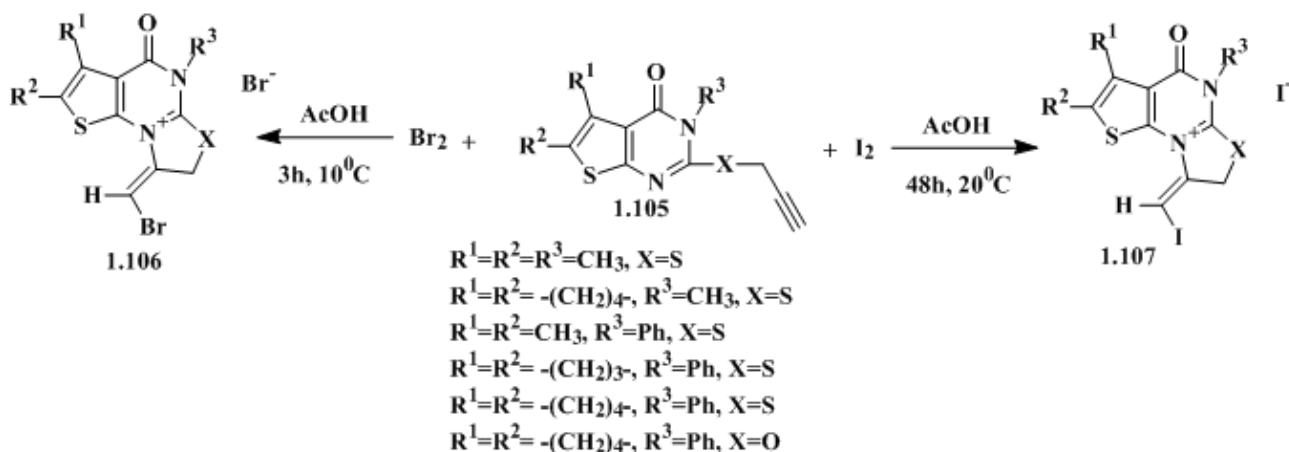
Схема 1.33



1.5.3. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних тієнопіримідинів

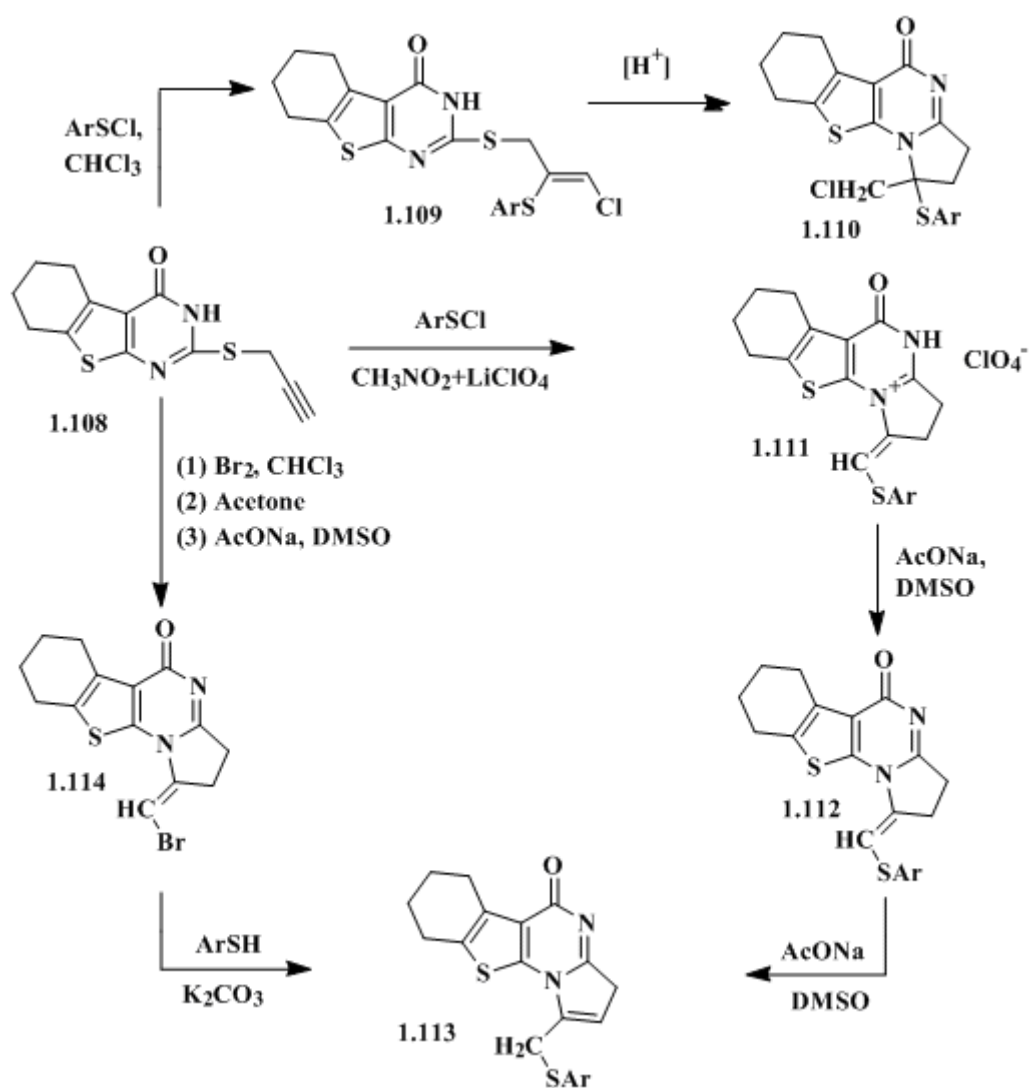
Галогенування пропаргільних тієтерів тієнопіримідинону **1.105** приводить до утворення геометричних ізомерів *E*-конфігурації **1.106** та **1.107** [127].

Схема 1.34



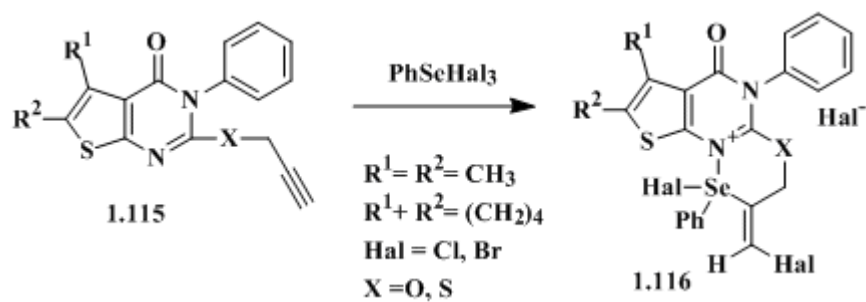
В залежності від умов проведення реакції між арилсульфенілхлоридами та 2-пропаргилтієнопіримідином **1.08** можна отримати як продукти приєднання так і продукти циклізації. Продукти приєднання **1.109** можна отримати в середовищі хлороформу, причому приєднання електрофілу відбувається за правилом Морковнікова, натомість використання в якості розчинника нітродетану та додавання перхлорату літію приводить до продукту циклізації **1.111**. Тіазолінотієнопіримідинон **1.114** отримують бромованням вихідного тієтеру бромом в хлороформі і наступною функціоналізацією екзоциклічного атома Броду відповідним тіолом [128].

Схема 1.35



Пропаргільні тіоетери **1.115** циклізуються фенілселентригалогенідами до відповідних трициклічних систем ангулярної будови **1.116**.

Схема 1.36



1.6. Електрофільна гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) хінолінів

Функціоналізовані хіноліни володіють високою біологічною та фізіологічною активністю, а саме антибактеріальною та антифунгіцидною [129-134], антифламаторною [135-137], протитуберкульозною [137-145], антикольвусантною [146], діуретичною [147-154], антивірусною [155], антиоксидантною [156], антитіріодальною [157] активністю. Вони також володіють анальгетичним [158-166], анестетичним [167] ефектом та є антагоністами рецепторів [168].

1.6.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіноліну

Еквімолярна дія бром у на тіоетери хіноліну **1.117** приводить до утворення тіазолінохінолінів **1.118** у вигляді трибромідів. При обробці останніх ацетоном відбувається дебромовування, що приводить до утворення конденсованої системи нагуляної будови **1.119** [169].

Схема 1.37

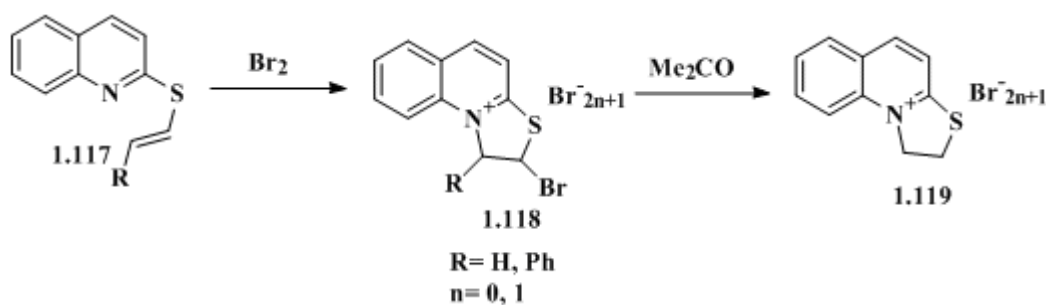
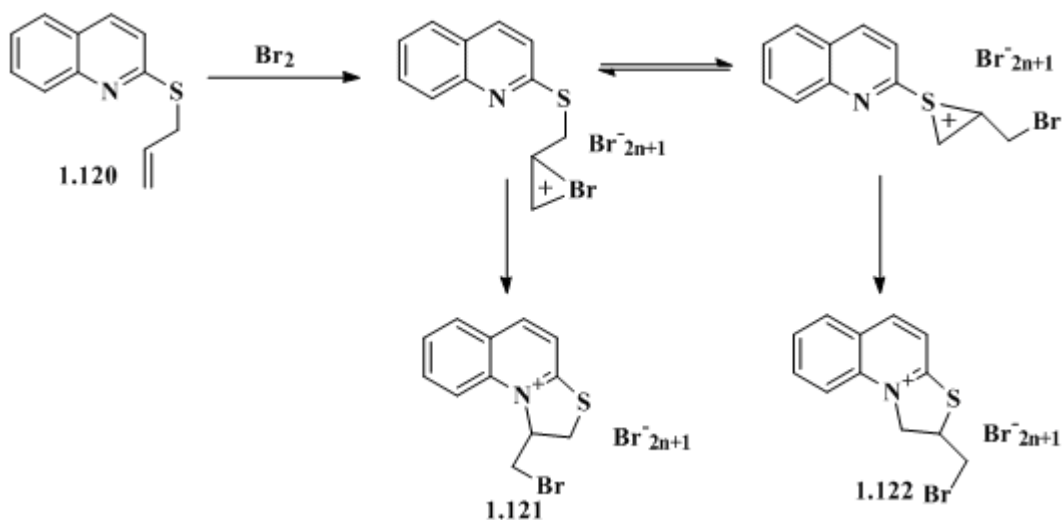


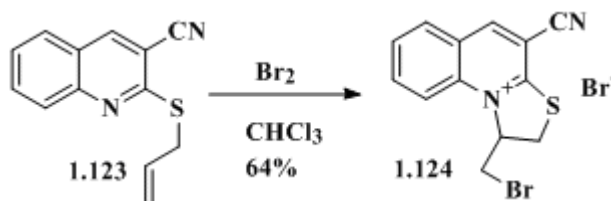
Схема 1.38



Виникнення бромонієвого та тіпринієвого катіонів при бромуванні алільного тіоетеру хіноліну **1.120** дозволяє отримувати ізомерні тiazолінохіноліни **1.121**, **1.122** [169].

Змішування еквімолярних кількостей алільного хіноліну **1.123** та броду приводить до утворення моно броміду **1.124** [170-172].

Схема 1.39



Йодуванням алкенієвих хінолінів **1.125**, **1.128** йодом отримують три йодиди тiazолінохінолінію **1.126**, **1.129** які при обробці йодидом натрію перетворюється на моно йодиди **1.127**, **1.130** ангулярної будови [169-172].

Схема 1.40

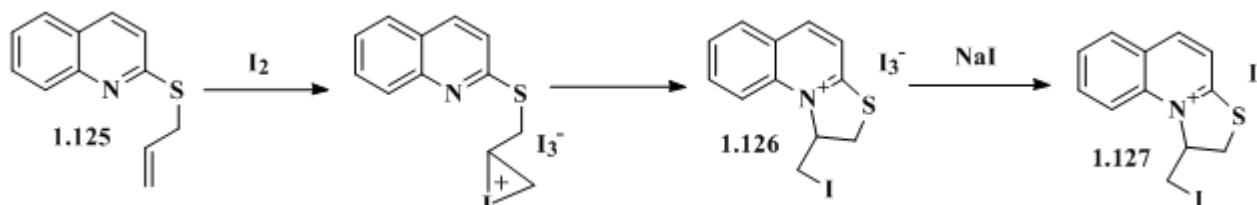
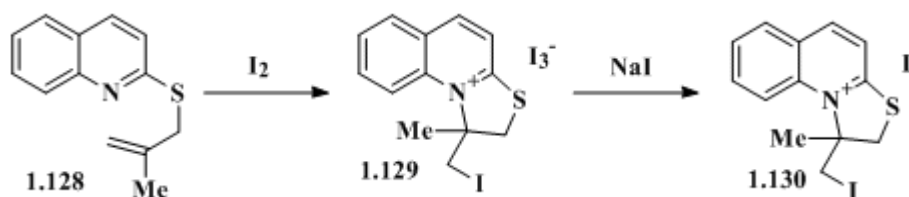
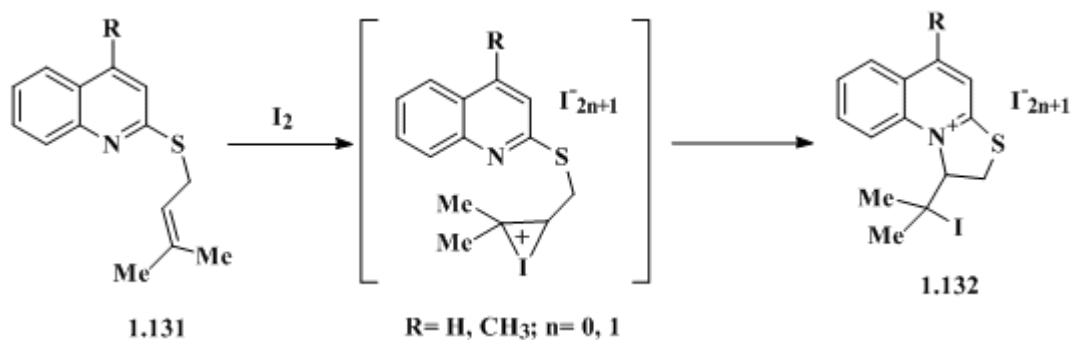


Схема 1.41



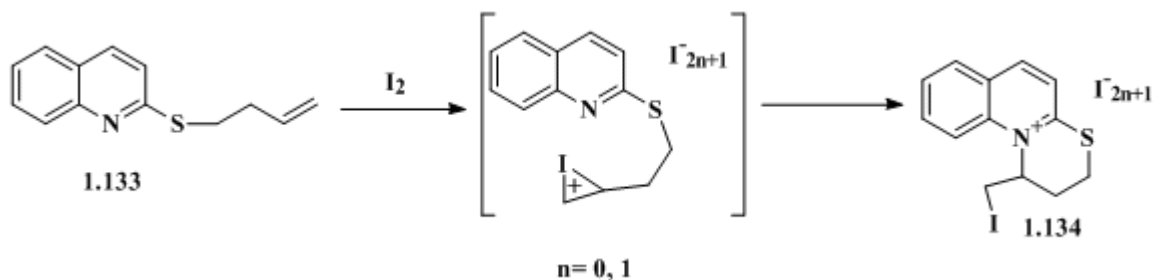
Тiazолінохіноліни **1.132** можна отримати йодуванням диметилалільних тіоетерів **1.131**. Слід відмітити, що анулюється саме тiazоліновий цикл до системи хіноліну. [170-172].

Схема 1.42



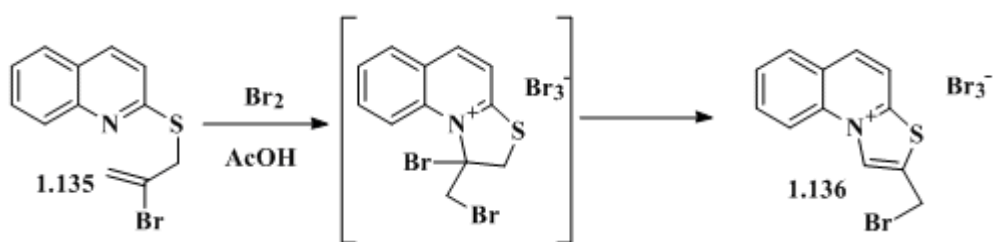
Йодування тіобутенільного хіноліну **1.133** приводить до анелювання шестичленного тіазинового циклу з утворенням моно та три йодидів **1.134** [172].

Схема 1.43



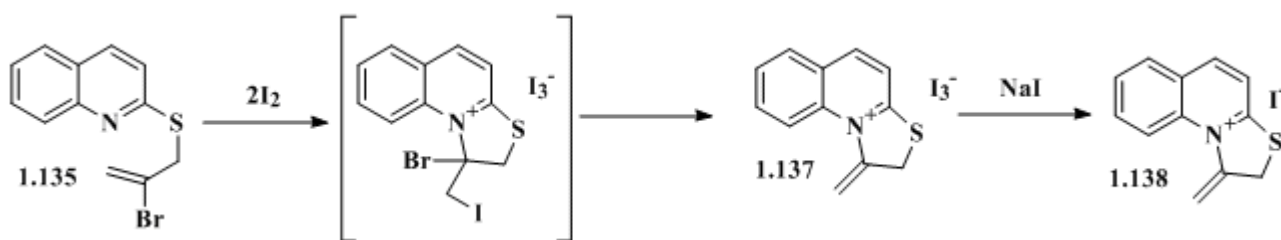
Конденсований хінолін ангулярної будови **1.136** отримують бромованням вихідного тіоестеру **1.135** в середовищі оцтової кислоти. [173].

Схема 1.44



Йодування аналогічного тіоестеру **1.135** проходить з утворенням трийодиду **1.137**, який переводять у моно йод **1.138** обробкою натрій йодидом [174].

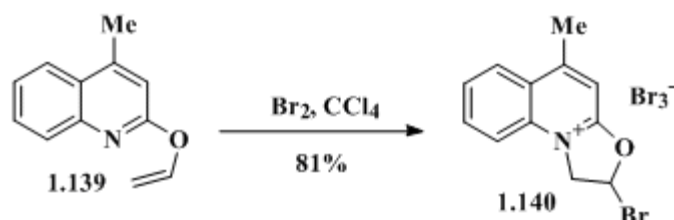
Схема 1.45



1.6.2. Електрофільна циклізація О-алкенільних похідних хіноліну

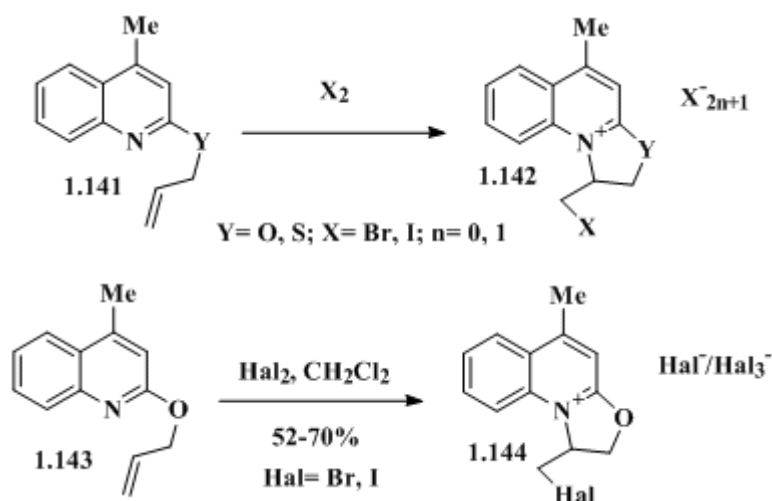
Трибромід **1.140** утворюється в результаті бромовання вінільного етеру **1.139** в чотири хлористому вуглеці. [175].

Схема 1.46



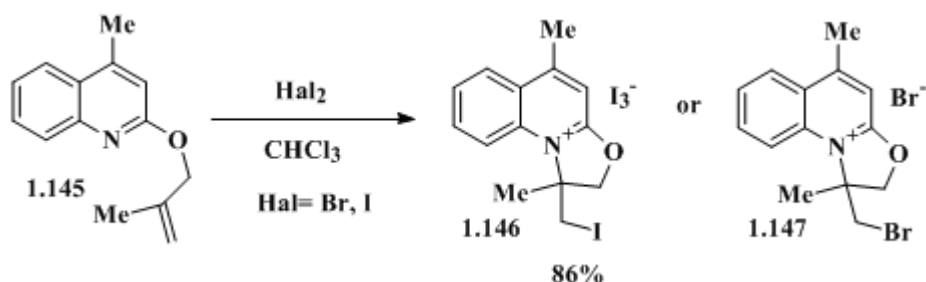
Алільні етери **1.141**, **1.143** бромуються та йодуються в дихлорометані з утворенням оксазолінохінолінів **1.142**, **1.144** ангулярної будови [176].

Схема 1.47



Металільний етер хіноліну **1.145** галогенується в середовищі хлороформу до відповідного моноброміду **1.146** у випадку бромовання та трийодиду у випадку йодування [177].

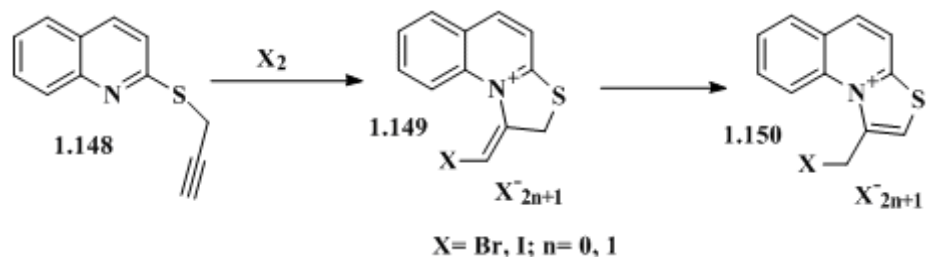
Схема 1.48



1.6.3. Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних хіноліну

Взаємодія 2-тіопропаргільхіноліну **1.148** з галогенами (бромом або йодом) приводить до анелювання п'ятичленного циклу та утворення трициклічних конденсованих систем ангулярної будови **1.149** [178].

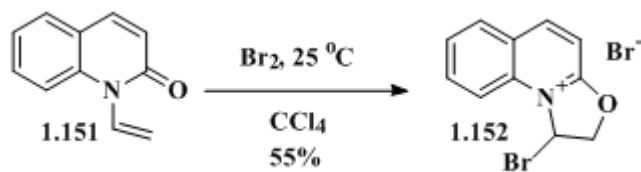
Схема 1.49



1.6.4. Електрофільна циклізація N(1)-алкенільних похідних хіноліну

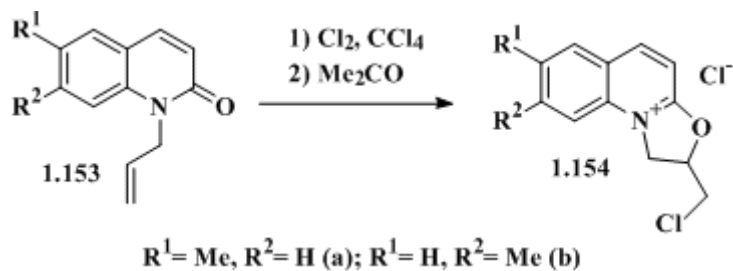
Бромуванням N(1)-вінільного похідного **1.151** в тетрахлоретані отримують оксазолінохінолін **1.152** з виходом 55% [179].

Схема 1.50



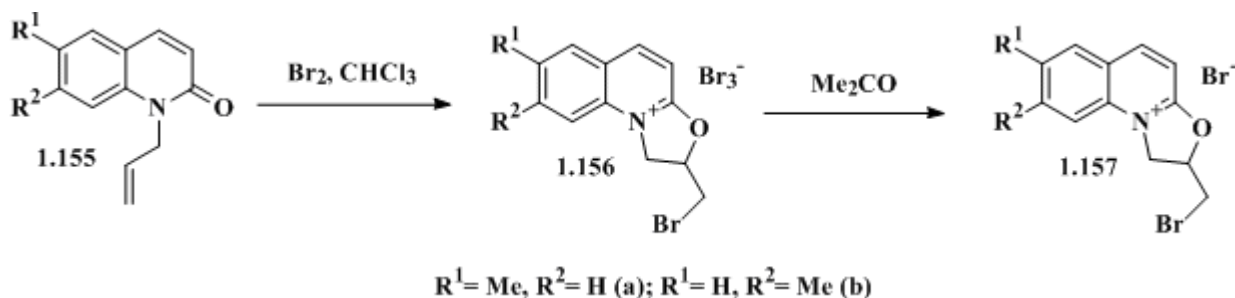
Результатом хлорування хінолону-2 **1.153** є трициклічна конденсована система **1.154** ангулярної будови [180].

Схема 1.51



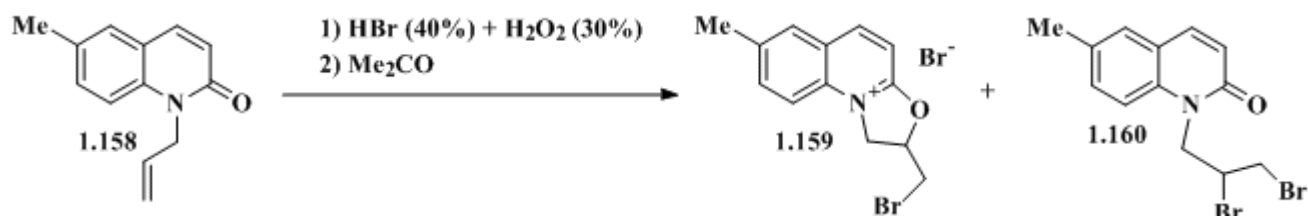
В результаті бромовання пропенільних похідних хінолону-2 **1.155** відбувається ателювання оксазолінового циклу з утворенням відповідних конденсованих трибромідів **1.156**, які переведено в моно броміди **1.157** обробкою ацетону при кімнатній температурі [180].

Схема 1.52



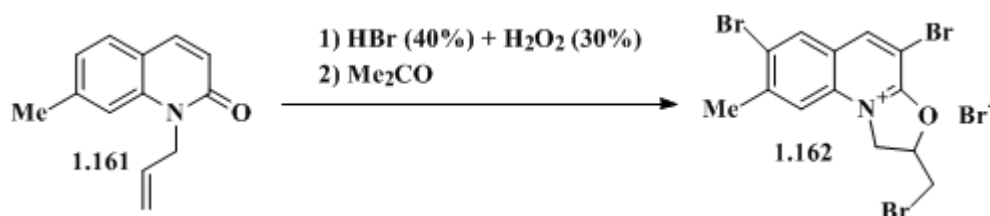
Гідрогенобромовання 6-метил алільного хінолону-2 **1.158** в присутності перекису водню з наступною обробкою реакційної суміші ацетоном приводить до утворення моно броміду **1.159** та продукту приєднання **1.160** [180].

Схема 1.53



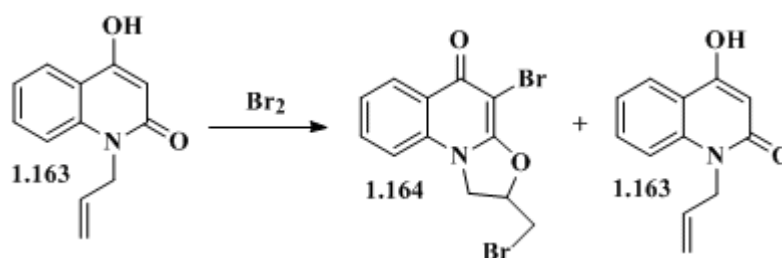
На відміну від 6-метилзаміщеного хінолону 7-метилзаміщений хінолін **1.161** бромуюється у вказаних умовах з утворенням дибромозаміщеного оксазолінохіноліну **1.162** ангулярної будови [181].

Схема 1.54



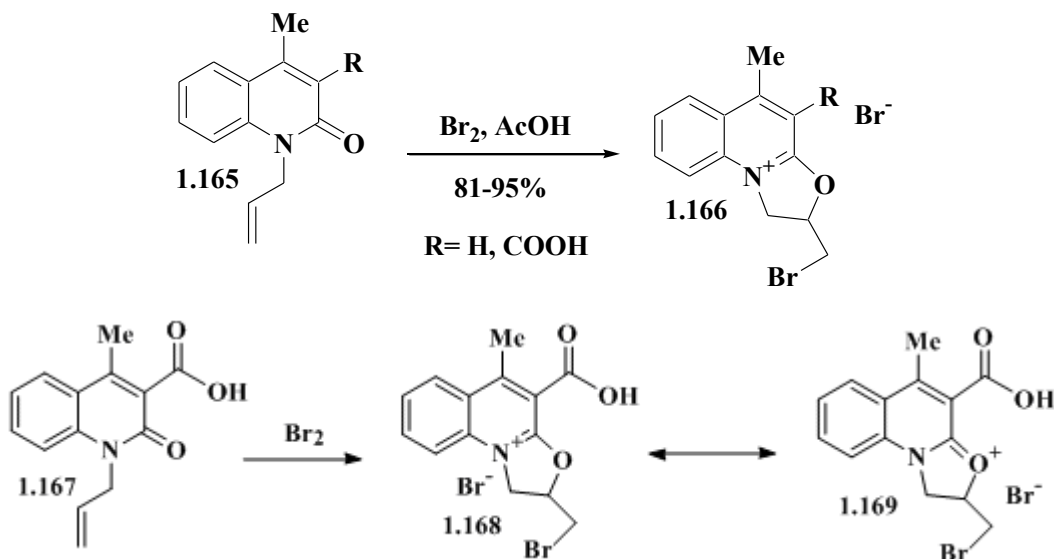
Бромовання N(1)-аліл 4-гідроксохінолону-2 **1.163** відбувається з утворенням бром заміщеного оксазолохінолону-4 **1.164** та вихідного хіноліну **1.163** [182].

Схема 1.55



При бромованні алільних похідних хіноліну **1.165**, **1.167** в оцтовій кислоті отримують оксазолінохіноліни **1.166**, **1.168** ангулярної будови з високими 81-95%.

Схема 1.56



Оксазолохіноліни **1.171**, **1.173**, **1.175** отримують бромованням алільних естерів та хінолін карбонової кислоти в кислому середовищі або в чотири хлористому вуглеці. Елімінуванням атома Броду в продуктах циклізації **1.175** триетиламіном в ДМФА одержано трициклічні конденсовані системи ангулярної будови **1.176** з екзоциклічним подвійним зв'язком [183-187].

Схема 1.57

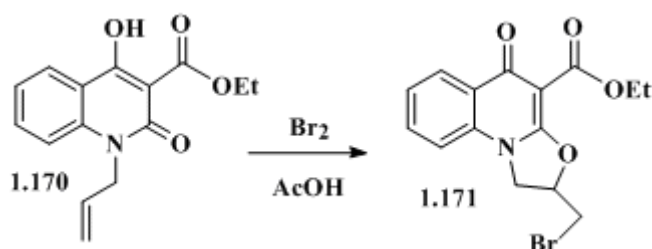


Схема 1.58

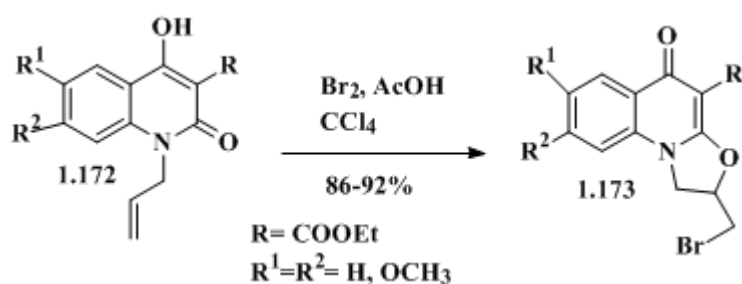
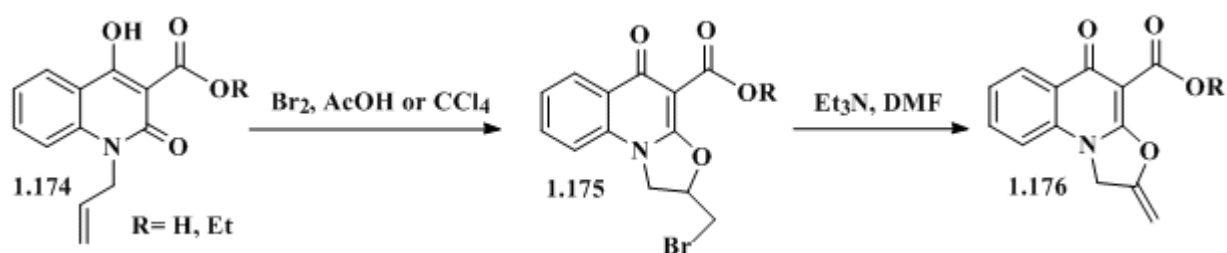
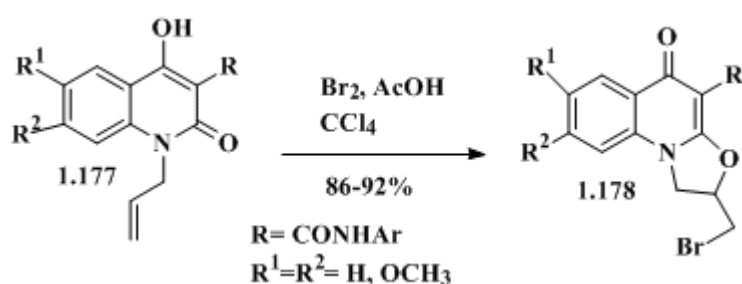


Схема 1.59



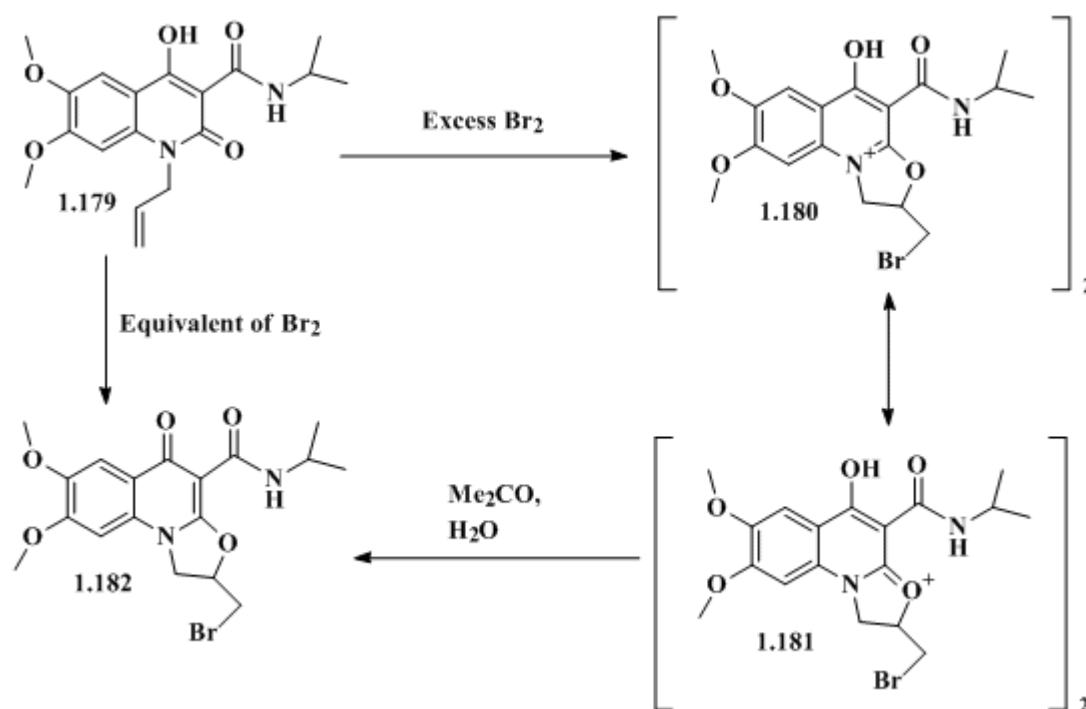
Взаємодія бромів з алільними амідами хіноліну **1.177** в оцтовій кислоті або тетрахлорометані приводить до утворення аміду **1.178** [188].

Схема 1.60



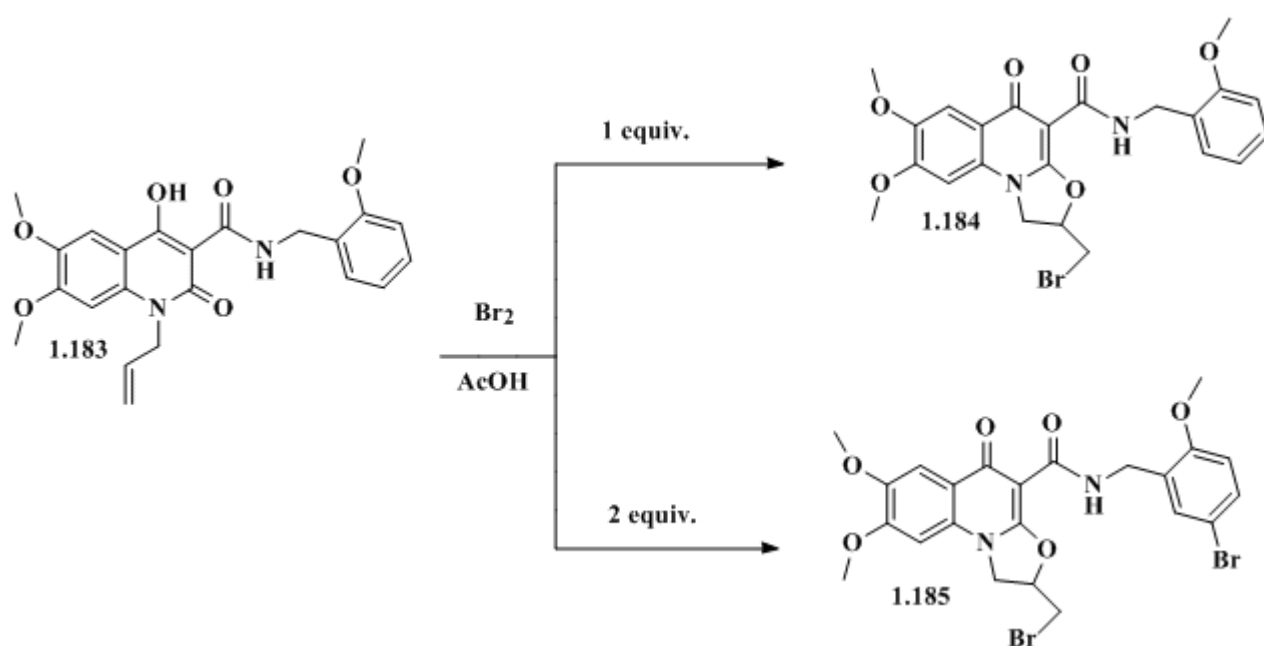
Трибромід **1.180** отримують циклізацією алільного аміду хіноліну **1.179** надлишком бромів. При обробці солі **1.180** ацетоном при кімнатній температурі утворюється оксазолохінолін **1.182**. Утворення вільної основи **1.182** можливе при взаємодії бромів та аміду **1.179** в співвідношенні 1:1[190].

Схема 1.61



Бромування еквімолярною кількістю броду алільного аміду **1.183** приводить до анелювання оксазолохіноліну **1.184**, а при використанні двократного надлишку галогену поряд із реакцією циклізації проходить реакція електрофільного заміщення галогену по бензеновому ядру арильного замісника [191].

Схема 1.62



При бромованні алільних хінолонів **1.186**, **1.189** в оцтовій кислоті утворюється оксазолінохінолін ангулярної будови **1.187**, **190**. Вільну основу отримують дією води на монобромід [184, 188].

Схема 1.63

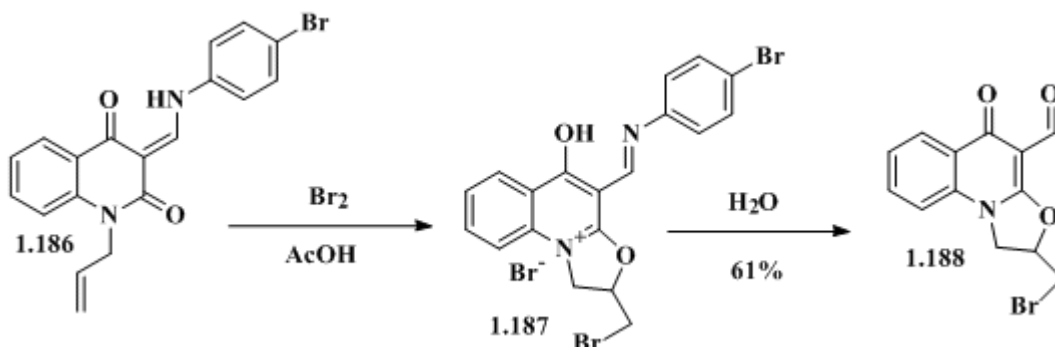
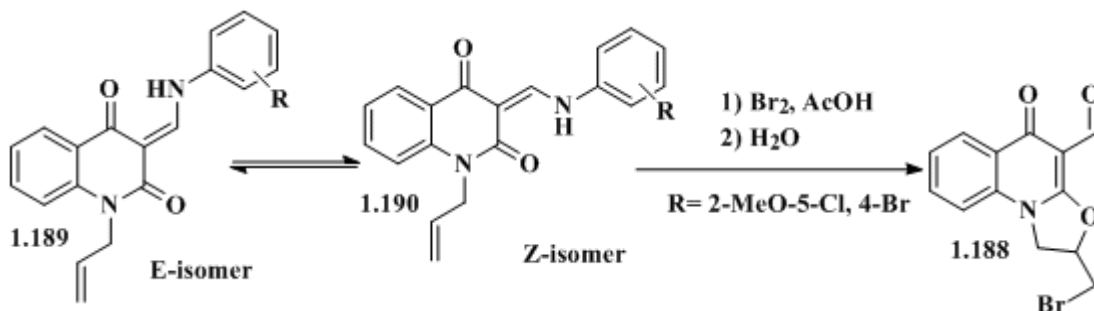
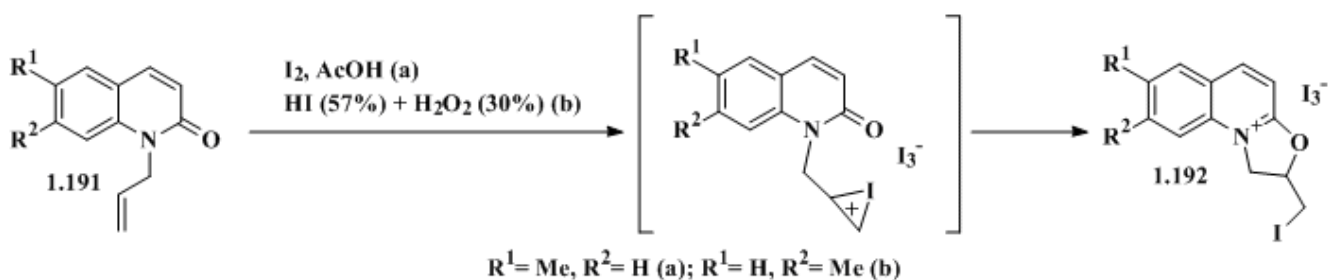


Схема 1.64



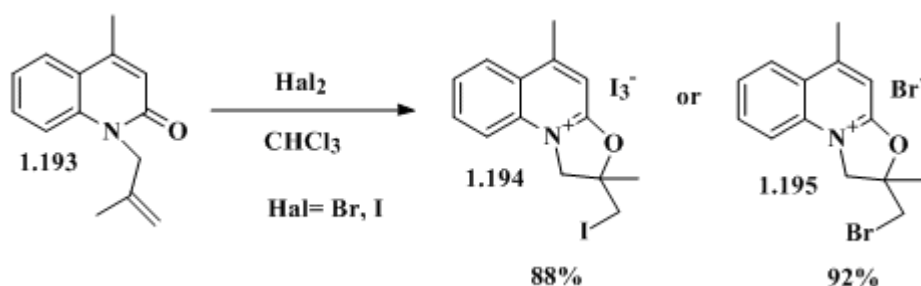
Трийодиди отримують йодуванням в середовищі оцтової кислоти або йодидною кислотою в присутності перекису водню алільних похідних хіноліну **1.191**. [181].

Схема 1.65



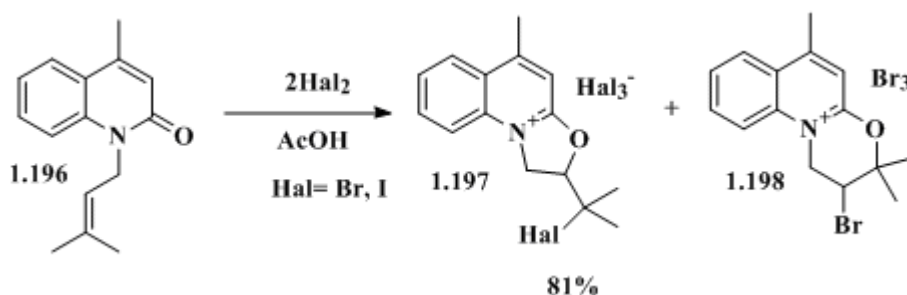
Галогенування металільного хінолону-2 **1.193** в хлороформі відбувається з утворенням солей **1.194, 1.195** [184].

Схема 1.66



Диметил алільне похідне хіноліну **1.196** йодується надлишком йоду в оцтовій кислоті з утворенням оксазолінохінолінів **1.197**, **1.198** ангулярної будови, натомість дія двократного надлишку бромов на вихідний хінолон-2 **1.196** приводить до утворення суміші продуктів циклізації з анельвоним оксазоліновим та оксазиновими циклами[184].

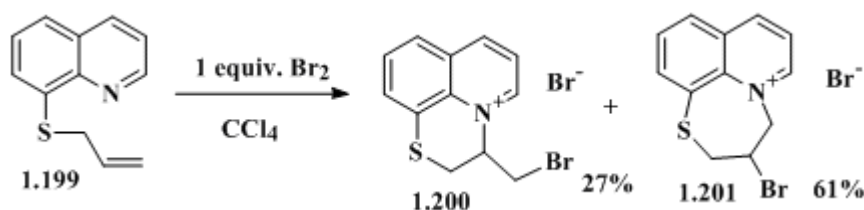
Схема 1.67



1.6.5. Електрофільна циклізація 8-тіо(оксо,аміно)алкенільних похідних хіноліну

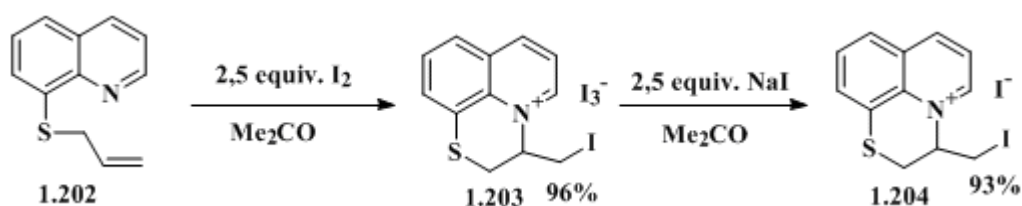
Алілтіохінолін **1.199** циклізується еквімолярною кількістю бромов до ангулярних тіазино та тіазепінохінолінів **1.200** та **1.201** [192].

Схема 1.68



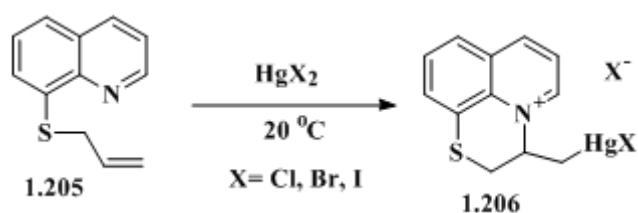
Йодування тіоестеру **1.202** надлишком йоду відбувається з анелюванням тіазинохіноліну у вигляді три йодиду **1.203**. Монойодид **1.204** отримують обробкою трийодиду йодидом натрію в середовищі ацетону [192].

Схема 1.69



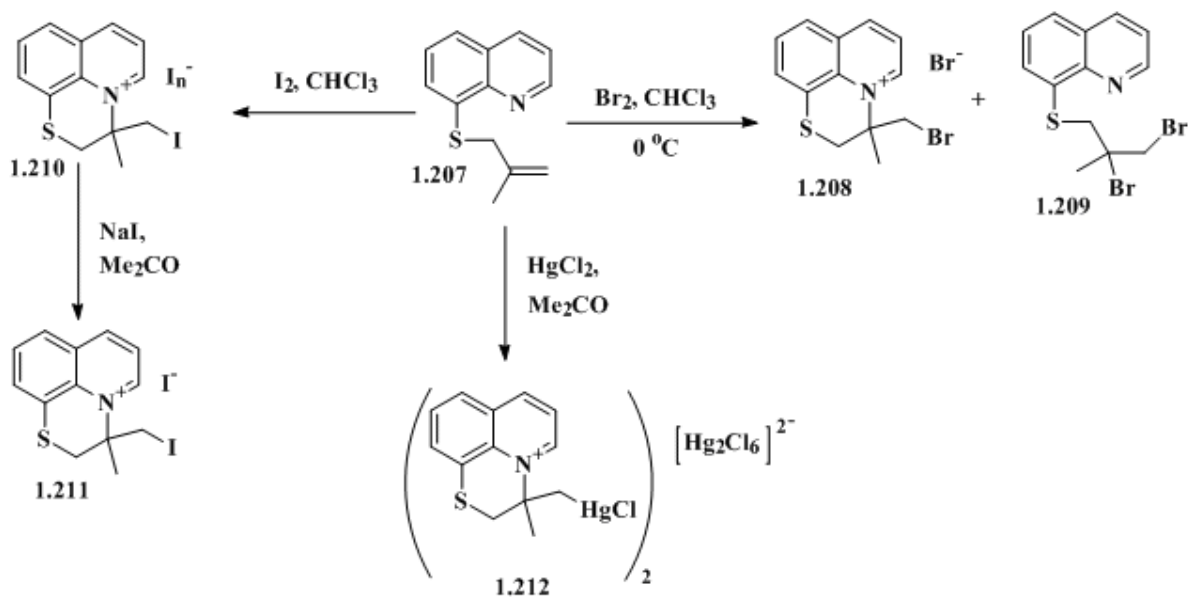
Галогеніди ртуті реагують з тіоетером **1.205** з утворенням солей ангулярної будови **1.206** [193].

Схема 1.70



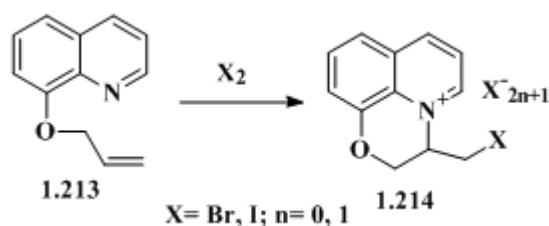
Взаємодія металільного тіоетеру **1.207** з бромом відбувається не селективно, а з утворенням ангулярної солі **1.208** та продукту приєднання **1.209**. Використання йоду в реакції з таким тіоетером в аналогічних умовах дозволяє регіоселективно отримати полі йодид **1.210**. Хлорид ртуті в ацетоні циклізує хінолін **1.207** до продукту **1.212** з анельованим тіазиновим циклом [194].

Схема 1.71



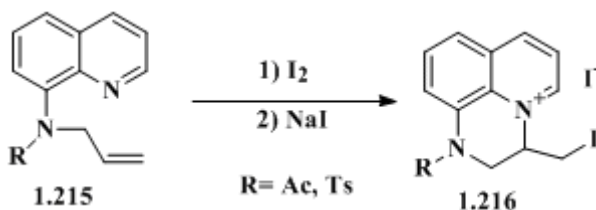
Галогеніди тіазинохіноліну **1.214** отримують дією галогенів (бromу та йоду) на алільний етер **1.213** [195].

Схема 1.72



Йодування N-алільного хіноліну **1.215** йодом з наступною обробкою натрій йодидом приводить до утворення ангулярного моно йодиду **1.216** [196].

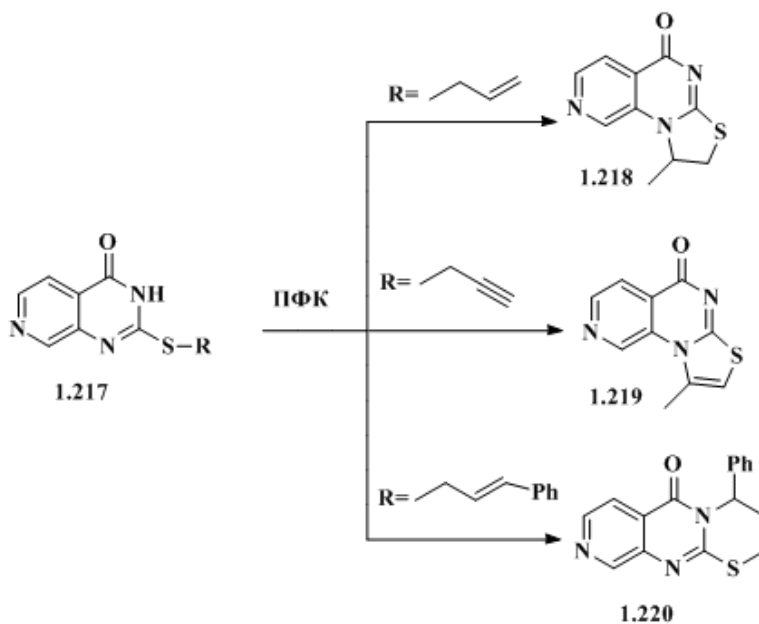
Схема 1.73



1.7.Електрофільна гетероциклізація алкені(алкініл)функціоналізованих піридопіримідинів

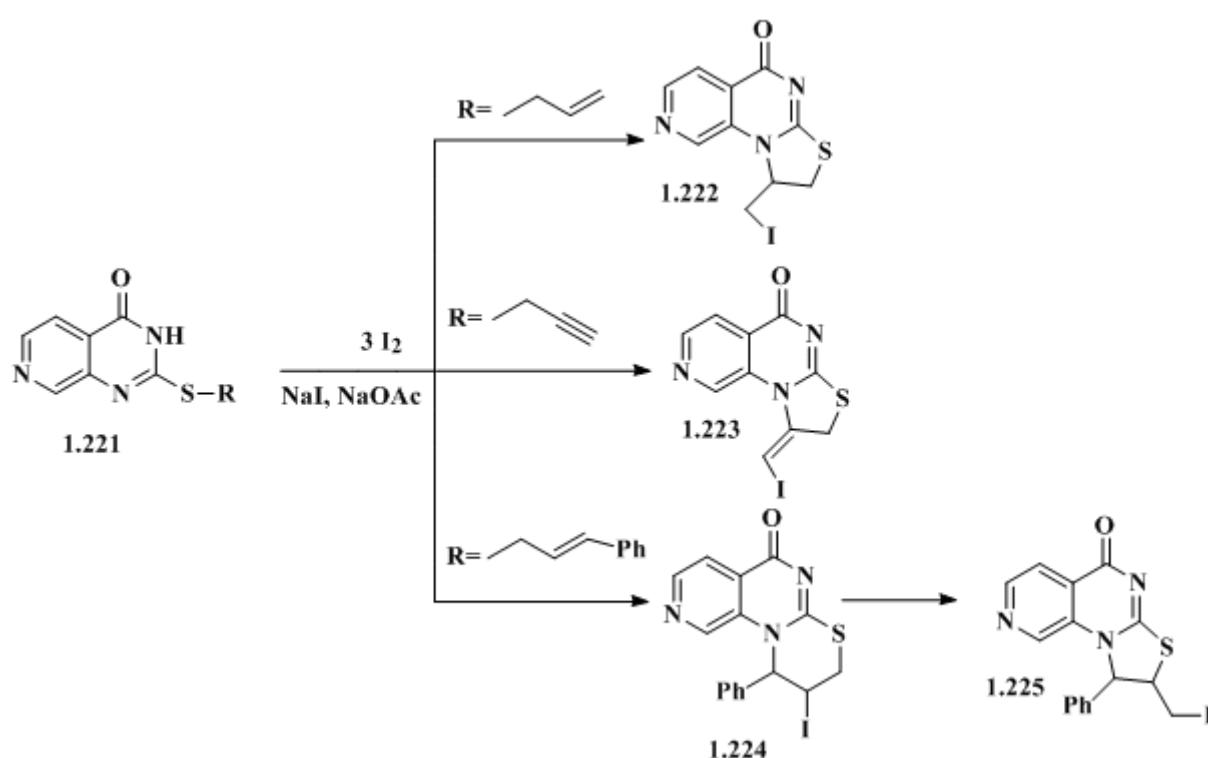
2-[Аліл(пропаргіл)сульфаніл]піридо[3,4-d]піримідин-4они **1.217** при нагріванні в поліфосфорній кислоті зазнають внутрішньомолекулярну циклізацію з анелюванням тіазолінового циклу до основа піримідину та утворенням конденсованих систем ангулярної будови **1.218**, **1.219**. Натомість цинамільний тіоетер при дії на нього поліфосфорної кислоти перетворюється на тіазин **1.220** лінійної будови [197].

Схема 1.74



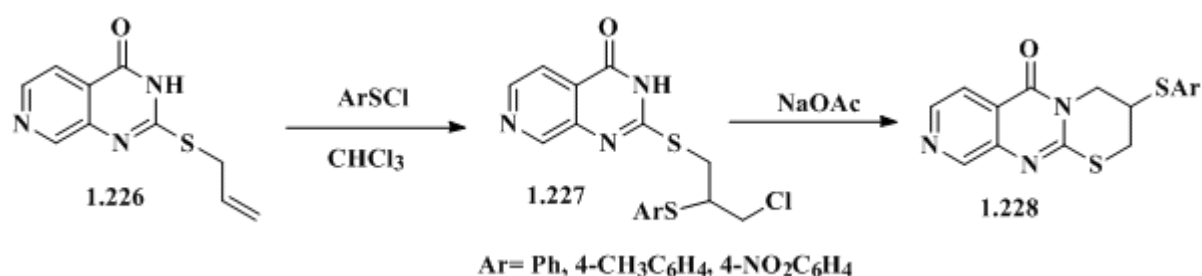
Слід відмітити, що йодування алільного та пропаргільного тіоетерів птеридопіримідину **1.221** трикратним надлишком йоду відбувається аналогічним чином з утворенням ангулярних структур **1.222**, **1.223**. У випадку цинамільного тіоетеру **1.221** проходить анелювання тіазинового циклу і утворення полі ядерної структури **1.224** ангулярної будови, яка при обробці йодидом натрію перетворюється на тіазолоптеридопіримідин **1.225** [197].

Схема 1.75



2-Алілтіопіридо[3,4-*d*]піримідинон **1.226** реагує з арилсульфенілхлоридами з утворенням продуктів приєднання **1.227**, які при обробці ацетату натрію перетворюється на тіазин **1.228** лінійної будови [198].

Схема 1.76



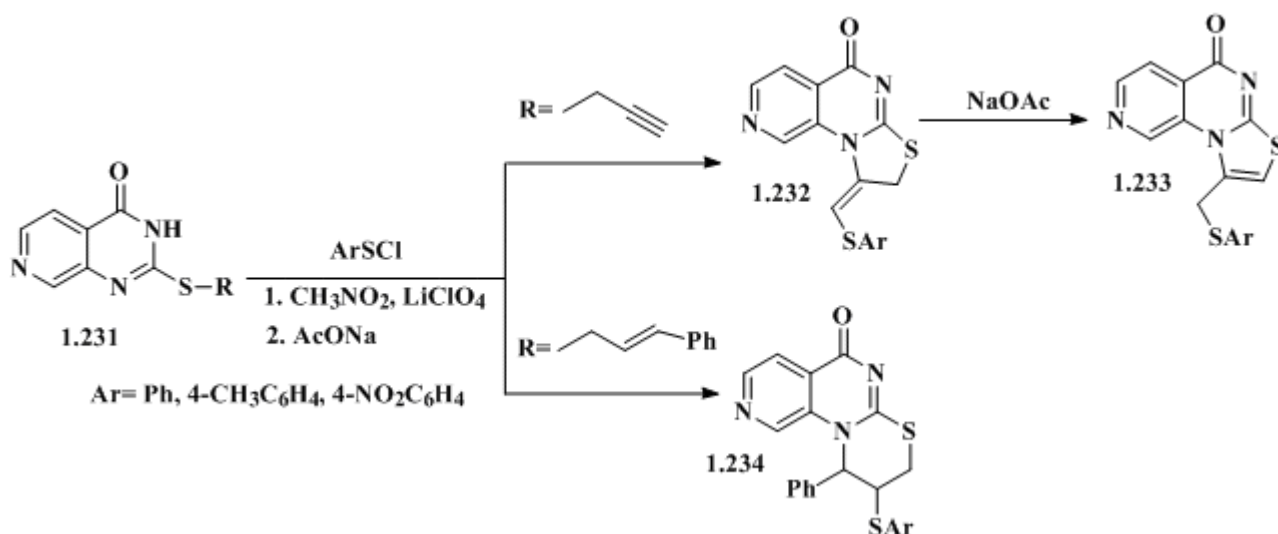
Проведення реакції в нітрометані з додаванням сольової добавки перхлорату літію дозволяє отримувати тіазолоптеридопіримідини **1.230** ангулярної будови [198].

Схема 1.77



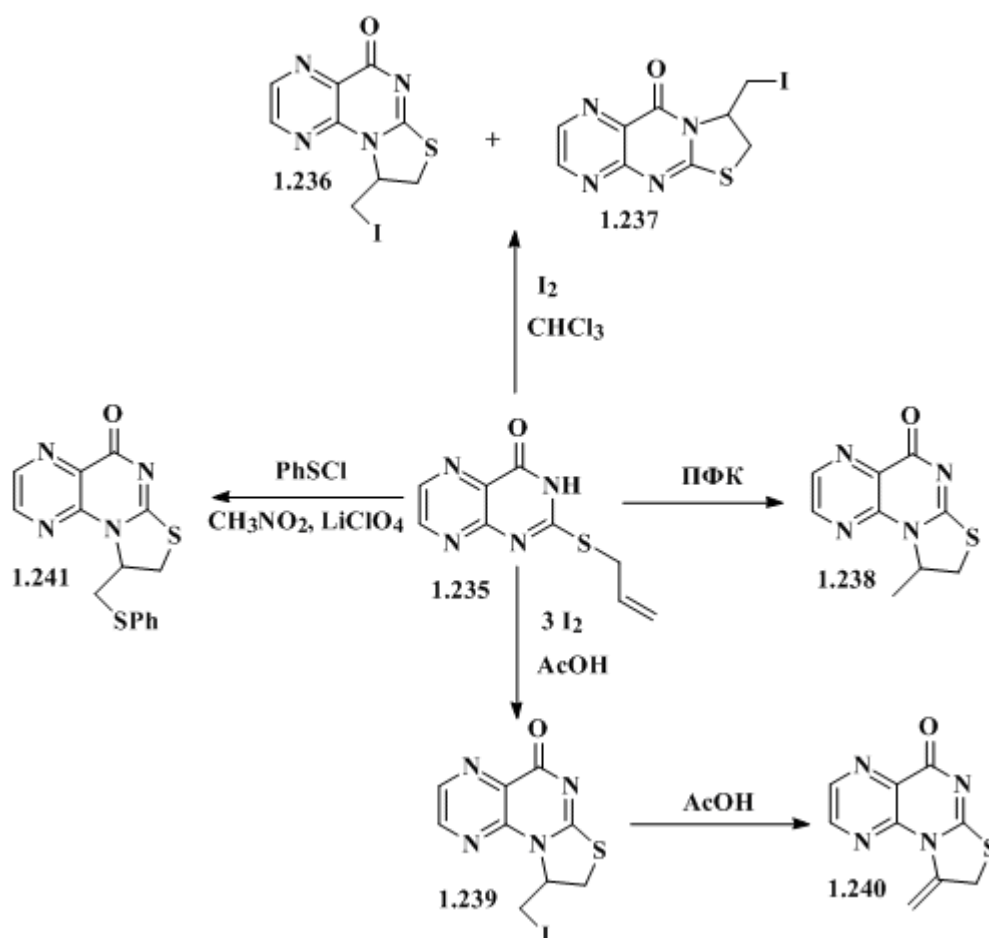
В аналогічних умовах пропаргільні та цинамільні тіоетери **1.231** циклізуються до відповідного тіазолопіридопіримідину **1.232** та тіазінопіридопіримідину **1.234** ангулярної будови [198].

Схема 1.78



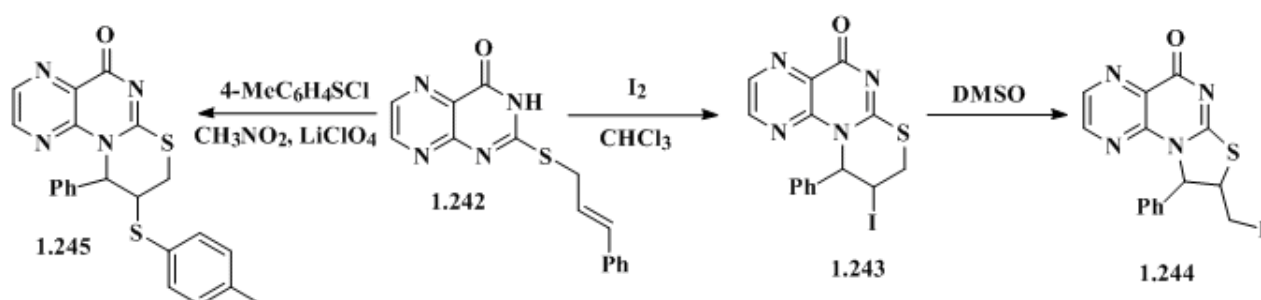
Електрофільна циклізація алільного тіоетеру **1.235** поліфосфорою кислотою, фенілсульфенілхлоридом та трикратним надлишком йоду відбувається регіоселективно з анелюванням тіазолінового циклу до конденсованої птеридопіримідинової системи та утворенням поліциклічних структур ангулярної будови **1.238**, **1.239**, **1.241**. Слід відмітити, що еквімолярна дія йоду в хлороформі на вихідний тіоетер проходить з утворенням суміші продуктів циклізації **1.236**, **1.237** [199].

Схема 1.79



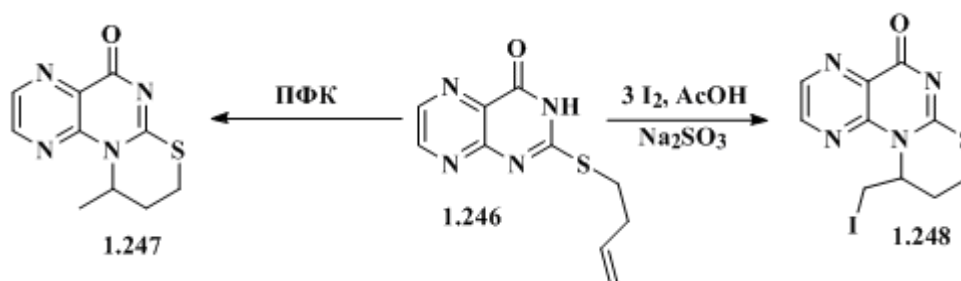
Дія поліфосфорної кислоти на цинамільний тіоестер **1.242** приводить до утворення складної суміші продуктів реакції, натомість йодування та арилсульфенілхлорування відбувається регіоселективно з анелюванням шестичленного тіазинового циклу до остову птеридопіримідину з утворенням продуктів ангулярної будови **1.243**, **1.245**. Продукт **1.243** йодування при обробці ДМСО зазнає ізомеризації до тіазолоптеридопіримідину **1.244** [199].

Схема 1.80



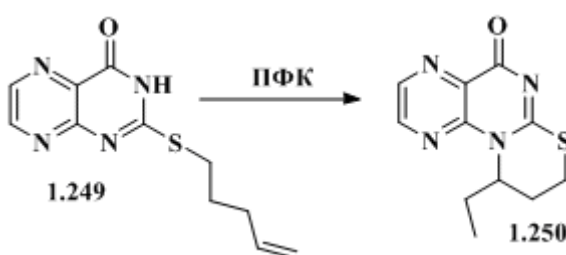
Електрофільна циклізація бутенільного тіоестеру **1.246** поліфосфорною кислотою та йодом відбувається регіоселективно з утворенням тіазиноптеридопіримідинів **1.247**, **1.248** [199].

Схема 1.81



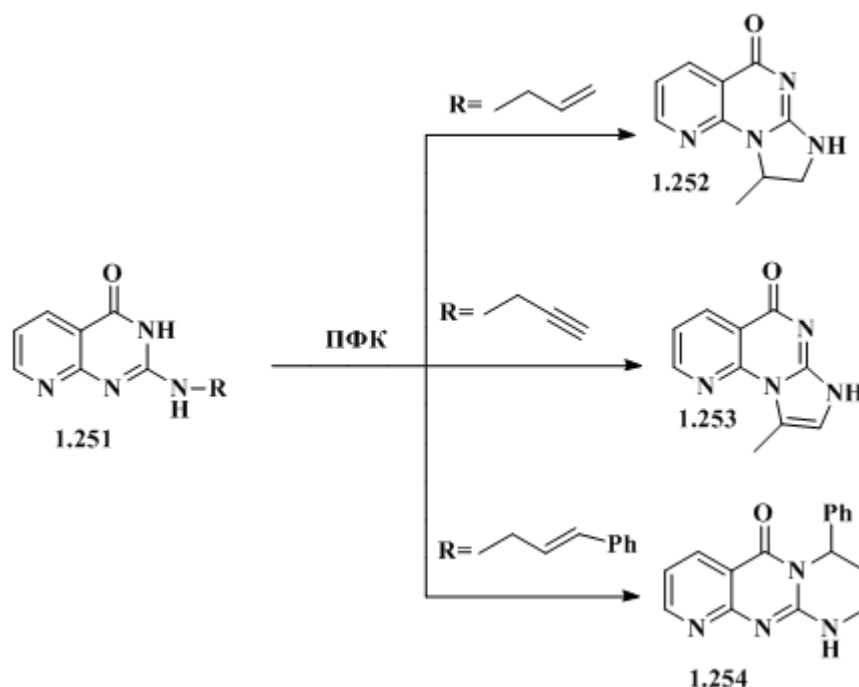
При циклізації пентенільного тіоестеру **1.249** поліфосфорною кислотою можна очікувати анелювання п'яти-, шести- та семичленного циклу. Авторами [199] підтверджено анелювання тіазинового циклу та утворення ангулярної конденсованої системи **1.250**.

Схема 1.82



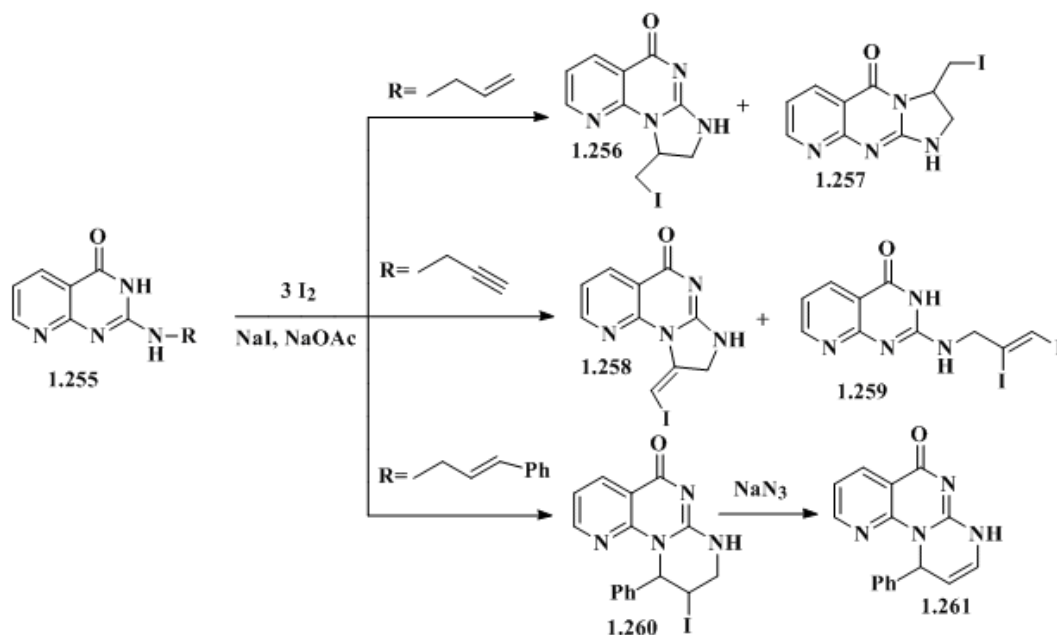
2-Аліл(пропаргіл)амінопіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-они **1.251** циклізуються поліфосфорною кислотою з анелюванням п'ятичленного циклу та утворенням трициклічних конденсованих систем ангулярної будови **1.252**, **1.253**. В аналогічних умовах цинамільний амін **1.251** з ПФК утворює лінійний тіазинопіридопіримідин **1.254** [200].

Схема 1.83



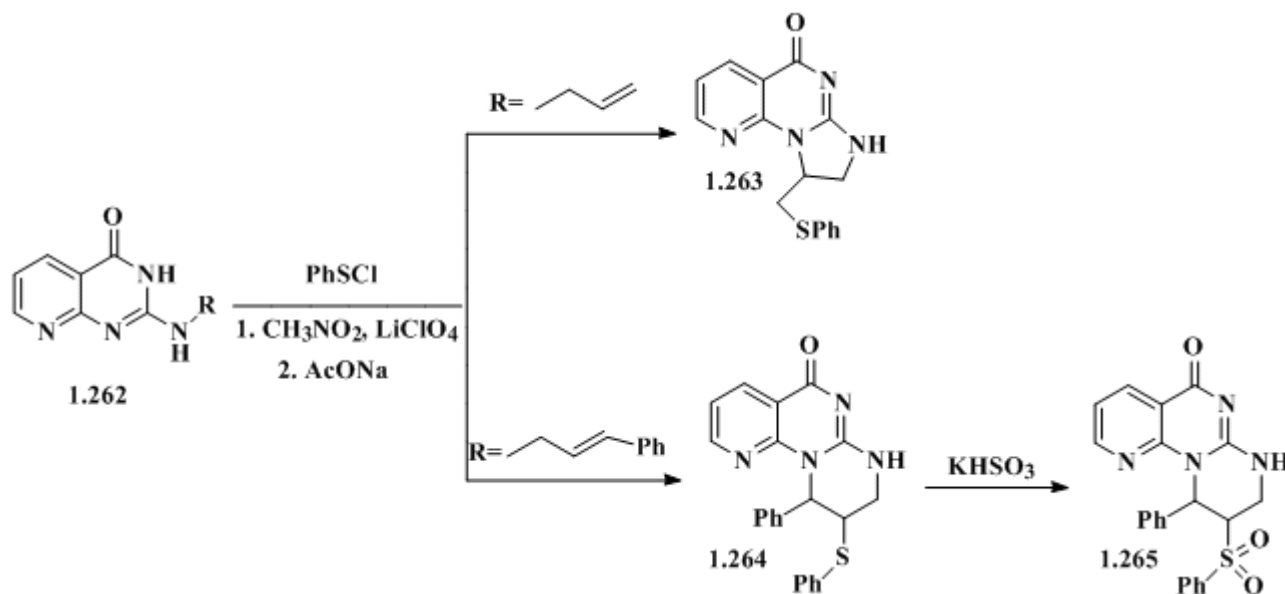
Йодування алільного аміну **1.255** відбувається не регіоселективно, а з утворенням суміші продуктів циклізації ангулярної та лінійної будови **1.256**, **1.257**. У випадку пропаргільного аміну **1.255** циклізація йодом приводить до суміші продуктів, а саме до ангулярного імідазопіридопіримідину **1.258** та дийодопохідного **1.259**. Цинамільний амін **1.255** регіоселективно циклізується йодом з анелюванням діазинового циклу до остова піридопіримідину [200].

Схема 1.84



Електрофільна циклізація 2-аліл(цинаміл)амінопіrido[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **1.262** під дією фенілсульфенілхлориду циклізуються до відповідних ангулярних фенілсульфаніл похідних **1.263**, **1.264** [200].

Схема 1.85

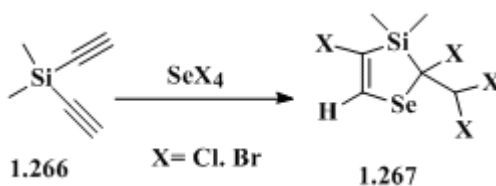


1.8. Гетероциклізація алкенільних та алкінільних сполук тетрагалогенідами селену та телуру

Телуро- та селеновмісні органічні сполуки проявляють широкий спектр біоактивності [47-74, 201-210]. Тому синтез таких халькогеновмісних сполук є надзвичайно актуальним. Одним із методів введення халькогену в склад органічних сполук є метод електрофільної циклізації халькогентетрагалогенідами алкенільних та алкінільних ациклічних та гетероциклічних сполук. Такі реакції приводять до утворення як продуктів приєднання, так і до циклізації. Слід зауважити, що в останньому випадку можуть утворюватися ендо- та екзоциклічні халькогеновмісні гетероцикли. В даному підрозділі описані літературні відомості тільки по реакціям циклізації халькогентетрагалогенідами алкенільних та алкінільних ациклічних та гетероциклічних сполук.

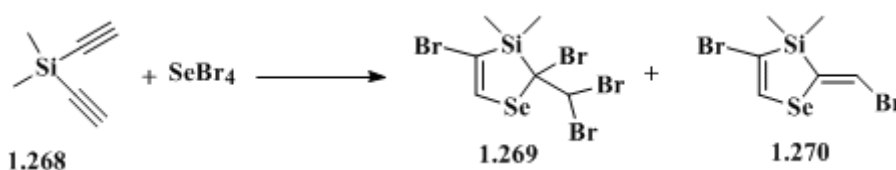
Так, діетінілсілан **1.266** циклізується тетрагалогенідами селену до селеновмісного продукту **1.267** [211].

Схема 1.86



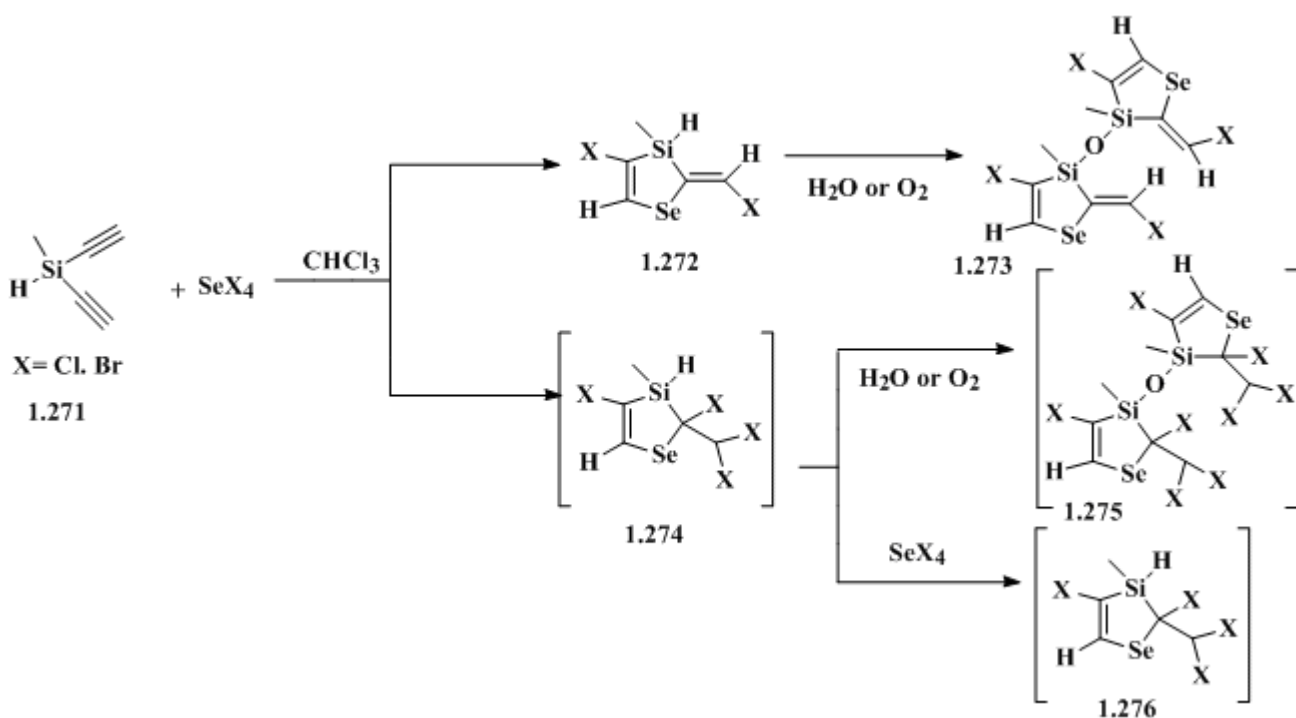
Натомість, автори С.В Амосова та ін. [212] вказують, що взаємодія тетраброміду селену з сіланом **1.268** проходить не регіоселективно, а з утворенням суміші продуктів циклізації **1.269**, **1.270**.

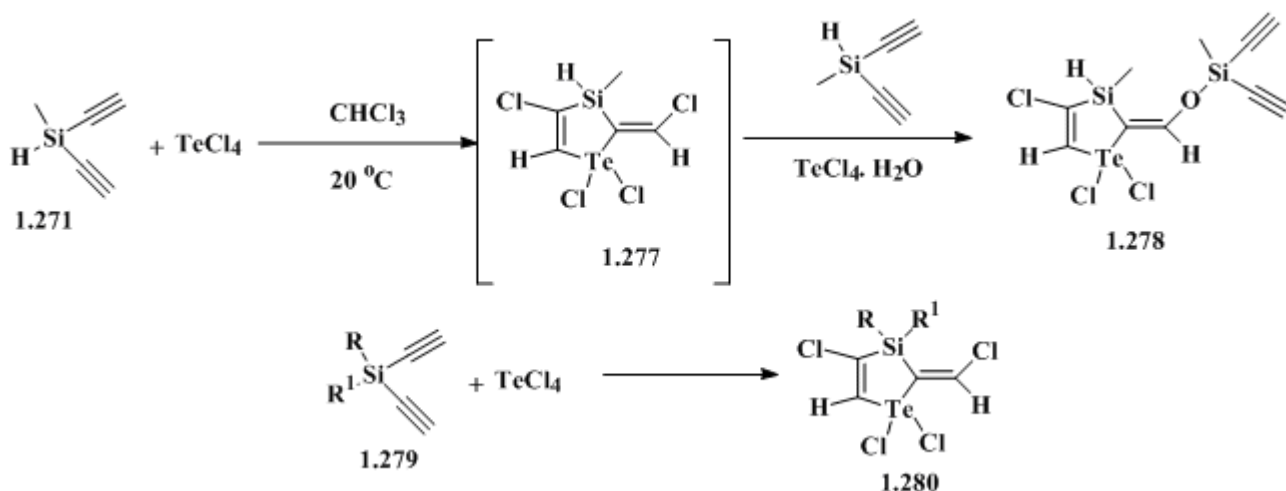
Схема 1.87



Тетрагалогеніди селену ініціюють циклізацію диетинілмонометилсілану **1.271** до продукту **1.272**, який реагує з водою або киснем з утворенням етеру **1.273**. Тетрахлорид телуру реагує з силанами **1.271**, **1.279** аналогічним чином з утворенням етеру **1.278** та тетрахлоропохідного **1.280**, які містять чотирікоординований атом телуру [213].

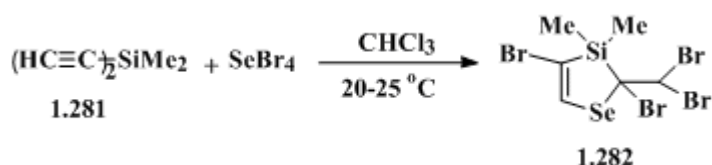
Схема 1.88





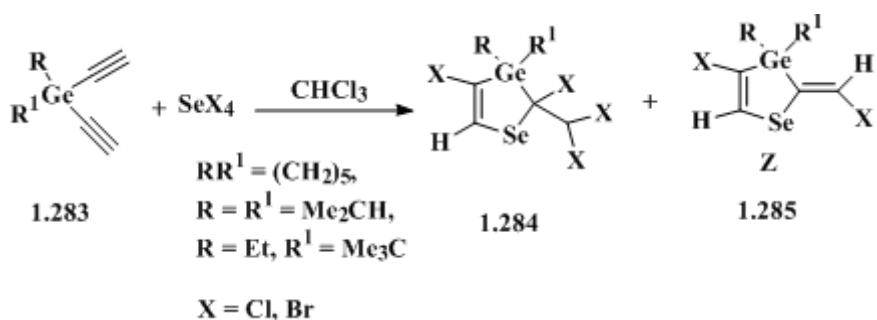
Результатом взаємодії тетраброміду селену з сіланом **1.281** є тетрабромопохідне **1.282** з ендосиклічним атомом селену [214].

Схема 1.89



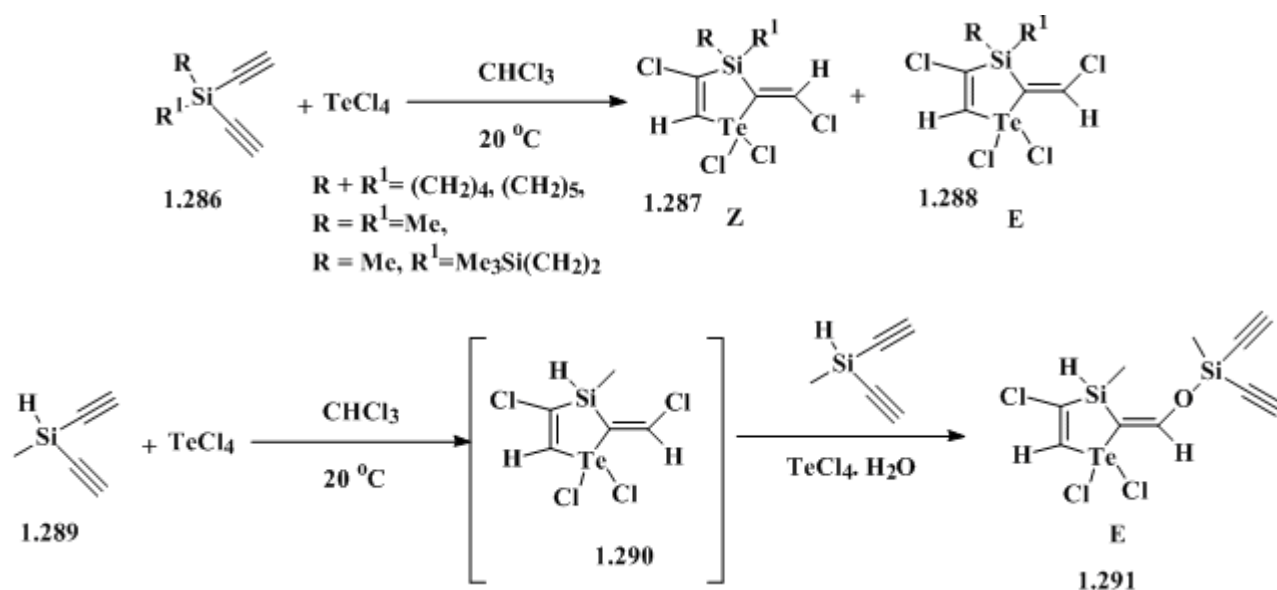
Похідні германію **1.283** циклізуються тетрагалогенідами селену до суміші продуктів циклізації **1.284**, **1.285** [215].

Схема 1.90



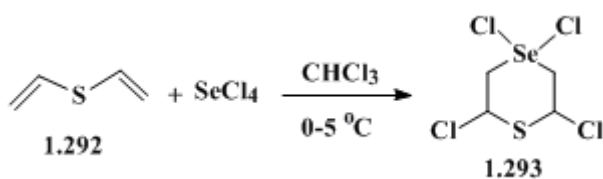
Ненасичені силани **1.286**, **1.289** циклізуються тетрахлоридом телуру до суміші геометричних ізомерів **1.287**, **1.288**. Використання надлишку сілану приводить до утворення етеру **1.291** [216].

Схема 1.91



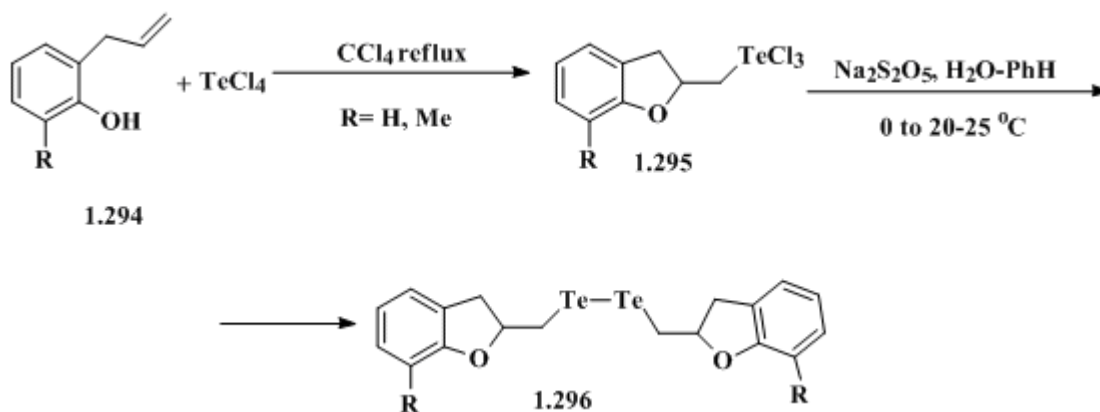
Електрофільна циклізація дивінілсульфіду **1.292** тетрахлоридом селену приводить до утворення продукту циклізації **1.293** з чотирма координуваними атомами селену [217].

Схема 1.92



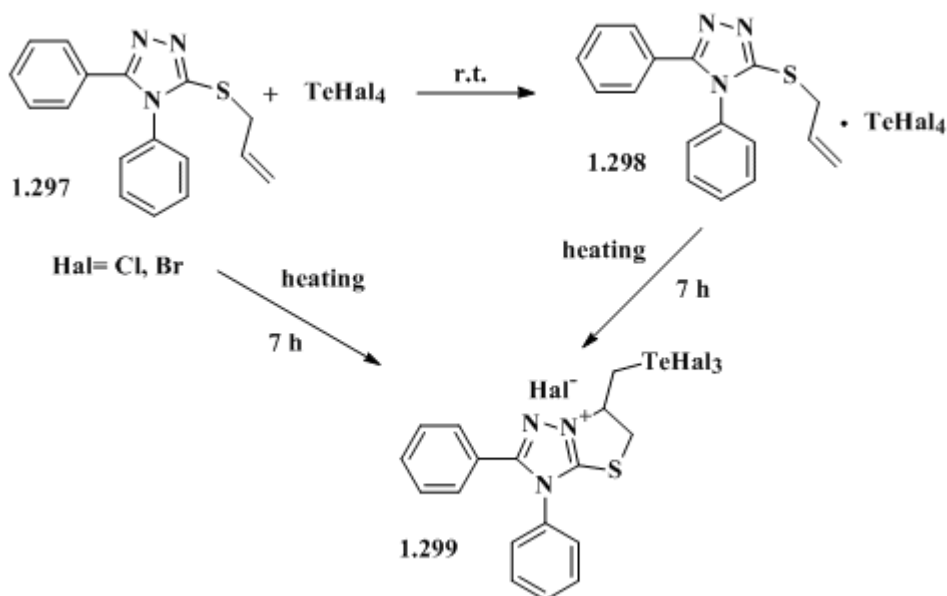
o-Алілфеноли **1.294** циклізуються тетрахлоридом телуру до фуранів **1.295**, які обробкою персульфатом натрію перетворюються на відповідні дителуриди **1.296** [218].

Схема 1.93



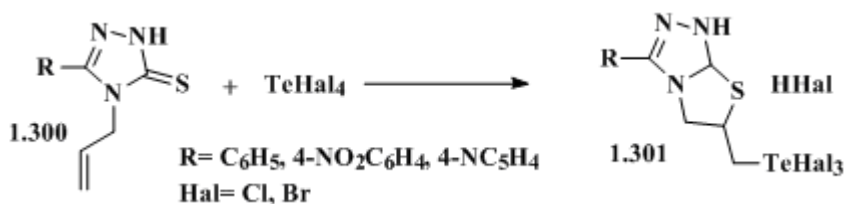
Циклізацією алільних тіоетерів 1,2,4-триазолу **1.297** тетрагалогенідами телуру при нагріванні можна отримати тіазолінотриазоли **1.299**. Слід відмітити, що проведення реакції при кімнатній температурі приводить до утворення молекулярного комплексу **1.298** [219].

Схема 1.94



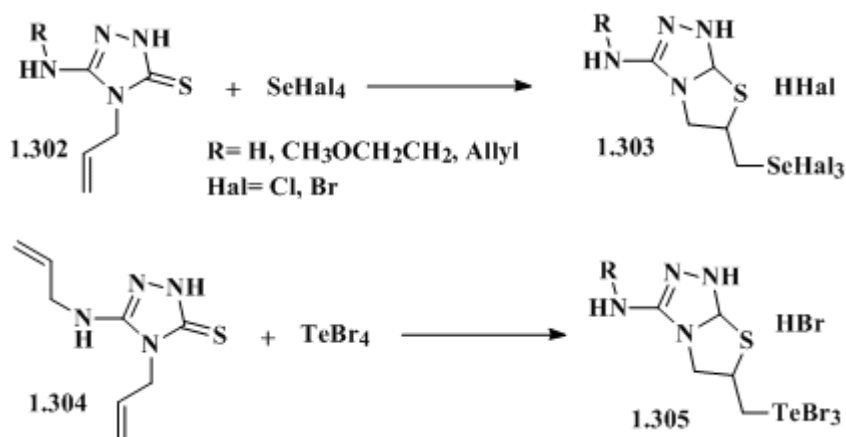
Взаємодією тетрагалогенідів телуру з N-алільними 1,2,4-триазол-3-тіонами **1.300** отримують гідрогалогеніди тіазолотриазолу **1.301** [220].

Схема 1.95



Гетроциклізація 4-аліл-5-алкіламіно-1,2,4-триазол-3-тіону **1.302** тетрагалогенідами селену відбувається регіоселективно з утворенням солей **1.303**. Введення додаткового алільного замісника в п'яте положення триазолу не змінює напрямку циклізації тетрагалогенідами селену та телуру і дозволяє отримувати гідрогалогеніди **1.305** [221].

Схема 1.96



Таким чином, використання тетрагалогенідів селену і телуру в електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації дає можливість синтезувати потенційно біологічно активні халькогеновмісні гетероцикли.

1.9. Арилтелуртригалогеніди як електрофільні реагенти

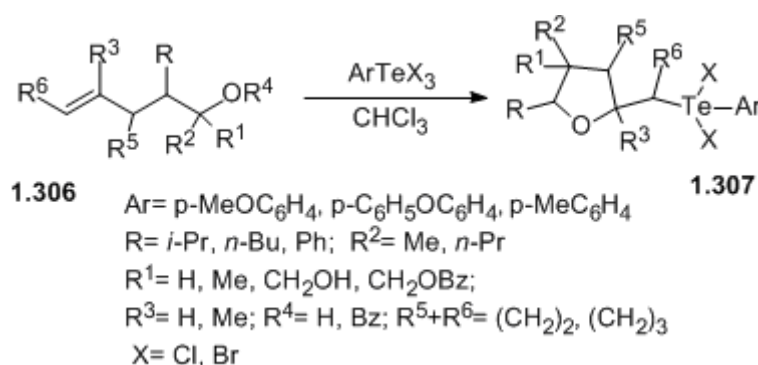
В порівнянні з тетрагалогенідами телуру використання арилтелуртрихлоридів в якості електрофільних агентів є обмежене. Даний факт пояснюється їх меншою активністю та невеликою розчинністю. В даному підпідрозділі наведені літературні дані по використанню арилтелуртригалогенідів як електрофільних агентів в реакціях гетероциклізації..

1.9.1. Синтез арилтелурометилфуранів.

Найбільш вивчені реакції арилтелуртригалогенідів с γ,δ -алкенильними спиртами, карбонильними сполуками, кислотами та їх похідними. Взаємодія *n*-алкокси(алкіл)фенілтелуртрихлоридів з термінально незаміщеними γ,δ -ненасиченими спиртами та етерами **1.306** в хлороформі дозволяє одностадійно отримувати похідні тетрагідрофурана **1.307** з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Використання *n*-метоксифенілтелуртриброміду в синтезі телурфункціоналізованого фурана зменшує виходи продуктів [222]. Циклізація стерично затруднених алкенолів **1.306** арилтелуртрихлоридами з високими виходами (85-98%)

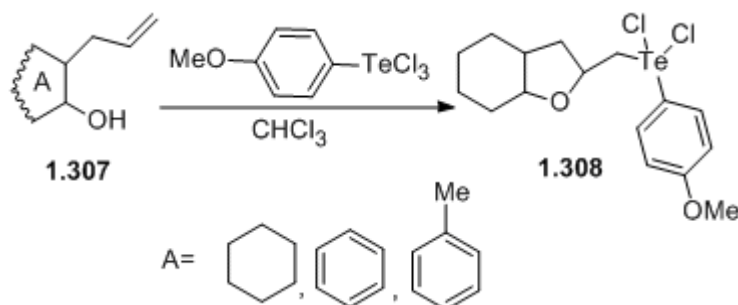
утворює 2,3,5-заміщені тетрагідрофурани **1.307** [223]. γ,δ -Алконоли, що містять подвійний карбоновий зв'язок в аліциклах, під дією арилтелуртригалогенідів анелюють фурановий цикл з утворенням біциклічних фуранов **1.307** [222]. Використання в реакції алкенільних гліколів чи дибензилових етерів **1.306** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом дозволяє отримувати 2,5-функціоналізовані тетрагідрофурани **1.307**, які можуть бути використані для подальшої функціоналізації. Вихід продуктів циклізації гліколів складає 96%, введення бензилових естерів зменшує вихід цільових продуктів до 65% [223].

Схема 1.97



Коденсований функціонально заміщений тетрагідрофуран **1.309** з високими виходами утворюється взаємодією *n*-метоксифенілтелуртрихлорида з 2-алілциклогексаноном чи *o*-алілфенолом **1.308** в хлороформі [222,223].

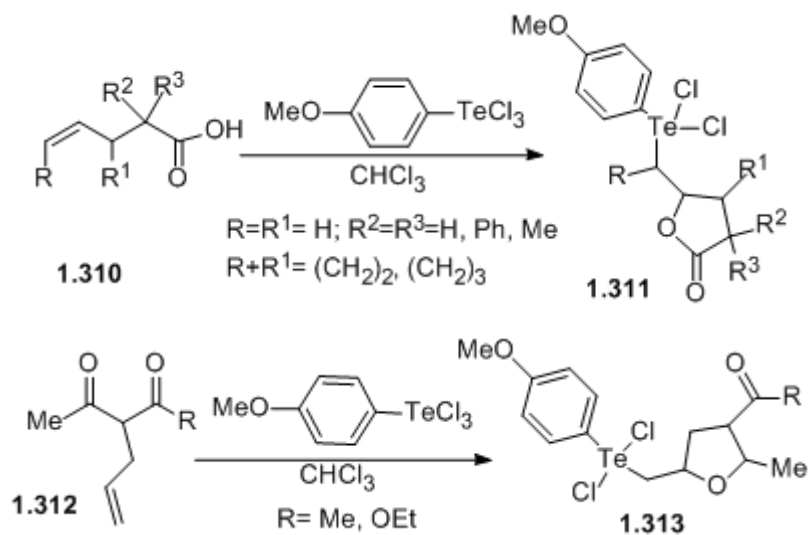
Схема 1.98



Реакція *n*-метоксифенілтелуртрихлорида з γ,δ -ненасиченими карбоновими кислотами **1.310** приводить до утворення арилдихлоротелурометилзаміщених похідних γ -лактонів **1.311** з виходами 80-

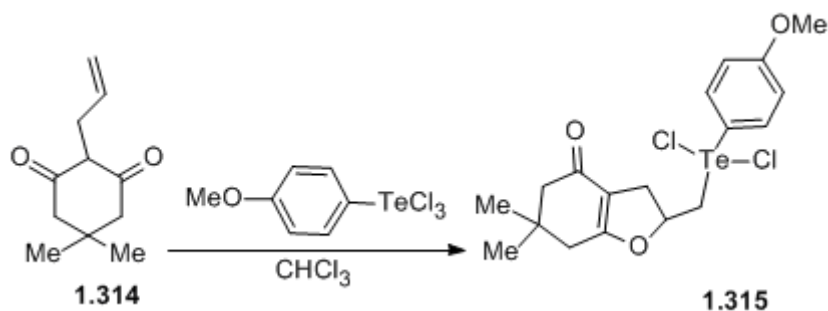
87% [224]. В то й же час α -алкеніл оксоестери **1.312** перетворюються в аналогічних умовах на відповідні 2,3,5-заміщені похідні фуранового ряду **1.313**.

Схема 1.99



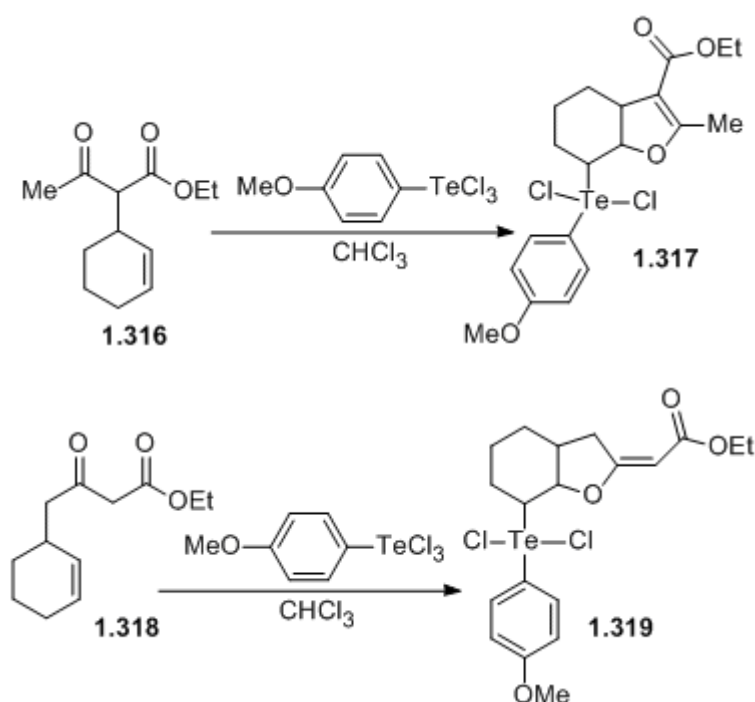
Дія *p*-метоксифенілтелуртрихлорида на α -алкенілзаміщені β -дикарбонільні сполуки **1.312** проходить з утворенням телурофункціоналізованих фуранів **1.315** шляхом процесу циклізації енольної форми дикетонів [225].

Схема 1.100



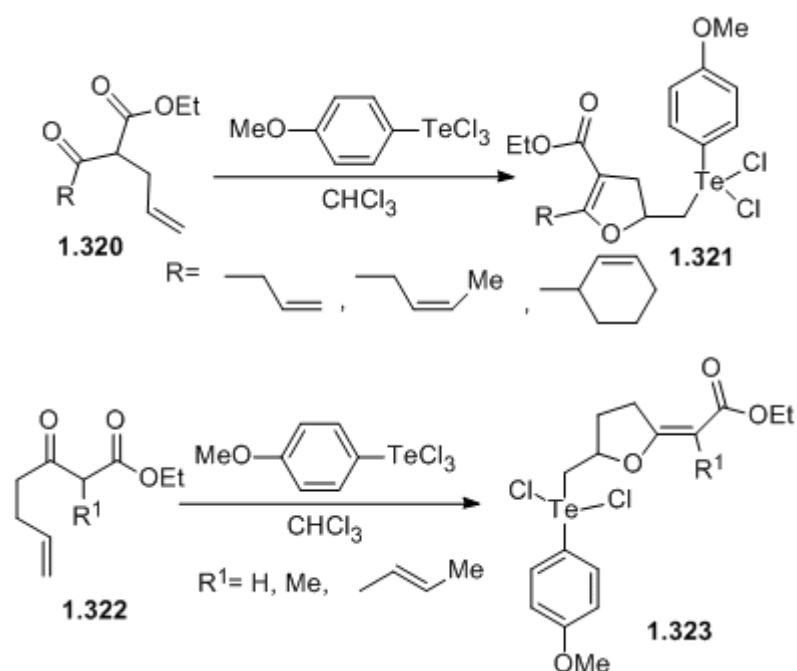
Введення циклогексенового цикла в молекулу естеру дозволяє отримувати конденсовані фурани **1.317**, **1.319** з арилтелуровим фрагментом [227].

Схема 1.101



α,γ -Диаліл- β -оксоестери при дії *n*-метоксифенілтелуртрихлорида в середовищі хлороформа перетворюються в заміщені фураны **1.321**. γ -Алкенілзаміщені β -дикарбонільні сполуки в тих же умовах перетворюються в 2,5-заміщені тетрагідрофураны **3.323**, які містять екзоциклічний подвійний зв'язок. [225, 226, 228].

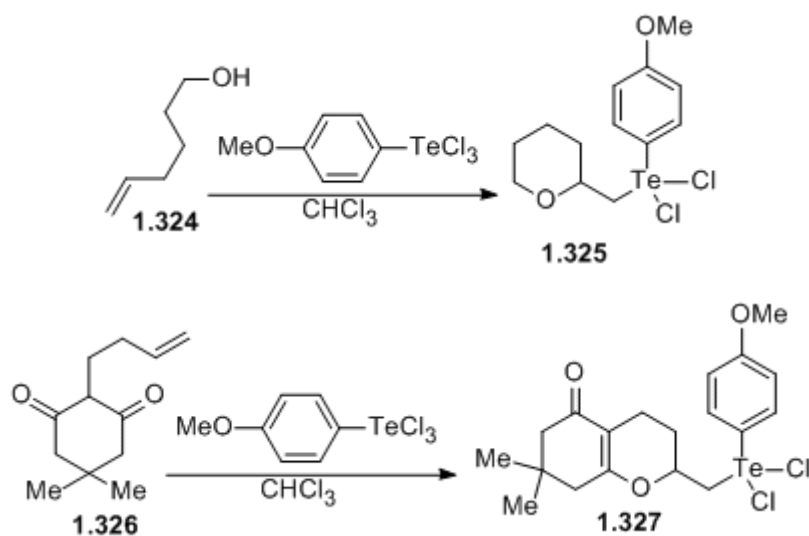
Схема 1.102



1.9.2. Синтез арилтелуromетилпіранів.

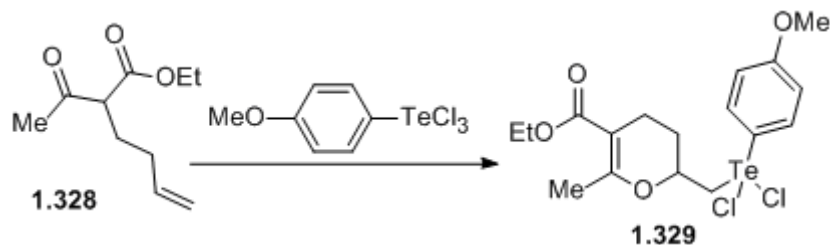
Використання 5-гексенола **1.324** в реакції циклізації *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом дозволяє отримувати 2-арилтелуromетилзаміщені похідні пірана **1.325** з виходом 93%. Похідні пірана **1.327** можна одержати також взаємодією бутенільних дикарбонільних сполук **1.326** з арилтелуртрихлоридом в середовищі хлороформа з виходом 90% [222, 225].

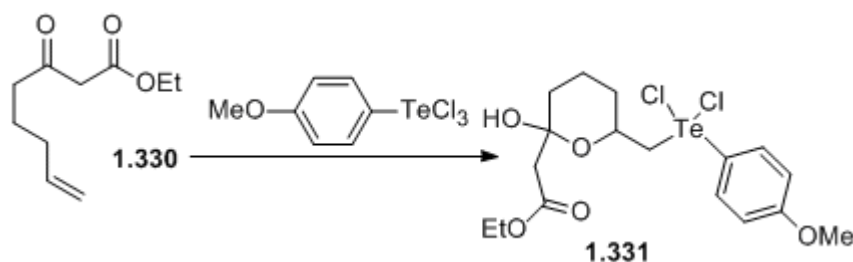
Схема 1.103



Похідні пірана **1.329**, **1.331** утворюються в результаті циклізації арилтелуртрихлоридом бутенільних та пентенільних похідних α -(γ)-кетоестерів в середовищі хлороформа. Входи цільових продуктів складає 65% [226].

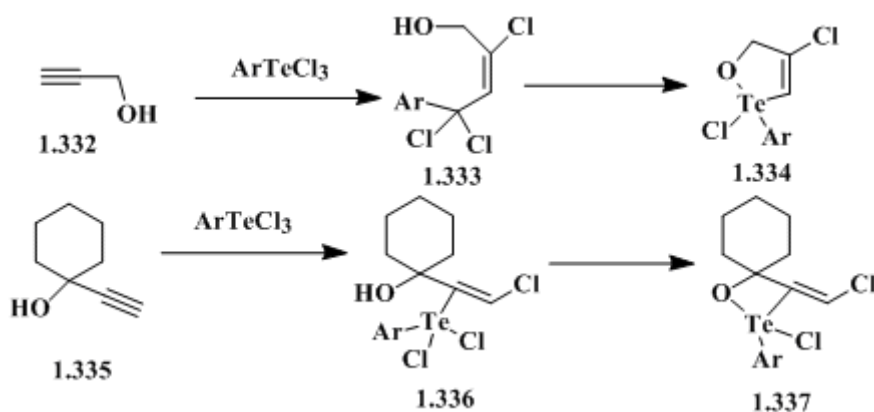
Схема 1.104





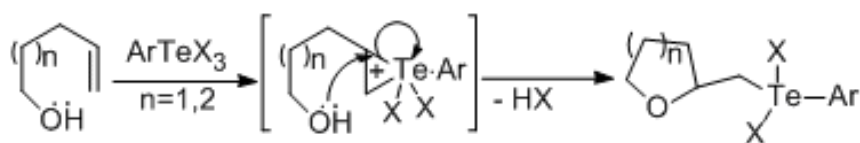
Пропаргільні спирти **1.332**, **1.335** циклізуються під дією арилтелуртрихлоридів до телурооксетанових похідних з екзоциклічним арил телуровим фрагментом **1.334**, **1.337** [222].

Схема 1.102



Очевидно, реакції телуроіндукованої циклізації відбуваються за наступним механізмом:

Схема 2.106



Заміна кисню як додаткового нуклеофільного центру на сульфур чи нітроген відкриває шлях до синтезу нових біоперспективних сульфур(селен)- та нітрогенвмісних гетероциклів.

Резюме

Отже, аналіз літературних відомостей вказує на великий потенціал використання електрофільної гетероциклізації в синтезі поліядерних

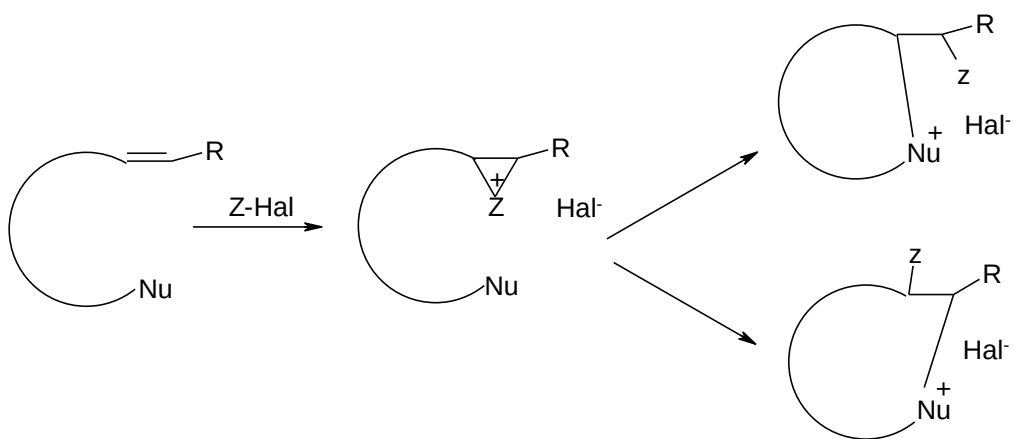
гетероциклічних систем. З метою синтезу біологічно активних сполук найбільш ефективним є використання халькогеногалогеновмісних електрофілів, що дають можливість синтезувати халькогеногалогеновмісні гетероцикли.

Показано, що потенціал використання алкеніл(алкініл)-функціоналізованих азинів для дослідження регіонаправленості реакцій електрофільної гетероциклізації під дією халькогеновмісних електрофільних реагентів є актуальною задачею.

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

З літературного огляду слідує, що метод електрофільної циклізації є потужним інструментом конструювання конденсованих гетероциклічних поліядерних систем. Потенціал цього методу далеко не вичерпаний, а закономірності процесу вивчені недостатньо. Варіювання структурою субстратів та електрофільних агентів створює можливості для розробки нових напрямків гетероциклізацій. Одним із перспективних напрямків дослідження електрофільних гетероциклізацій є використання нових та малодосліджених електрофільних реагентів. Зокрема, використання халькогентетрагалогенідів та арилхалькогентригалогенідів відкриває шлях до синтезу нових біоперспективних халькогеновмісних гетероциклів на основі азинів.

Електрофільна гетероциклізація реалізується для субстрату, що містить нуклеофільний центр кратний зв'язок та додатковий внутрішньомолекулярний нуклеофільний центр. При дії на такий об'єкт галогеновмісного електрофільного реагента можливо утворення продуктів приєднання та ізомерних продуктів гетероциклізації.



В якості азинів досліджувалися піразолопіримідини, тієнопіримідини, хіназоліни, піримідини та хіноліни, що містять алкенільний чи алкінільний замісник в різних положеннях гетероциклу. Як електрофіли використані галогени (бром, йод та хлор), тетрагалогеніди селену і телуру, арилтелуртригалогеніди.

2.1. Галогеноциклізація S(N,O,Se)-алкенільних(алкінільних) діазинів та азинів

2.1.1. Галогеноциклізація S(N,O)-алкенільних(алкінільних) піразолопіримідинів

Серед великої кількості азинів система піримідину у біологічному відношенні є однією з найбільш важливих. Похідні піримідину розповсюджені у природі та приймають участь у багатьох біологічних процесах. Серед конденсованих похідних піримідину особливе місце належить пурину та його ізомеру – піразолопіримідину. Серед функціоналізованих піразолопіримідинів виявлені інгібітори ферментів та кардіопротектори [228-233], алопурінол використовується при лікуванні подагри. Похідні арилпіразоло[3,4-*d*]піримідину є ефективними засобами при лікуванні псоріазу, цитостатичній терапії пухлин, терапії кортикостероїдними препаратами, при лікуванні епілепсії внаслідок біосинтезу серотоніну [234-244]. Заміщені піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они є інгібіторами циклін-залежних кіназ [245-247], фосфодіестерази [234, 248-253], володіють цінними фунгіцидними [254-257] та протигіперурицимічними [258] властивостями. Структурний фрагмент піразоло[3,4-*d*]піримідинів використовується для розробки нових лікарських препаратів, тому побудова поліядерних систем на основі піразолопіримідину є перспективним напрямком в цьому відношенні. Відомо, що аелювання до піразолопіримідинону додаткового циклу привела до розробки ефективних антагоністів аденозин-A2 рецепторів [259-266].

Разом з тим, синтез саме поліциклічних сполук на основі піразолопіримідинів є найменш дослідженим. В силу цього, застосування електрофільної гетероциклізації, як простого та ефективного підходу до синтезу поліядерних гетероциклічних систем на основі піразолопіримідину є актуальною проблемою.

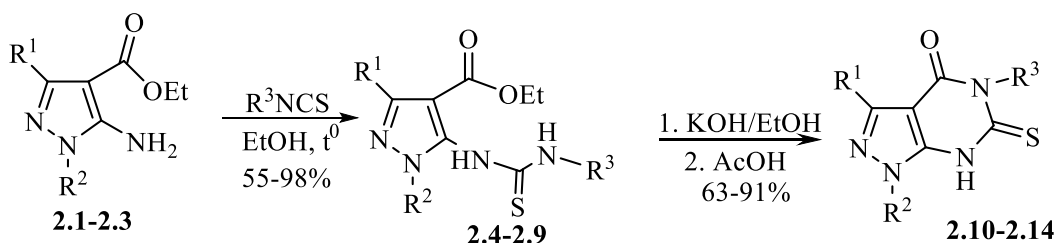
2.1.1.1. Синтез 4-оксо(іміно)-піразоло[3,4-*d*]піримідин тіонів та їх алкенільних похідних [276-281]

З піразолопіримідинів найбільш доступний 6-алкенілтіо(оксо, аміно) заміщений піразоло[3,4-*d*]піримідин, який і був першим об'єктом для дослідження галогенування.

Для синтезу піразоло[3,4-*d*]піримідинової системи обрано найбільш зручний спосіб синтезу, що включає взаємодію ізотіоціанатів та функціоналізованих амінопіразолів, які містять в *орто*-положенні ціано(карбетокси)-групу [267-274]. Вибір ізотіоціанатів ґрунтувався на тому, щоб ввести замісник у положення 5 конденсованої системи. Це дозволить проводити реакцію електрофільної гетероциклізації регіоселективно по нітрогену положення 7 піразоло[3,4-*d*]піримідинової системи, зменшуючи імовірність утворення суміші продуктів ангулярної та лінійної будови, що були описані у роботах [112, 114, 275].

Тіосечовини **2.4-2.9** було синтезовано за відомими методиками, які вдалося оптимізувати. Було встановлено при зменшенні часу проведення конденсації з 8 до 4 год в киплячому етанолі у порівнянні з оригінальними методиками виходи цільових тіосечовин не зменшилися. Дія двократного надлишку калій гідроксиду на тіосечовини **2.4-2.9** з наступною нейтралізацією розведеною оцтовою кислотою приводить до утворення заміщених 4-оксо-піразоло[3,4-*d*]піримідин тіонів **2.10-2.14** [276, 277].

Схема 2.1



$R^1 = H$ (**2.1, 2.2, 2.4-2.7, 2.10-2.13**), CH_3 (**2.3, 2.8, 2.14**);

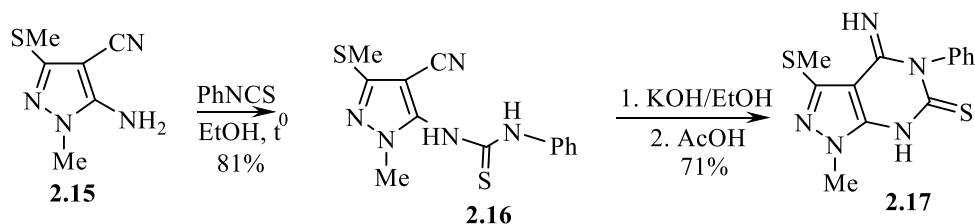
$R^2 = H$ (**2.1, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7-2.9, 2.10, 2.11, 2.13, 2.14**), C_6H_5 (**2.2, 2.6, 2.12**);

$R^3 = CH_2=CHCH_2$ (**2.7, 2.13**), C_6H_5 (**2.4, 2.6, 2.8, 2.10, 2.12, 2.14**); 4-*i*-PrC₆H₄ (**2.5, 2.11**), 4-NO₂C₆H₄ (**2.9**)

Слід відмітити, що при використанні *para*-нітрофенілізотіоціанату вдалося синтезувати тільки тіосечовину, а циклізація лугом не відбувалася. Можливо, наявність сильного акцептора унеможливорює процес циклізації.

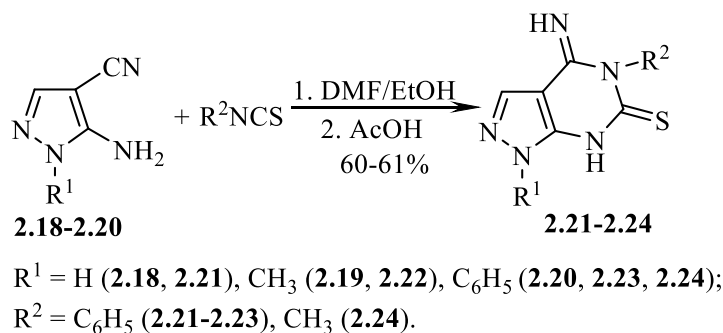
За аналогічною методикою було одержано тіон **2.17**, що містить в положенні 4 піримідину іміно-групу [278].

Схема 2.2



При спробі провести конденсацію 3-незаміщених ціаноамінопіразолів **2.18-2.20** з ізотіоціанатами в аналогічних умовах продукти приєднання та циклізації не утворювалися. Тому, було розроблено інший метод – одночасну конденсацію та циклізацію аміноціанопіразолів в середовищі ДМФА та присутності двократного надлишку луку [277].

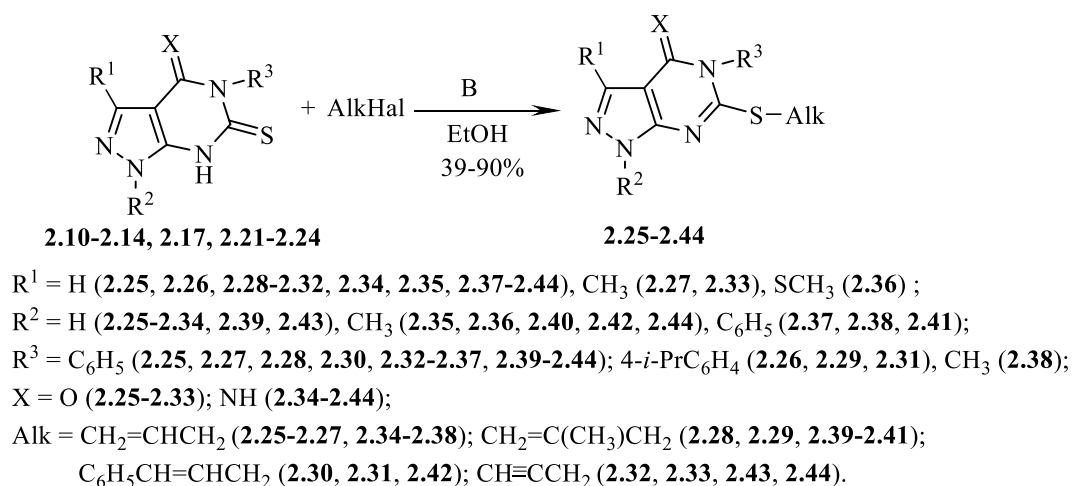
Схема 2.3



Слід зазначити, що ні проміжні тіосечовини, ні калієві солі тіонів **2.21-2.24** з реакційної суміші не виділяли. Виходи коливаються в межах 60-70%. Сполуки **2.11, 2.13, 2.14, 2.17, 2.22, 2.24** раніше не описані у літературі.

Для синтезу вихідних ненасичених тіоетерів, як об'єктів для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації було проведено алкілювання тіонів **2.10-2.14, 2.17, 2.21-2.24** ненасиченими галогенопохідними [276-281].

Схема 2.4



Алкілювання проводили при різних умовах, змінюючи температурні режими та основу. У методі А використовували як основу калій гідроксид, а реакцію проводили за температури 50°C. У методі В в якості основи використовували натрій етилат при кип'ятінні в середовищі етанолу. У методі С реакцію проводили за кімнатної температури в присутності КОН. Виходи тіотерів **2.25-2.44** представлені у таблиці 2.1. Аналізуючи дані таблиці, можна зробити висновок, що для імінопохідних найкраще використовувати метод В. Натомість для оксопохідних кращі виходи спостерігаються при проведенні алкілювання за умов методу С. Найвищими виявилися виходи пропаргільних тіотерів [281].

Таблиця 2.1. Виходи тіотерів **2.25-2.44**

№	R ¹	R ²	R ³	X	Alk	Вихід, %		
						Метод А	Метод В	Метод С
2.25	H	H	Ph	O		64	57	68
2.28	H	H	Ph	O		60	55	62
2.30	H	H	Ph	O		68	61	75
2.32	H	H	Ph	O		67	63	78
2.26	H	H	4- <i>i</i> Pr-	O		46	44	50

			C ₆ H ₄					
2.29	H	H	4-iPr-C ₆ H ₄	O		70	70	77
2.31	H	H	4-iPr-C ₆ H ₄	O		83	80	88
2.27	CH ₃	H	Ph	O		67	65	70
2.33	CH ₃	H	Ph	O		80	78	84
2.36	SCH ₃	CH ₃	Ph	NH		62	68	54
2.34	H	H	Ph	NH		45	51	40
2.39	H	H	Ph	NH		49	55	43
2.43	H	H	Ph	NH		49	57	46
2.35	H	CH ₃	Ph	NH		72	93	-
2.40	H	CH ₃	Ph	NH		67	78	-
2.42	H	CH ₃	Ph	NH		64	81	-
2.44	H	CH ₃	Ph	NH		88	92	-
2.37	H	Ph	Ph	NH		39	42	-
2.39	H	Ph	Ph	NH		56	60	-
2.38	H	Ph	CH ₃	NH		85	90	-

Склад одержаних тіоетерів підтверджено елементним аналізом, а будову – спектральними методами. На рисунку 2.1 приведений спектр ПМР тіоетеру **2.25** [280].

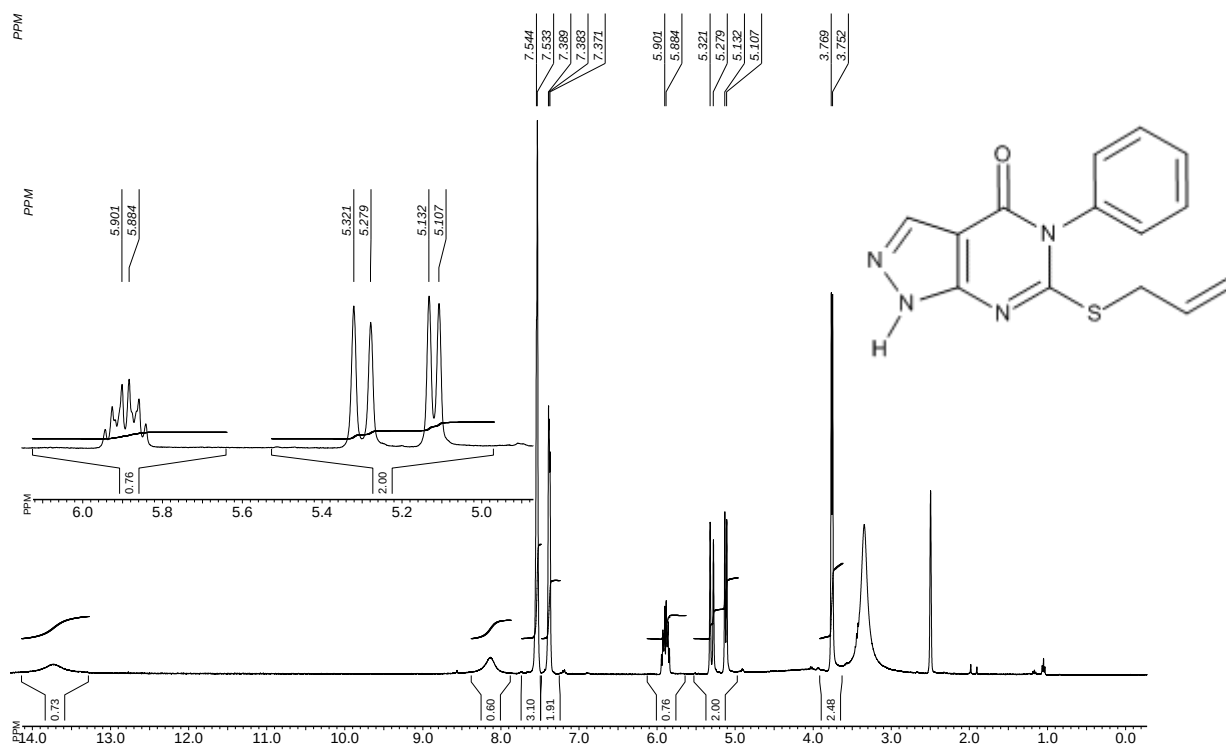
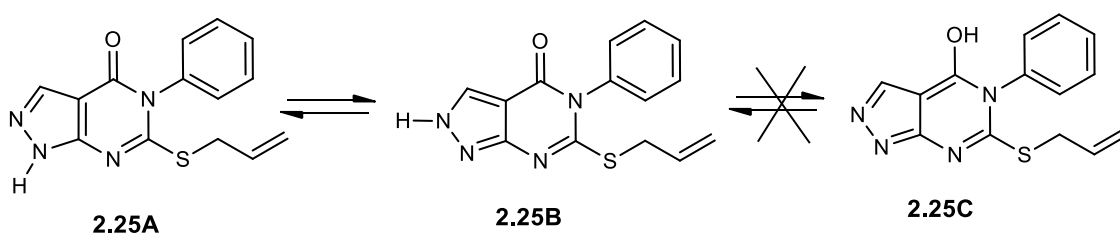


Рис. 2.1 Спектр ПМР сполуки 2.25.

Для термінально незаміщених тіоетерів нами виявлена азольна таутомерія. Наприклад, у спектрі ПМР сполуки 2.25 сигнали ароматичного протону піразольного циклу при 8.1 м.ч. та групи NH при 13.7 м.ч. сильно уширені. Цей факт свідчить про те, що в сполуці можливим є таутомерний перехід:

Схема 2.5



Із трьох теоретично можливих таутомерів доведено існування у розчині лише перших двох. Поскілки дослідження по ЯЕО не виявили взаємодії протонів N-фенільного замісника з гідроксильною групою наявною в третьому таутомері, ми можемо стверджувати про його відсутність в даних умовах.

При додаванні до розчину сполуки 2.25 у ДМСО краплини трифтороцтової кислоти уширення сигналів протонів піразольного циклу

зникає. В спектрі ЯМР¹³C наявність таутомерії призводить до того, що в зв'язку з уширенням сигналів зникають піки атомів Карбону гетероциклічного фрагменту молекули, а залишаються лише сигнали атомів Карбону фенільного замісника і алільної групи. При вимірюванні спектру ЯМР ¹³C в присутності слідів трифтороцтової кислоти (рис. 2.2) в ньому проявляються сигнали всіх наявних у молекулі атомів Карбону.

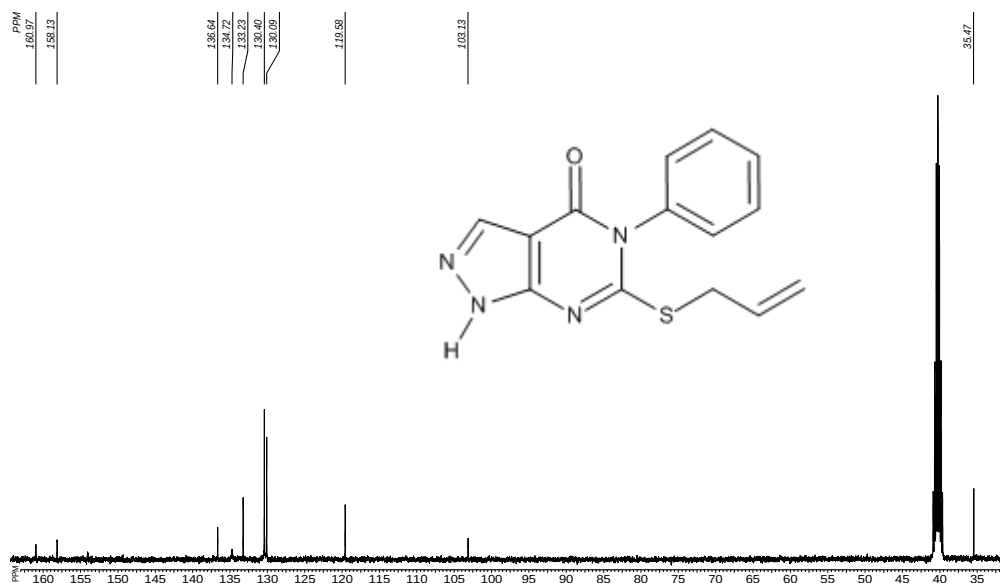


Рис. 2.2 Спектр ЯМР ¹³C алільного тіоетеру **2.25** в присутності слідів трифтороцтової кислоти.

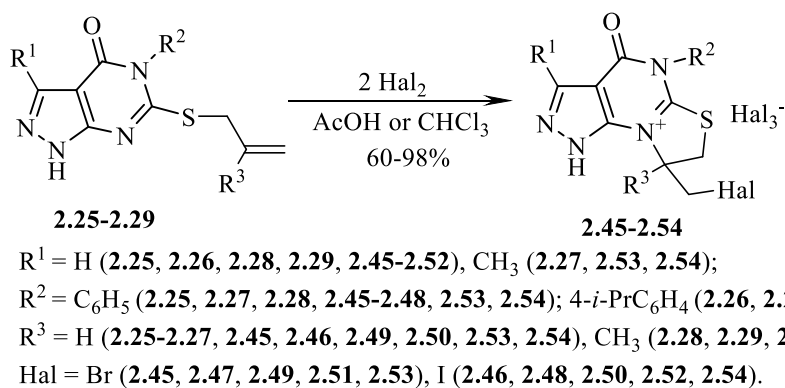
2.1.1.2. Електрофільна гетероциклізація термінально незаміщених алільних тіоетерів піразоло[3,4-d]піримідину під дією галогенів [278, 282-287].

Наявність двох нуклеофільних центрів у тіотерах **2.25-2.30** створює передумови для анелювання додаткового гетероциклу шляхом електрофільної гетероциклізації. У роботах [112, 114, 275] в якості циклізуючого агенту було використано лише йод. Ми вирішили розширити дослідження використавши також бром [278, 282-287].

Галогенування проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти чи хлороформу. Незалежно від використаного розчинника одержано тригалогеніди **2.45-2.54**, які містять тiazолінієвий фрагмент. Кращі виходи

спостерігаються при використанні хлороформу, що можна пояснити частковою розчинністю продуктів реакції в оцтовій кислоті. Проте, різниця несуттєва і складає приблизно 5%.

Схема 2.6



Для доказу будови одержаних сполук **2.45-2.54** був використаний комплексний спектральний аналіз (COSY, NOESY, HMBC, HSQC). Результати приведено на прикладі сполуки **2.52** [282]. Дані віднесення сигналів представлені на рис. 2.3, а перелік знайдених кореляцій представлений у табл. 2.2.

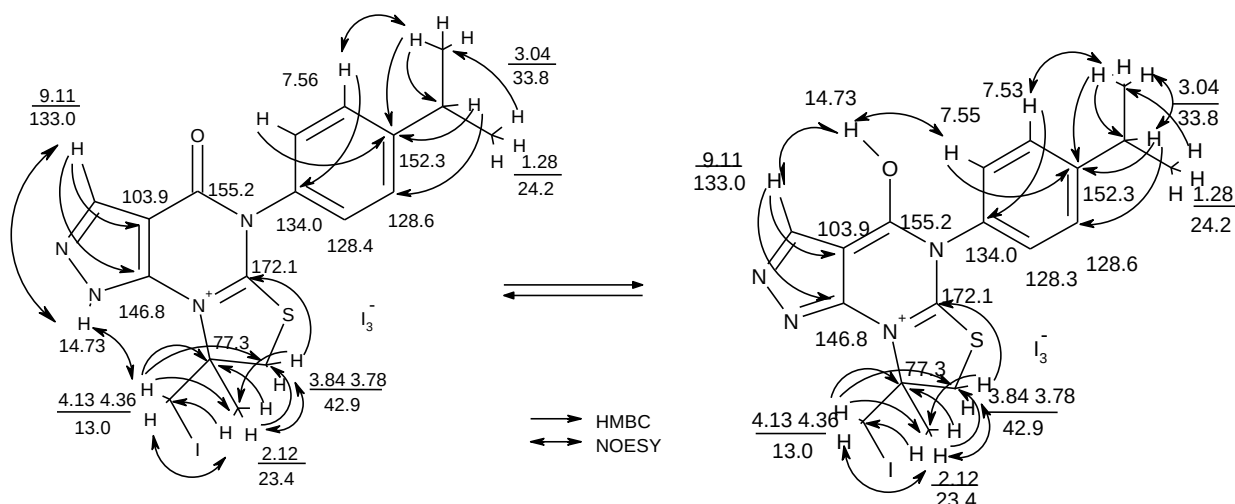
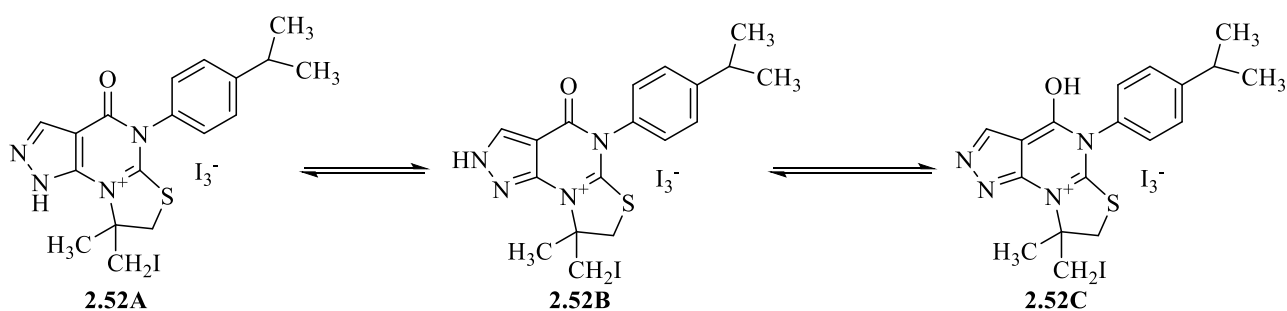


Рис. 2.3 Основні кореляції (показано стрілками), віднесення сигналів (м.ч.) в спектрах ^1H и ^{13}C сполуки **2.52**.

Таблиця 2.2. Перелік кореляцій, знайдених у спектрах COSY, NOESY, HSQC, HMBC сполуки **2.52**

$^1\text{H}, \delta$	$^1\text{H}, \delta$		$^{13}\text{C}, \delta$	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
14.73	-	4.36, 7.55, 9.11	-	-
9.11	-	14.73	133.0	146.8, 103.9
7.56	-	1.28	128.4, 128.6	134.0, 152.4
7.55	7.53	7.53	128.3	152.39
7.53	7.55	7.55, 1.28	128.6	133.95
4.36	4.13	2.12	13.0	77.3, 42.9, 23.4
4.13	4.36	14.73, 2.12	13.0	77.3, 42.9
3.84	3.78	2.12	42.9	77.3, 23.4, 13.0, 172.1
3.78	3.84	2.12	42.9	77.3, 23.4, 13.0, 172.1
3.04	1.28	1.28	33.8	152.39, 7.53, 7.56
2.12	-	4.36, 4.13, 3.84, 3.78	23.4	77.3, 42.9, 13.0
1.28	3.04	7.56, 7.53, 3.04	24.2	152.4, 33.8, 24.2

Схема 2.7



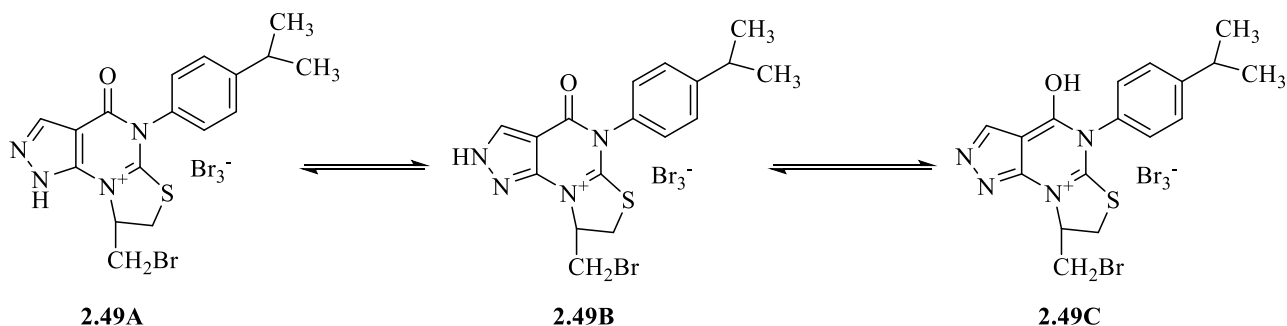
Для протону NH знайдено 3 кореляції: з одним із протонів йодметильної групи, сигнал якого проявляється при 4.36 м.ч., що свідчить

про локалізацію цього протону у положенні 1 трициклічної системи (таутомерна форма **2.52A**); з ароматичним протоном піразольного фрагменту, який проявляється при 9.11 м.ч., свідчить про локалізацію у положенні 2 (таутомерна форма **2.52B**), а несподівана наявність кореляції з протоном при 7.55 м.ч. фенільного фрагменту свідчить про наявність таутомерної форми **2.52C**.

Численні кореляції в спектрах NOESY, HSQC, HMBC підтверджують будову тiazолінієвого фрагменту молекули.

Оскільки, було виявлено три можливі таутомери 4-оксо-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинієвої системи теоретично можна зробити припущення, що різниця мінімальних енергій для них буде невеликою. Щоб впевнитися у цьому проведено оптимізацію геометрії та розрахунок мінімальної енергії молекули для сполуки **2.49**. Розрахунки проводили програмою firefly 8.0 (колишній PC GAMESS).

Схема 2.8



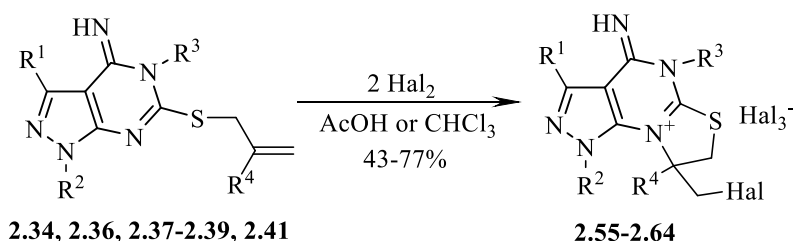
Оптимізацію геометрії проводили в межах теорії DFT з гібридним функціоналом B3LYP в базисі 6-311G без врахування поляризаційних та дифузійних функцій. Розрахунок енергій проводили в межах теорії Мюллера-Плессета другого порядку (MP2) в базисі 6-311(d,p) (він же 6-311G**). В обох методах розрахунку найбільш стабільною системою є структура **2.49B**, а найменш стабільною – **2.49C**, але різниця енергій не значна і складає ΔE (**2.49B** - **2.49A**) = 0.54eV за функціоналом B3LYP та 0.57eV за функціоналом

MP2. Різниця мінімальних енергій ΔE (**2.49C-2.49A**) = 1.75eV за функціоналом B3LYP та 1.61eV за функціоналом MP2.

Якщо в літературі [112, 114, 275] описані реакції електрофільної циклізації 4-оксо-6-алкенілтїопіразоло[3,4-*d*]піримідинів, то не вирішеним залишилося питання як впливатиме замісник у положенні 4 біциклу на цей процес [278, 287].

Галогенування 4-імінозаміщених термінальних алкенільних тіоестерів піразоло[3,4-*d*]піримідину проводили так само, як і у випадку алільних тіотерів **2.25-2.30**, що містять оксогрупу положенні 4 піримідину.

Схема 2.9



$R^1 = \text{H}$ (**2.34, 2.37-2.41, 2.56-2.64**), SCH_3 (**2.36, 2.55**);
 $R^2 = \text{H}$ (**2.34, 2.39, 2.56-2.59**), CH_3 (**2.36, 2.55**), C_6H_5 (**2.37, 2.38, 2.41, 2.60-2.64**);
 $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**2.34, 2.36, 2.37, 2.39, 2.41, 2.55-2.63**); CH_3 (**2.38, 2.64**);
 $R^4 = \text{H}$ (**2.34, 2.36-2.38, 2.55-2.57, 2.60, 2.61, 2.64**), CH_3 (**2.39, 2.41, 2.58, 2.59, 2.62, 2.63**);
 $\text{Hal} = \text{Br}$ (**2.55, 2.56, 2.58, 2.60, 2.62, 2.64**), I (**2.57, 2.59, 2.61, 2.63**).

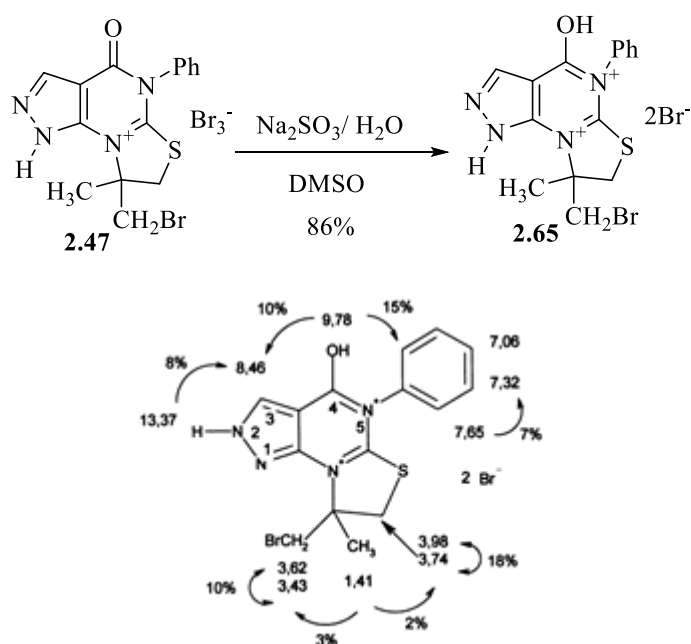
Про проходження реакції свідчить зникнення сигналів алільного замісника у спектрі ПМР. Натомість, в спектрі сполуки **2.61**, наявні сигнали: при 4.24 м.ч. мультиплету метінового протону, при 3.43 м.ч. мультиплету тіометиліденових протонів та при 3.29 м.ч. дублету бромметильних протонів, що є характеристичними для тіазольного фрагменту [278, 287].

Таким чином, встановлено, що циклізація термінально незаміщених алільних тіоестерів незалежно від наявності оксо- чи іміногрупи у положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину проходить з анелюванням тіазолінієвого циклу.

В літературі відомі реакції розкриття тіазолінового циклу тіазолінопіримідиній галогенідів під дією різних нуклеофілів з утворенням меркапто- чи гідроксиалкілпіримідинів або дисульфідів [288, 289]. Для

дослідження дії нуклеofilів трибромід **2.47** обробили водним розчином сульфату натрію. В результаті реакції виділено неочікуваний продукт відновлення карбонільної групи піримідину з утворенням диброміду **2.65**. Наявність тiazолінового циклу підтверджується численними кореляціями між аліфатичними протонами при проведенні експерименту з гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО). Також важливим аргументом утворення **2.65** є наявність ЯЕО (15%) між гідроксильним протоном при атомі С-4 з хімічним зсувом 9.78 м.ч. та **орто**-протоном фенільного замісника з хімічним зсувом 7.65 м.ч. Значний ЯЕО (8%) свідчить про переважну локалізацію протону NH в другому положенні піразольного циклу [286].

Схема 2.10

Рис. 2.4. Схема гомоядерних кореляцій для сполуки **2.65**.

Таким чином, термінально незаміщені алкенільні тіоетери піразоло[3,4-*d*]піримідину циклізуються під дією галогенів з анелюванням тiazолінового кільця незалежно від наявності замісника в положенні 2 алкенілу та природи екзоциклічної функціональної групи в положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину.

2.1.1.3. Синтез 6-оксо(аміно)піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів та їх алкенільних похідних [290-295].

Для дослідження регіоселективності галогенування термінально незаміщених алільних похідних в положенні 6 піразоло[3,4-*d*]піримідину ми замінили гетроатом сульфур на кисень чи нітроген. Для вирішення цього завдання необхідно було синтезувати 6-алілокси- та 6-аліламінопіразоло[3,4-*d*]піримідини, виходячи з 6-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону.

Для синтезу 6-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону було проведено конденсацію заміщених амінопіразолів **2.66-2.68** з фенілізоціанатом. Утворені сечовини **2.69-2.71** циклізували лугом з наступною нейтралізацією утворених солей оцтовою кислотою з утворенням піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дионів **2.72-2.74** [290-293].

Схема 2.11

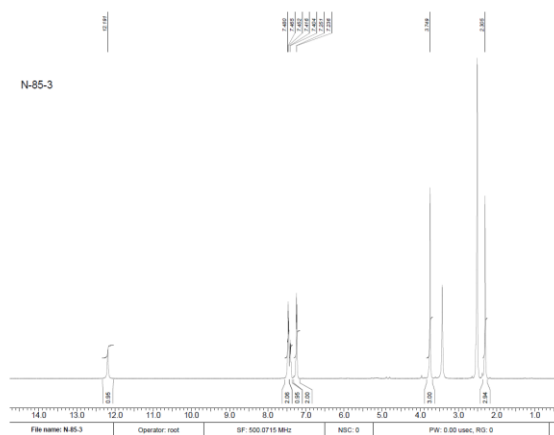
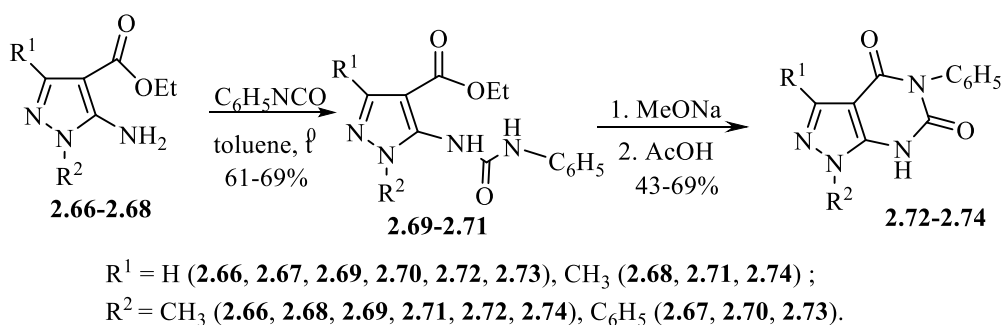
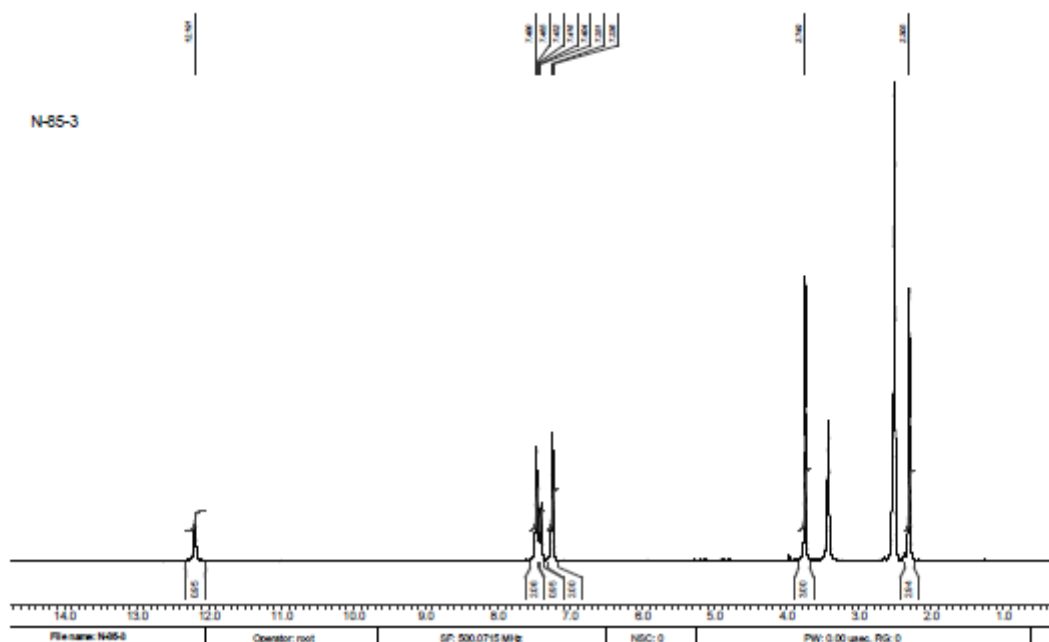
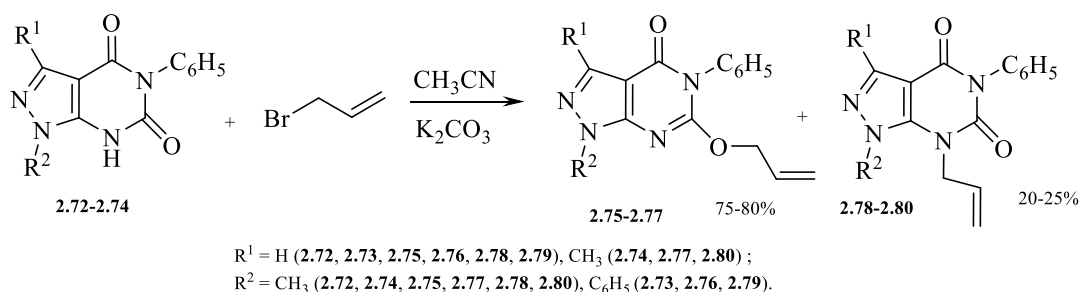


Рис. 2.5. Спектр ЯМР¹H 1,3-диметил-5-фенілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону **2.74**.

У випадку 1-Н піразолу – конденсація амінопіразолу з ізоціанатом проходить не по екзоциклічній аміногрупі, як очікувалось, а по ендоециклічному імінному атому нітрогену піразольного циклу.

Для дослідження регіоселективності алкілювання дионів **2.72-2.74** було проведено взаємодію з аліл бромідом в середовищі ацетонітрилу. Виявилося, що на відміну від 6-тіоаналогів алкілювання відбувається неселективно з утворенням заміщених 5-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів **2.75-2.77** та 7-алілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дионів **2.78-2.80** [294].

Схема 2.12

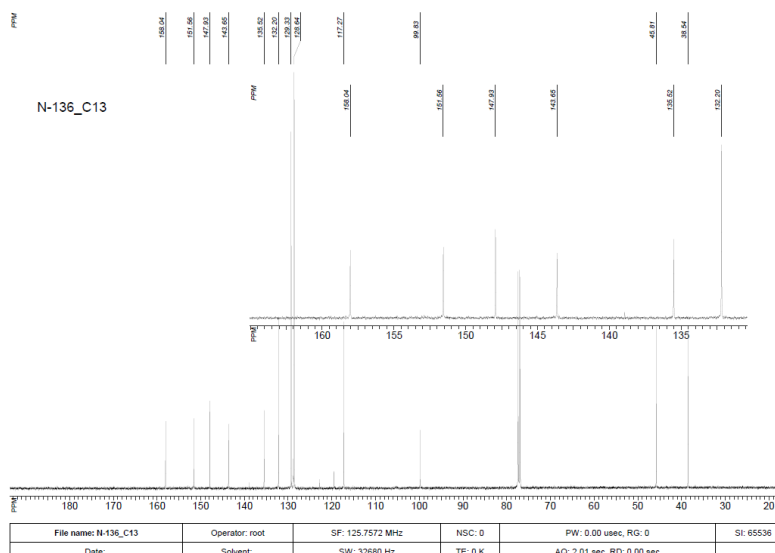
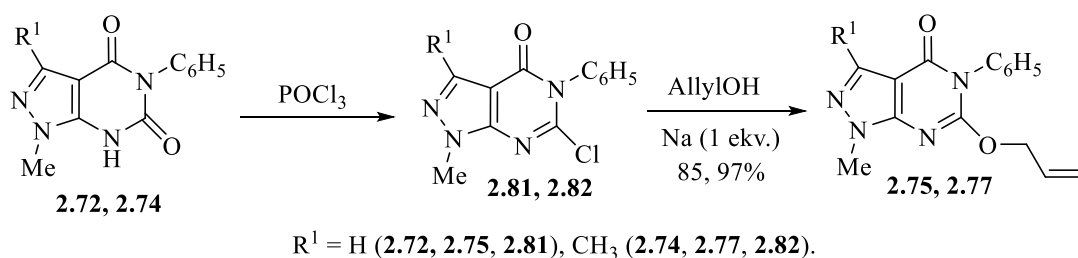
Рис. 2.6. Спектр ПМР суміші N- та O-алкілованих продуктів **2.77** та **2.80**.

Співвідношення ізомерів складає майже 1:4. Продукти розділені дробною кристалізацією з етанолу для **2.75** і **2.78**, із толуолу **2.77** і **2.80** або

хроматографічно для ізомерів **2.76** і **2.79**. Будова одержаних алільних ізомерів підтверджена спектрами ЯМР ^1H та ^{13}C .

Враховуючи неселективність алкілювання дионів, було обрано стратегію селективного синтезу похідних 6-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.75**, **2.77** через стадію утворення 6-хлорпіразолопіримідин-4-онів. Взаємодію останніх з алільним спиртом та еквімолярною кількістю натрію проводили при кімнатній температурі для уникнення можливого перегрупування ненасиченого фрагменту. В результаті з високими виходами синтезовано 5-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они **2.75**, **2.77** [291-295]. .

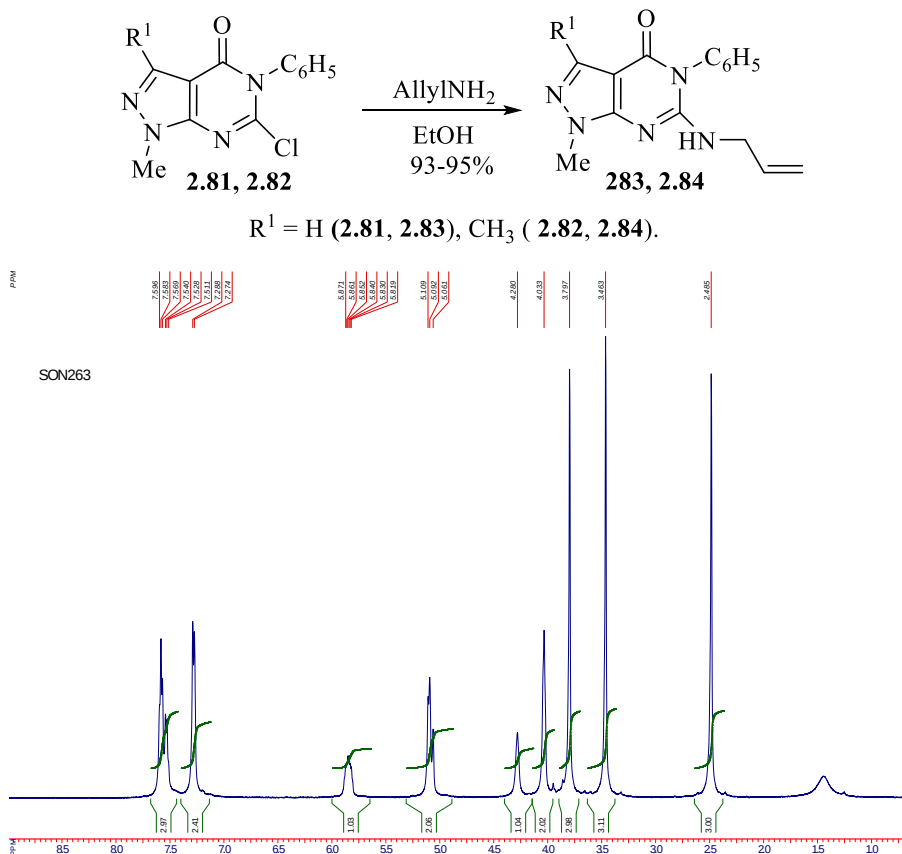
Схема 2.13

Рис.2.7. Спектр ЯМР ^{13}C 6-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.77**.

6-Хлорпіразолопіримідин-4-они також виявилися зручними субстратами для синтезу 6-аліламінопіразолопіримідин-4-онів **2.83**, **2.84**.

Реакцію проводили в етанолі з використанням трикратної кількості аліламіну [291, 295].

Схема 2.14

Рис.2.8. Спектр ЯМР ¹Н 6-аліламінопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.84**.

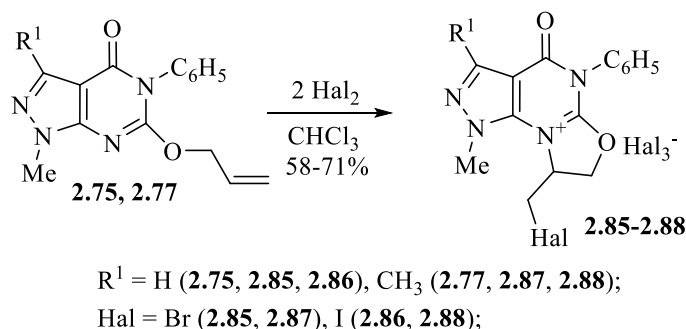
З даних спектрів ЯМР очевидно, що синтез індивідуальних 6-алільних оксо- та амінопохідних піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону ефективно проводити з 6-хлоропіразолопіримідинів.

2.1.1.4. Електрофільна галогенгетероциклізація 6-алілокси(аміно)піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів [293, 295-297].

Галогенування 6-алілоксипіразолопіримідинів бромом та йодом проводили у середовищі хлороформу. Встановлено, що заміна гетероатома сульфура, зв'язаного з термінально незаміщеним алільним замісником, на кисень не впливає на регіонапрямленість процесу галогенування. Так, 6-алілоксипіразоло-5-фенілпіразоло[3,4-*d*]піримідиони **2.75**, **2.77** циклізуються галогенами з анелюванням оксазолінового циклу **2.85-2.88**

[293, 295, 296]. На відміну від тіоаналогів продукти галогеноциклізації **2.85-2.88** не випадали з реакційної суміші, тому для їх виділення випаровували розчинник, з подальшим промиванням утвореного осаду на фільтрі хлороформом та діетиловим етером.

Схема 2.15



Спектр ЯМР ^1H 8-йодометилксазоліпіразоло[3,4-*d*]піримідиній тригалогеніду **2.86** чітко підтверджує ателювання оксазолінового циклу, де найбільш інформативними є сигнали йодометиленової групи у вигляді двох дублетів та ендоеиклічної метиленової групи (рис.2.9).

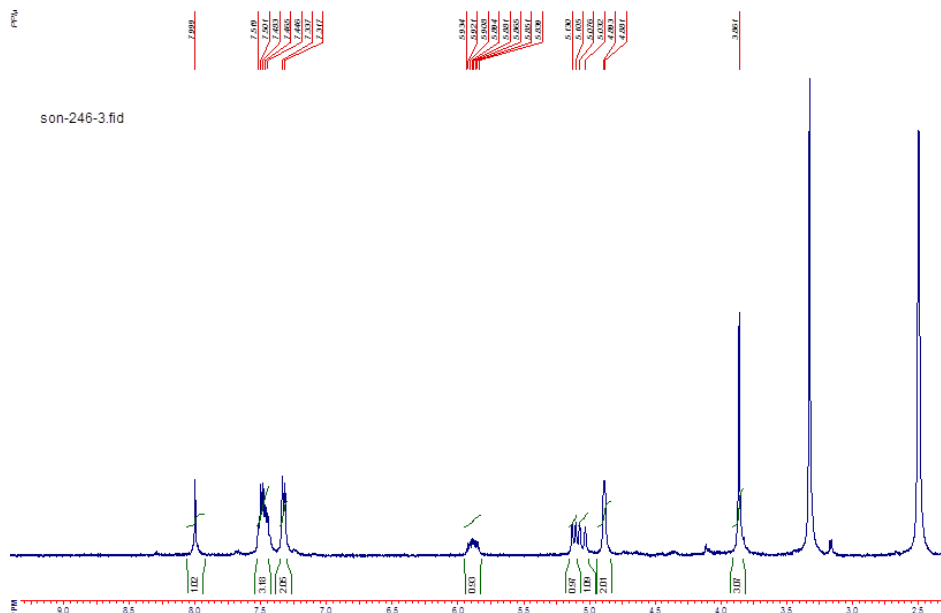
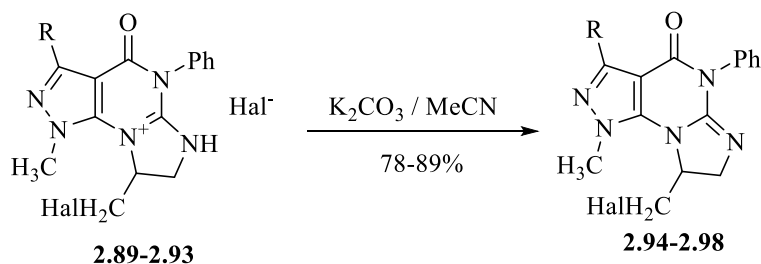


Рис.2.9. Спектр ЯМР ^1H 8-йодометилксазоліпіразоло[3,4-*d*]піримідиній трийодиду **2.86**.

Галогеноциклізацію 6-аліламіно-5-фенілпіразоло[3,4-*d*]піримідинонів **2.83, 2.84** також проводили в хлороформі з двократною кількістю галогену. Виявилося, що заміна гетероатома, зв'язаного з алільним замісником, на

Піразолоімідазолопіримідиній галогеніди **2.89-2.93** дією карбонату калію в ацетонітрилі дегідрогалогенуються з утворенням основ **2.94-2.98**. Слід зауважити, що дія поташу в ацетонітрилі на йодид **2.91** не розкриває імідазольне кільце, що добре видно з даних спектру ЯМР ^1H (рис.2.11).

Схема 2.17



R = H(**2.89-2.91**, **2.94-2.96**), CH_3 (**2.92**, **2.93**, **2.97**, **2.98**),

Hal = Cl(**2.89**, **2.94**), Br(**2.90**, **2.92**, **2.95**, **2.97**), I(**2.91**, **2.93**, **2.96**, **2.98**)

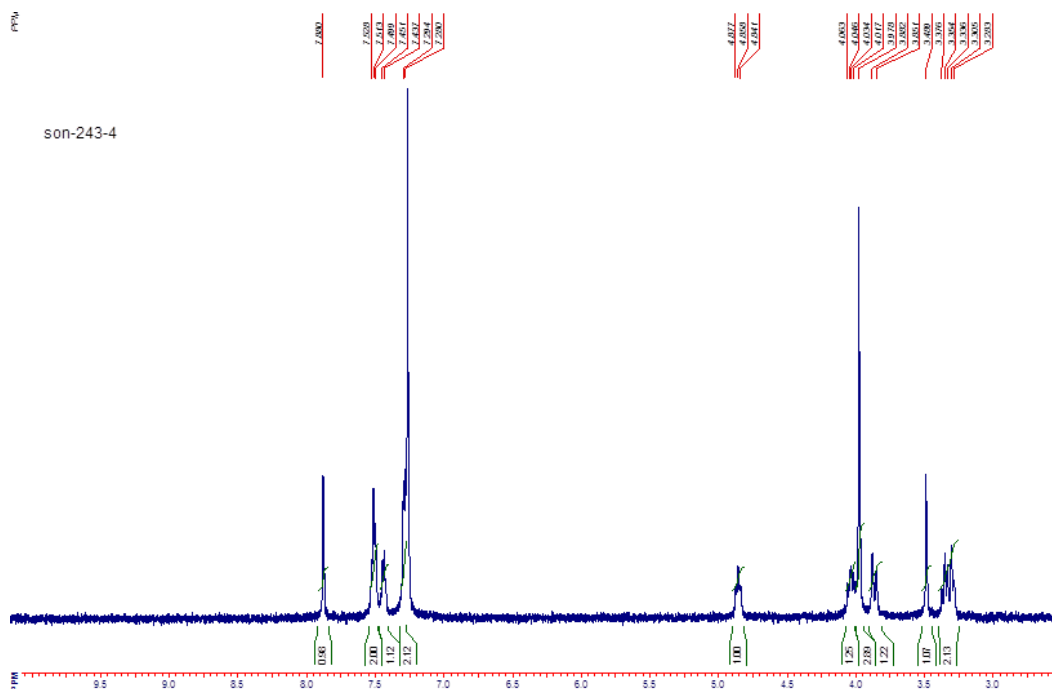


Рис.2.11. Спектр ЯМР ^1H 8-йодометилімідазолопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.96**.

Натомість, дія диетиламіну на піразолоімідазолопіримідиній йодид **2.91** приводить до повного дегідройодування з утворенням метиліденпіразолоімідазолопіримідину, який в умові реакції перегрупується до метилпіразолоімідазолопіримідину **2.99**, що добре видно з даних спектру ЯМР ^1H (рис.2.12), де спостерігаються два синглети

протонів метильних груп та синглет в слабкопольній області протону імідазольного кільця.

Схема 2.18

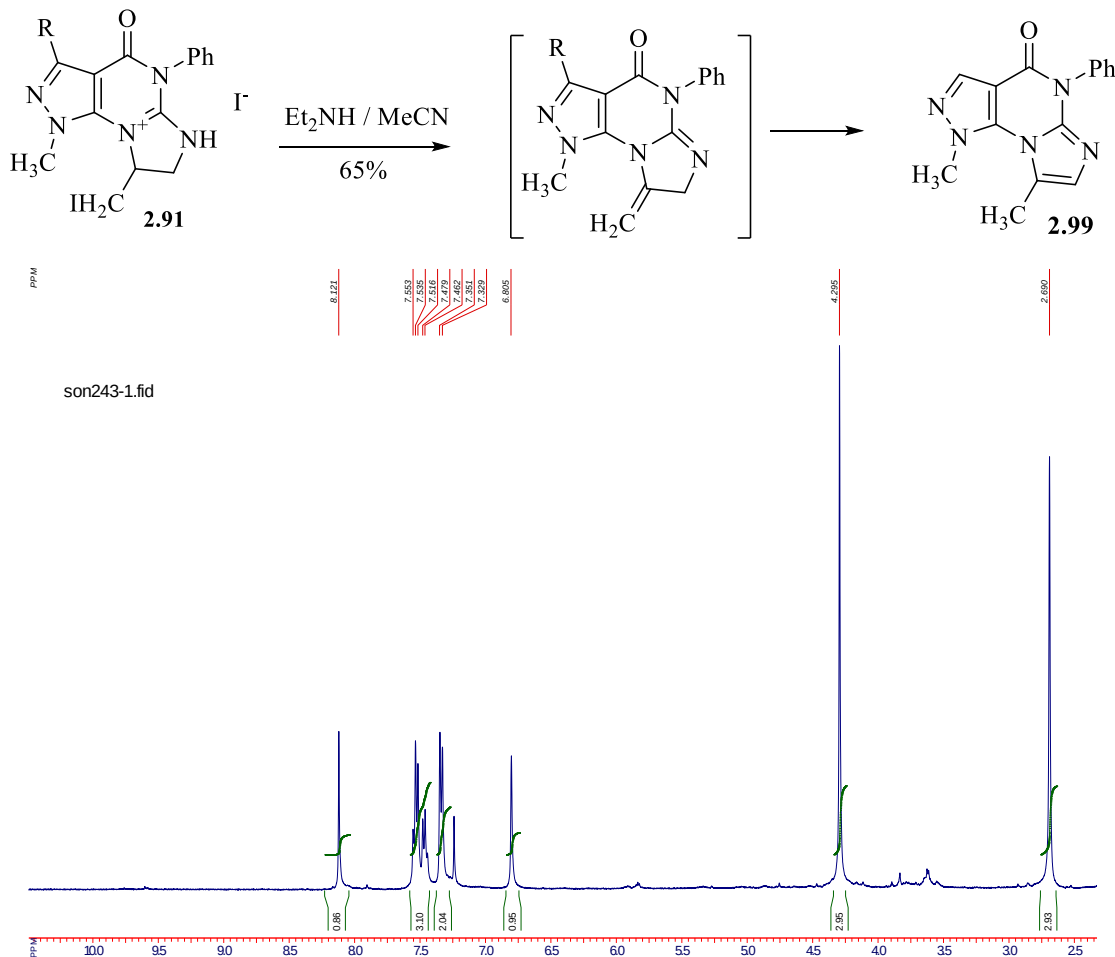


Рис.2.12. Спектр ЯМР ^1H 8-метилімідазолопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.99**.

Використання різних основ дозволяє цілеспрямовано отримувати імідазолінопіразолопіримідини з галогенометильним замісником, здатним для подальшої функціоналізації, чи ароматичні імідазолопіразолопіримідини.

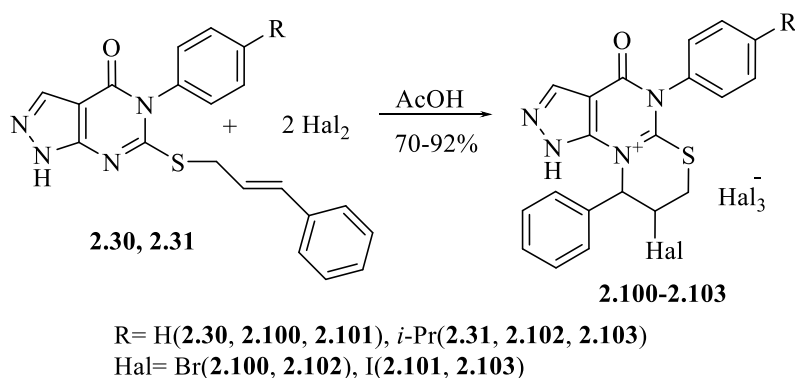
Отже, заміна екзоциклічного гетероатома в положенні 6 піразолопіримідину з сульфуру на кисень чи нітроген не впливає на напрямок циклізації, в результаті чого ангулярно анелюється оксазолінове чи імідазольне кільце до піримідину.

2.1.1.5. Електрофільна галогеногетероциклізація інтернальних 6-цинамільтіо(кротонілокси)піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів [282, 297]

Важливим фактором, що може впливати на регіоселективність електрофільної гетероциклізації є введення замісника до термінального атома карбону алкенільного замісника. В літературі є дані по протоніндукованій циклізації таких алкенільних похідних, які лінійно чи ангулярно анелюють азиновий цикл до базового гетероциклу [197]. Для з'ясування цього фактору нами досліджено галогеноциклізацію цинамільного та кротонільного тіоестеру чи естеру піразолопіримідину.

Так, взаємодією цинамільних тіоестерів **2.30**, **2.31** з галогенами (бром та йод) були синтезовані тригалогенідні солі **2.100-2.103**. Встановлено, що на відміну від галогеноциклізації алкенільних тіоестерів, що не містять замісника біля термінального атома алілу, електрофільна циклізація цинамільних тіоестерів, внаслідок поляризації кратного зв'язку під дією фенільного замісника, відбувається з анелюванням шестичленного тіазинового циклу [282].

Схема 2.19

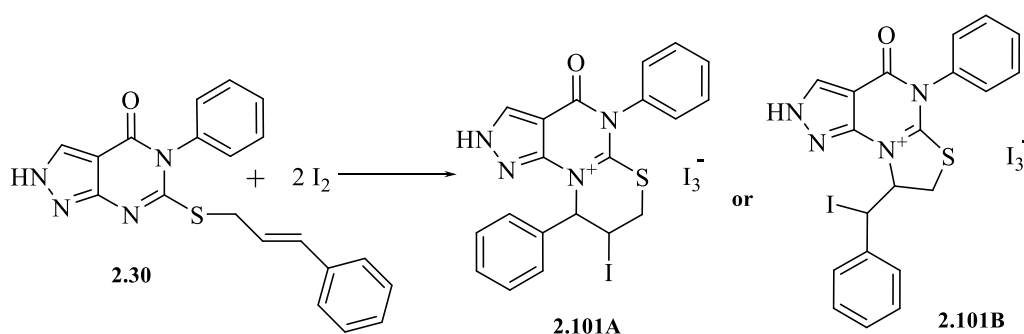


Продуктами циклізації йодом цинамільного тіоестеру **2.30** теоретично можуть бути дві ізомерні структури **2.101A**, яка містить шестичленний тіазиновий фрагмент, та **2.101B**, яка містить тіазоліновий фрагмент.

Якщо порівнювати можливі альтернативні структурні формули синтезованої сполуки, то формула **2.101B** менше відповідає спектру на ядрах ЯМР ^1H , оскільки для метиленової групи S-CH_2 віцинальна КССВ з сусіднім

протоном повинна бути, відповідно до формули Карплуса, достатньо великою, принаймні для одного з протонів метиленової групи. Між тим, максимальна віцинальна КССВ для сигналів групи S-CH₂ не перевищує 1.5 Гц. Таким чином, очевидно, що для сполуки **2.101** справедлива формула **2.101A**. Нижче, у табл. 2.3 показані величини хімічних зсувів, які спостерігаються в розчині ДМСО-d₆.

Схема 2.20



У таблиці приведені також величини стаціонарних ЯЕО, знайдених при додатковому високочастотному опроміненні сигналів ряду аліфатичних протонів. При опроміненні сигналу протону NH, який поглинає при 14.69 м.ч. помітний ЯЕО на сигналі ароматичного протона піразольного циклу та із *орто*- протонів обох фенільних фрагментів (табл. 2.3) свідчить про наявність таутомерії, як і у тригалогенідів **2.52**.

Таблиця 2.3. Перелік кореляцій, знайдених в спектрах COSY, NOESY, HSQC, HMBC сполуки **2.101**.

¹ H, δ	¹ H, δ		¹³ C, δ	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
14.69	-	7.62, 9.12, 7.65	-	-
9.12	-	14.69	133.3	104.1, 149.4
7.78	7.74	7.74	130.0	130.0, 131.8
7.74	7.78	7.78	130.7	130.7, 135.8
7.73	-	-	131.8	130.0
7.72	7.62	7.62	130.9	130.9, 135.8
7.65	7.45	7.45, 6.67,	126.7	126.7, 129.7

		14.69		
7.62	7.72	7.72, 14.69	129.5	129.5, 131.8
7.46	-	-	129.7	126.7
7.45	7.65	7.65	129.7	129.7, 134.6
6.67	5.49, 3.46	5.49, 3.46, 7.65	67.8	17.4, 36.2, 134.6
5.49	6.67, 3.46, 3.12	3.46, 3.12	17.4	67.8, 36.2
3.46	6.67, 5.49, 3.12	5.49, 3.12	36.2	67.8, 17.4, 166.5
3.12	5.49, 3.46	5.49, 3.46	36.2	67.8, 17.4, 166.5

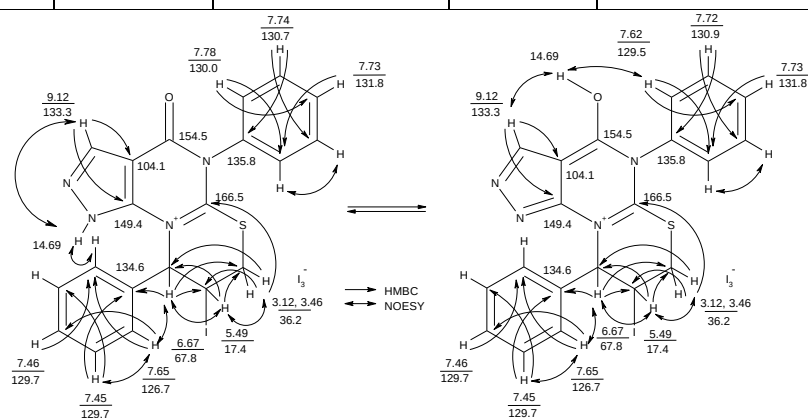
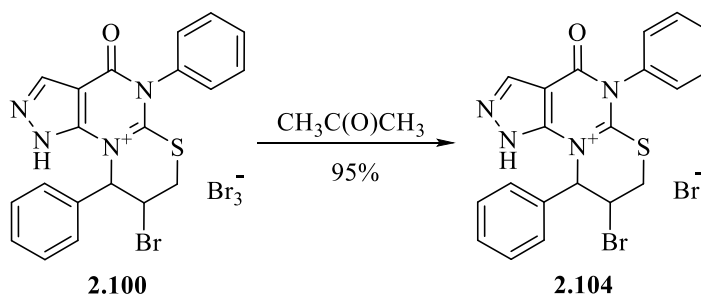


Рис. 2.13. Основні кореляції (показані стрілками), віднесення сигналів (м.ч.) в спектрах ^1H и ^{13}C сполуки **2.101**.

Однозначним підтвердженням анелювання саме тіазинового циклу до піразолопіримідину є дані рентгеноструктурного дослідження моноброміду **2.104** (рис 2.14.), який одержаний дебромовуванням триброміду **2.100** під дією ацетону.

Схема 2.21



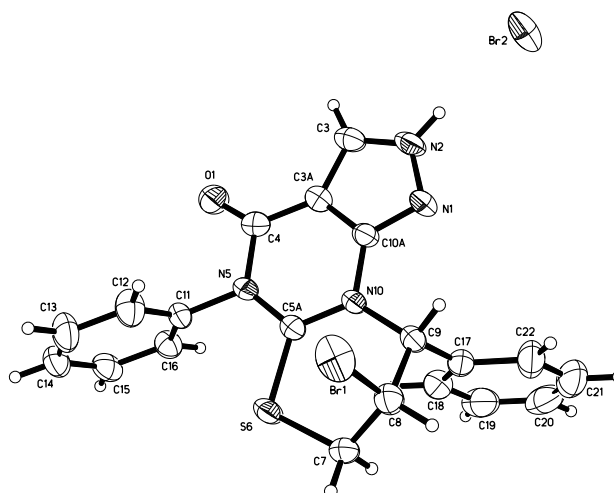
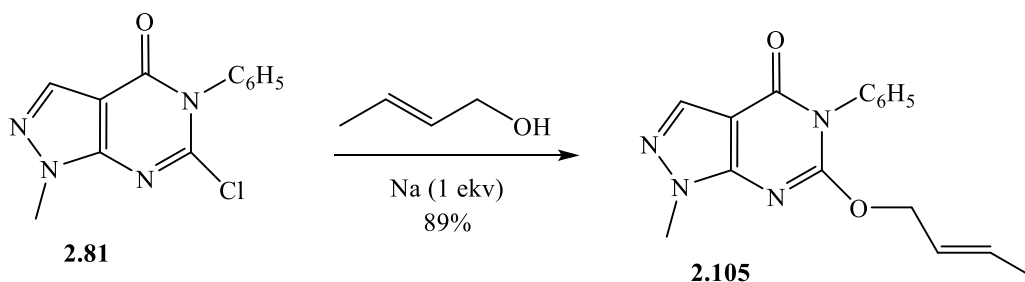


Рис. 2.14. Загальний вигляд молекули сполуки **2.100** за даними РСД.

Отже, введення фенільного замісника до термінального карбону пропеніла змінює поляризацію π -зв'язку алкенільного замісника, що дозволяє анелювати до піразолопіримідинової системи тіазиновий цикл.

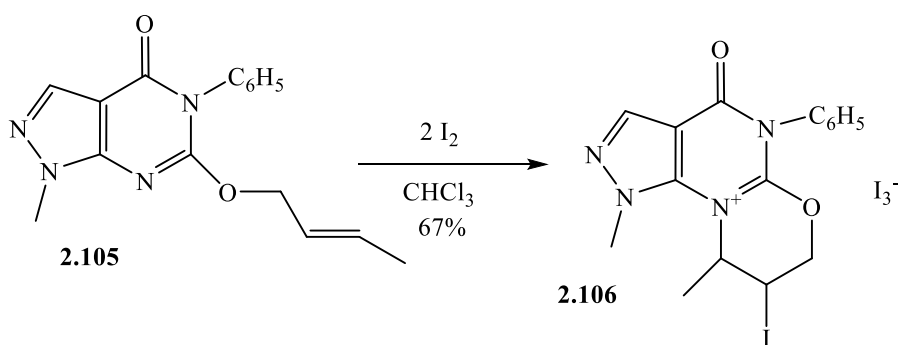
З 6-хлоропіразолопіримідин-4-ону **2.81** синтезовано інший об'єкт з термінально заміщеним алкенільним замісником – 6-кротонілокси-1-метил-5-фенілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он **2.105** за методикою синтезу відповідного алільного аналогу [294].

Схема 2.22



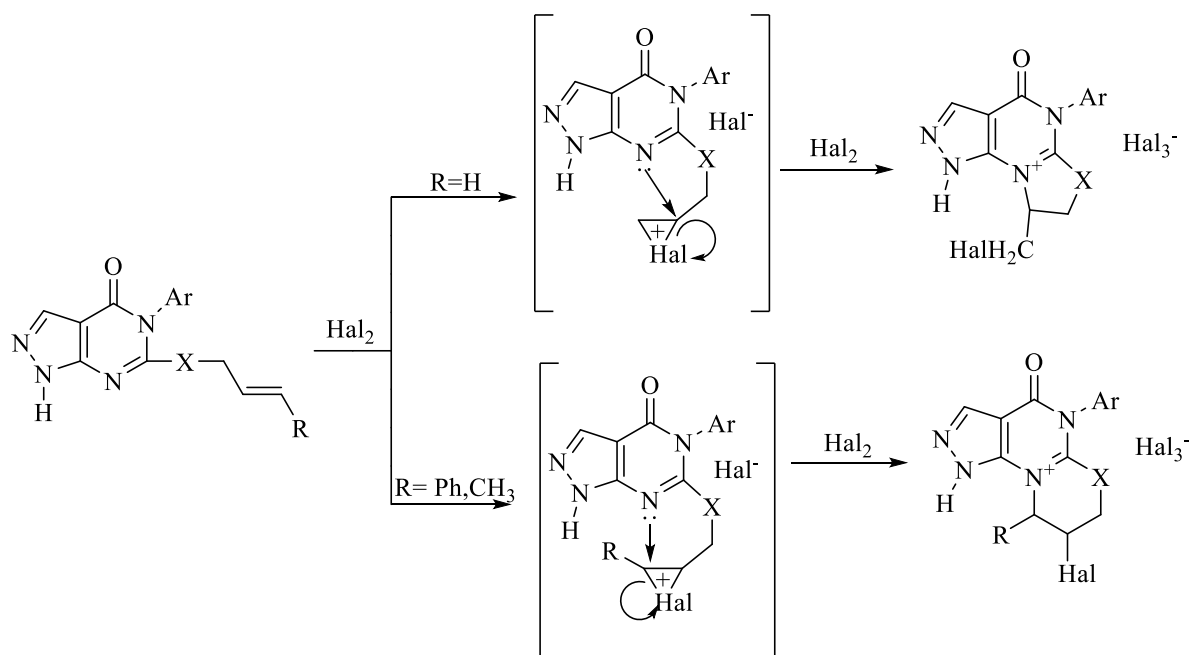
Дослідження реакції галогенування етеру **2.105** дає можливість визначити вплив метильного замісника біля термінального карбону аліла та кисню в положенні 6 піразолопіримідину на напрямок електрофільної циклізації. Встановлено, що при йодуванні в середовищі хлороформу відбувається регіоселективний процес ЕВЦ з анелюванням оксазинового циклу до піримідину. В результаті з виходом 67% одержано піразолооксазипіримідиній трийодиду **2.106** [297].

Схема 2.23



На основі експериментальних досліджень можна зробити висновок, що різний напрямок гелогеногетероциклізації термінальних та інтернальних алкенілфункціоналізованих піразоло[3,4-*d*]піримідинів залежить від природи алкенільного фрагмента і зумовлений різною електрофільністю карбонів в проміжних галогенонієвих катіонах. У випадку термінальних алкенів більш електрофільним є атом C2 галогенонієвого катіону, а для цинамільного алкену більш електрофільним є атом карбону з'єднаний з фенільним замісником, по якому і здійснюється нуклеофільна атака.

Схема 2.24

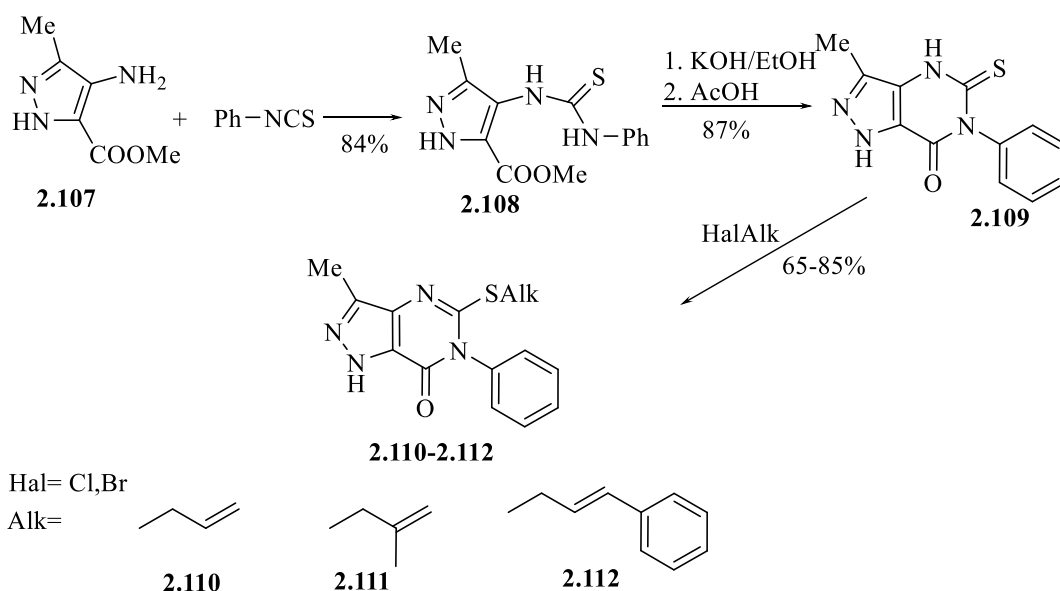


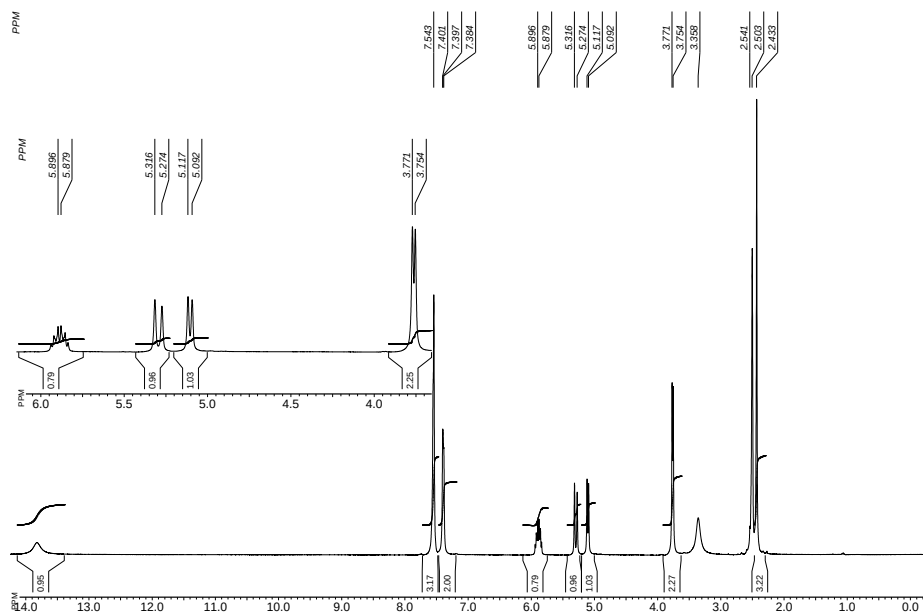
2.1.1.6. Синтез та електрофільна галогеногетероциклізація галогеноциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-*d*]піримідин-7-онів

Важливим з теоретичної і синтетичної точки зору було виявлення можливості гетероциклізації для алкенілфункціоналізованих піразоло[4,3-*d*]піримідинів **2.110-2.112**. Вони є ізомерними до сполук відповідних піразоло[3,4-*d*]піримідинів **2.25-2.31** і відрізняються способом анелювання піразольного фрагменту до піримідинового. Синтез ізомерних тіотерів **2.110-2.112** піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-тіону здійснено за наступною схемою (схема 2.25).

Будова їх доведена за допомогою ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії. Так у спектрі ПМР алільного тіоетеру **2.110** (рис. 2.15) проявляються характерні сигнали алільного замісника: при 5.80 м.ч. мультиплет метінового протону, при 5.28 м.ч. та 5.10 м.ч. два дублети метиленових протонів та дублет при 3.76 м.ч. тіометиленових протонів, що разом із сигналами фенільного, метильного замісників та імінного протону підтверджує запропоновану структуру [298].

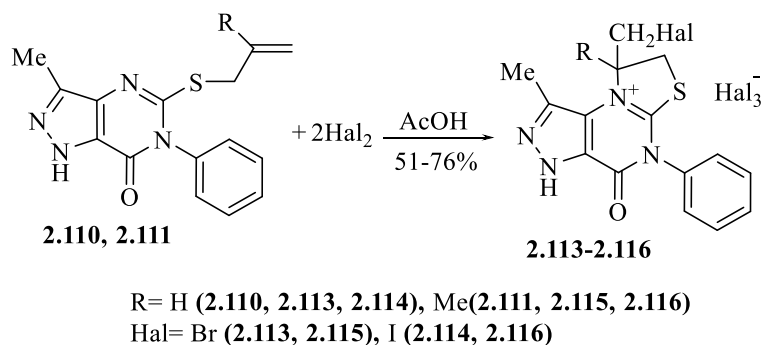
Схема 2.25



Рис. 2.15. Спектр ПМР тіоетеру **2.110**.

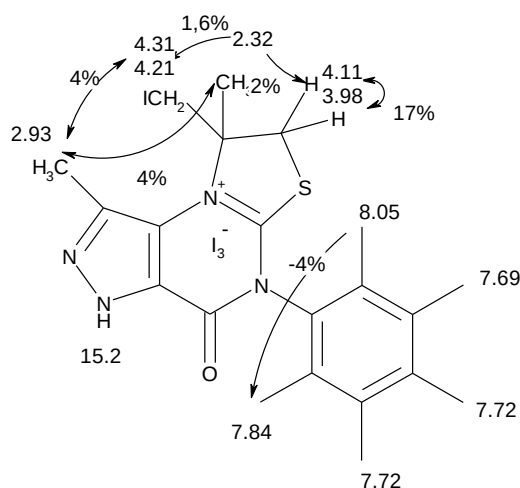
Виявлено, що при циклізації галогенами термінально незаміщених алкенільних тіоетерів **2.110** та **2.111** відбувається регіоселективне анелювання тіазольного циклу з утворенням трициклічних солеподібних тригалогенідних солей **2.113-2.116** [298].

Схема 2.26



Структура їх було доведена за допомогою спектрів ЯМР¹H, ЯМР¹³C та експериментами COSY і по гомоядерному ЯЕО.

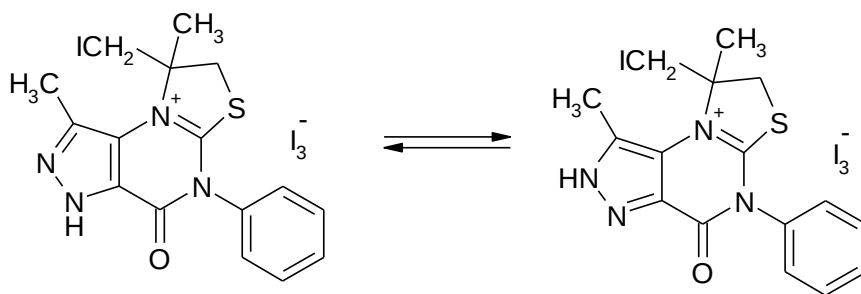
Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.116** підтверджує будову синтезованої сполуки. Додаткове підтвердження зроблених нами віднесень сигналів можна одержати з експериментів по гомоядерному ЯЕО. Хімічні зсуви знайдені у спектрі ПМР та величини ЯЕО, що спостерігаються, показані на схемі:



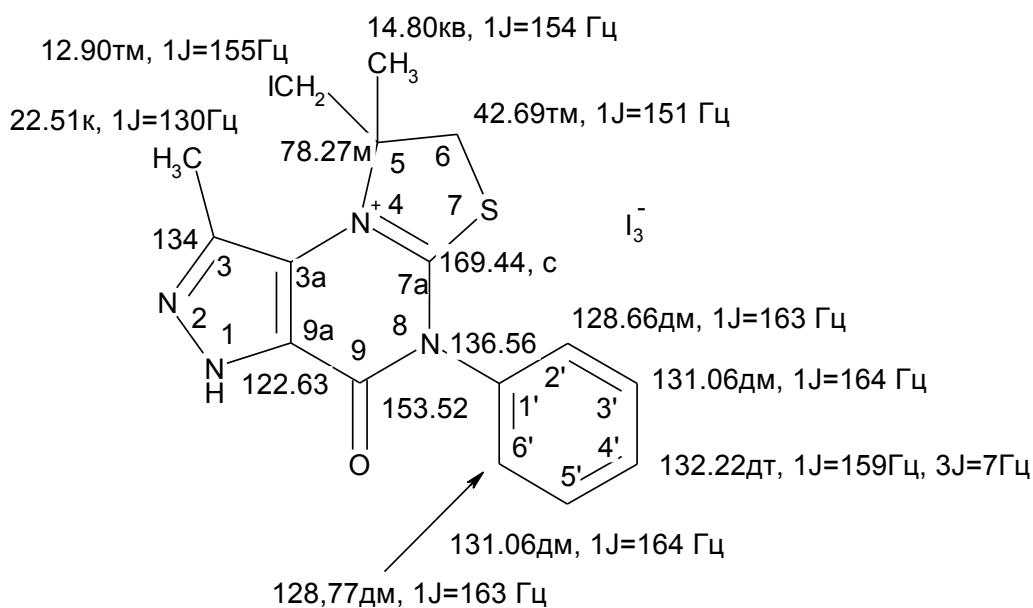
Наявність ЯЕО між сигналом групи 3-CH₃ і сигналом метильної групи 5-CH₃ свідчить про ангулярне з'єднання циклів у гетероциклічній системі. Представляє інтерес також зниження інтенсивності дублету протону 6'-H з хімічним зсувом 7.84 м.ч. при насиченні сигналу протону 2'-H. Це свідчить про достатньо велику імовірність повороту фенільного замісника за час опромінення сигналу 2'-H.

При вивченні спектру сполуки **2.116** на ядрах ¹³C виявилось, що деякі карбонові сигнали у спектрі відсутні через їх значне уширення. Такі уширення обумовлені наявністю азольної таутомерії:

Схема 2.27



Широкі карбонові сигнали вдається виявити в спектрі лише при довготривалому його накопиченні. Так, нижче (рис 2.16) приведено спектр ЯМР¹³C без розв'язки ССВ з протонами сполуки **2.116**, при накопиченні протягом 12 годин.



Сигнал атому Карбону 3а не проявляється через сильне уширення. Ряд сигналів хоч і помітні в спектрі, але їх мультиплетна структура виявляється не розбірливою, за виключенням КССВ через один хімічний зв'язок. Тому на схемі показані лише ті КССВ, які вдається визначити з достатньою точністю.

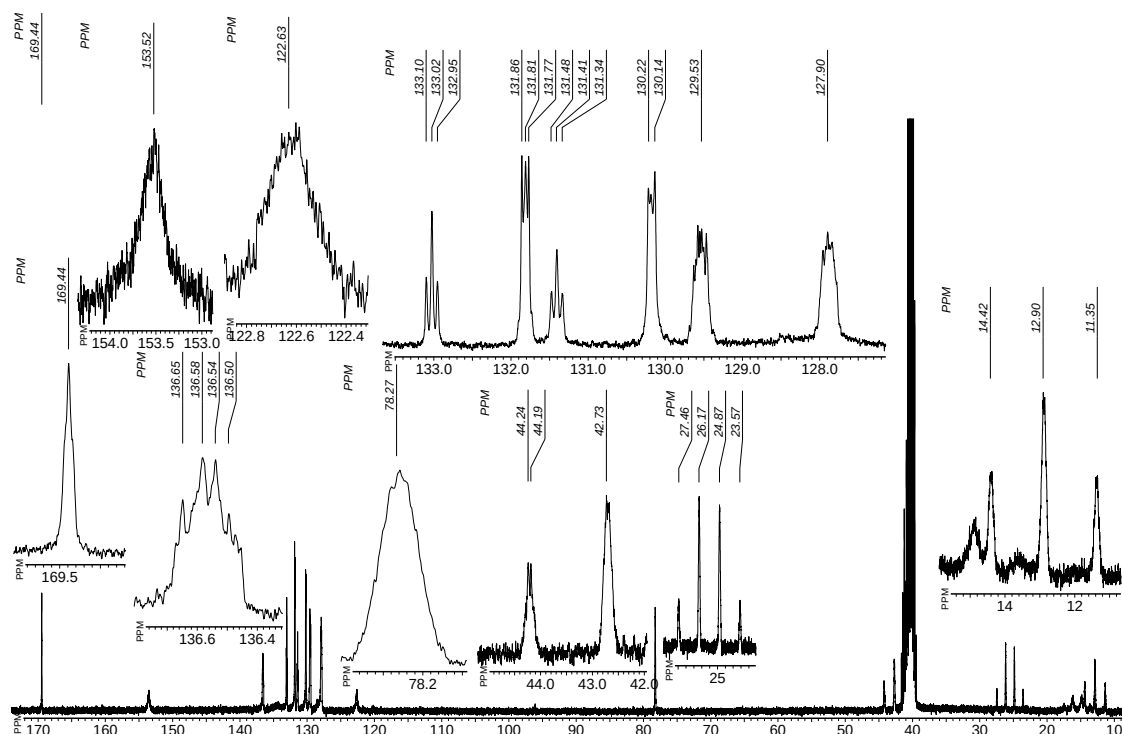


Рис. 2.16. Спектр ^{13}C без розв'язки ССВ з протонами сполуки 2.116.

Для того, щоб віднести сигнали ароматичних атомів Карбону, ми додатково вимірювали спектр на ядрах ^{13}C без розв'язки ССВ з протонами. Цей спектр представлено на рис.2.18.

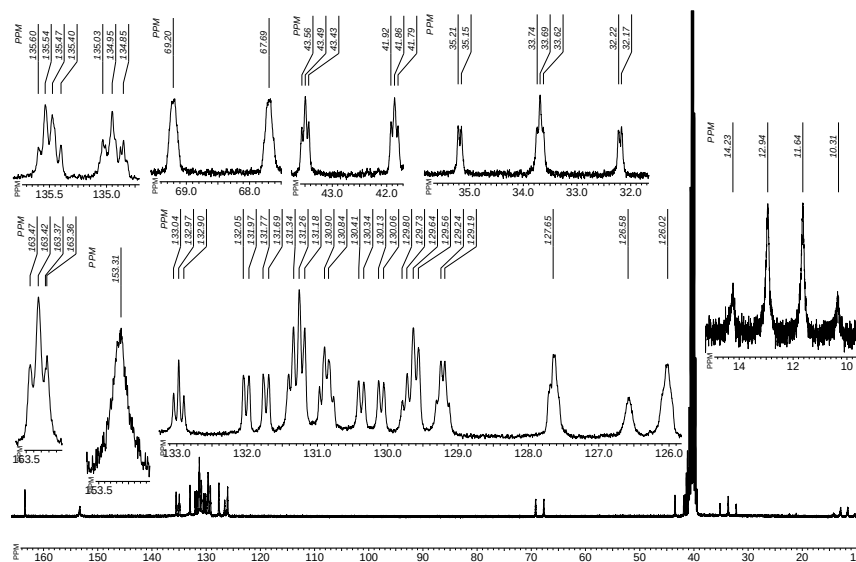
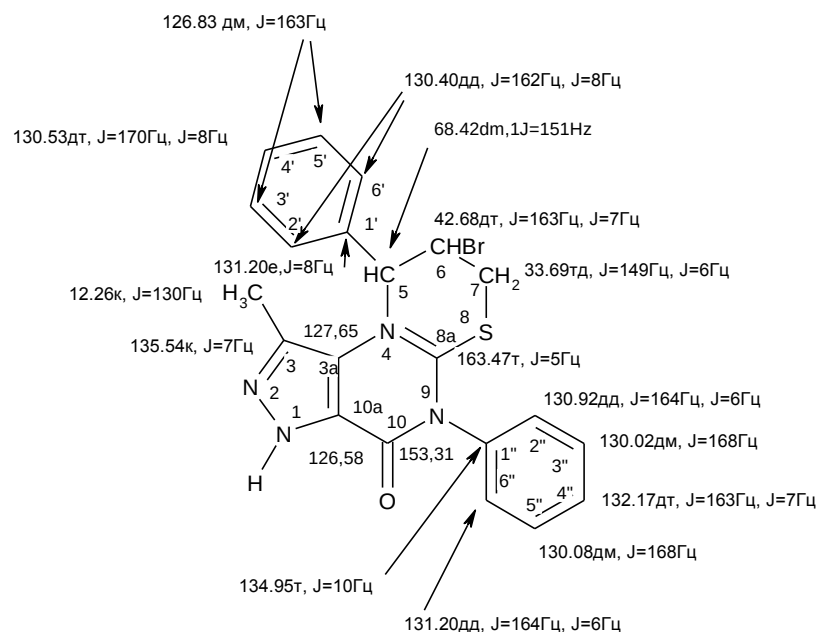


Рис.2.18. Спектр ^{13}C без розв'язки ССВ з протонами сполуки **2.117**.

На основі сукупного аналізу всіх карбонових спектрів триброміду **2.117** було проведено віднесення всіх сигналів даної сполуки. Необхідно відмітити, що в зв'язку з наявністю для цього продукту таутомерії, для ряду сигналів тонку структуру піків, а, відповідно, і малі КССВ, знайти не вдалося. Зроблені віднесення показані на схемі:



Таким чином, змінюючи природу алкенільного фрагмента, можна цілеспрямовано синтезувати трициклічні системи з тiazолінієвим або тiazинієвим циклом, анелюваним як до [3,4-*d*], так і до [4,3-*d*] піразолопіримідиновій системи. Природа анелювання піразольного цикла на регіоселективність галогенування не впливає.

2.1.1.7. Дослідження особливостей будови 5-арилпіразолотіазолопіримідиній та 5-арилпіразолопіримідотіазиній тригалогенідів [282]

Цікавою особливістю спектрів ЯМР ^{13}C синтезованих 5-арилпіразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів є магнітна нееквівалентність сигналів атомів Карбону фенільного фрагменту, що знаходяться у положеннях 2 та 6. Величини їх хімічних зсувів відрізняються на 0.1 м.ч. Найімовірніше, це пов'язано з відсутністю вільного обертання фенільного радикалу, що й зумовлює магнітну нееквівалентність даних атомів карбону. Особливо наочно її видно на спектрі DEPT трийодиду **2.48** (рис 2.19).

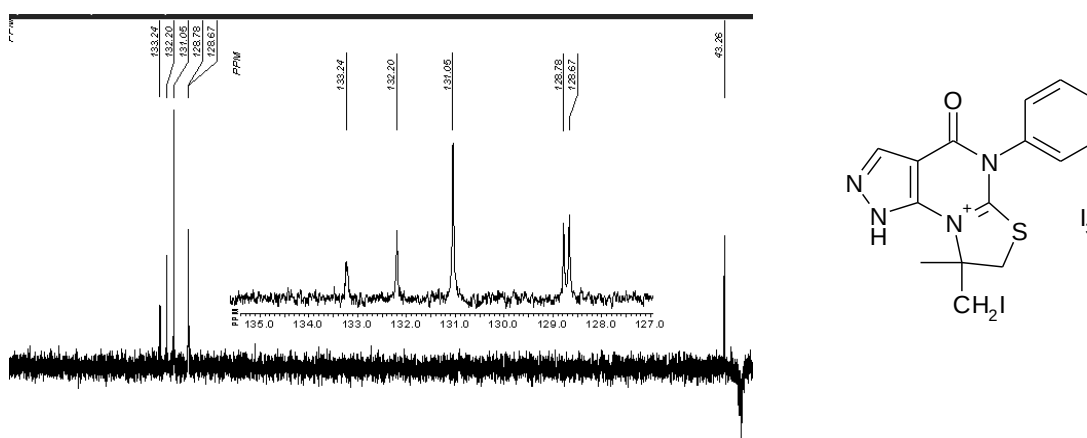


Рис. 2.19. Фрагмент спектру DEPT трийодиду **2.48**.

Для того щоб виявити нееквівалентність не лише карбонів, а і протонів довелося збільшити анізохронність досліджуваного розчину, розвівши його дейтерованим бенzenом. Так, було знято спектр трийодиду **2.48** у суміші ДМСО-бензен 1:1 (рис.2.20). У ньому спостерігається

однопротонний дублет, що може належати лише одному із *орто*-протонів N-фенільного фрагменту.

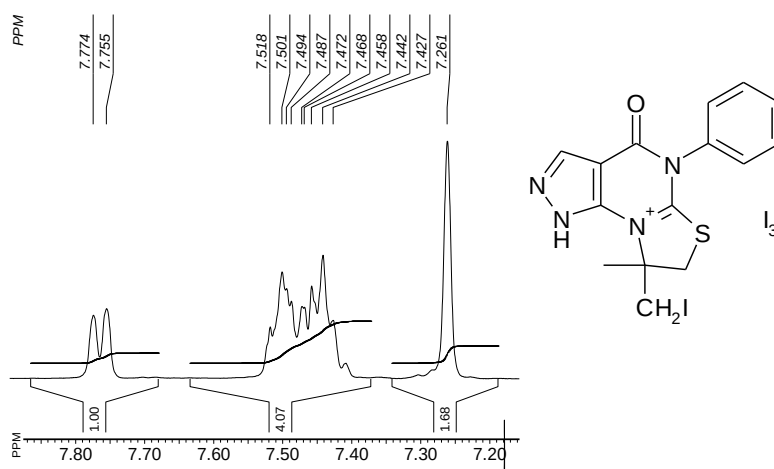


Рис.2.20. Фрагмент спектру ЯМР ^1H трийодиду **2.48**, що містить сигнали ароматичних протонів, який було виміряно в суміші ДМСО-бензен 1:1.

Слід зазначити, що нееквівалентність *орто*-протонів фенільного кільця збереглася навіть при нагріванні. Так був знятий спектр ЯМР ^1H трийодиду **2.48** в суміші бензен- d_6 та ДМСО- d_6 при 80°C . Сигнал *орто*-протону проявляється у вигляді дублету у більш слабкому полі при 7.76 м.ч.

Аналогічна магнітна нееквівалентність спостерігається і у спектрах 5-арилпіразоло[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тригалогенідів. Аналізуючи більш детально інформацію зібрану під час експериментів по ЯЕО та COSY сполуки **2.101** відмічено, що при опроміненні на частоті протону СНІ при 5.47 м.ч. спостерігається зростання інтенсивності сигналу одного з протонів метиленової групи, сусідньої з атомом сульфуру. Це свідчить про те, що протони з хімічними зсувами 5.49 та 3.12 м.ч. зближені в просторі, отже вони обидва мають аксіальну орієнтацію в 6-членному циклі. Додаткову інформацію про спіновий зв'язок сигналів в спектрі можна отримати на основі спектра COSY сполуки **2.101** (рис. 2.21).

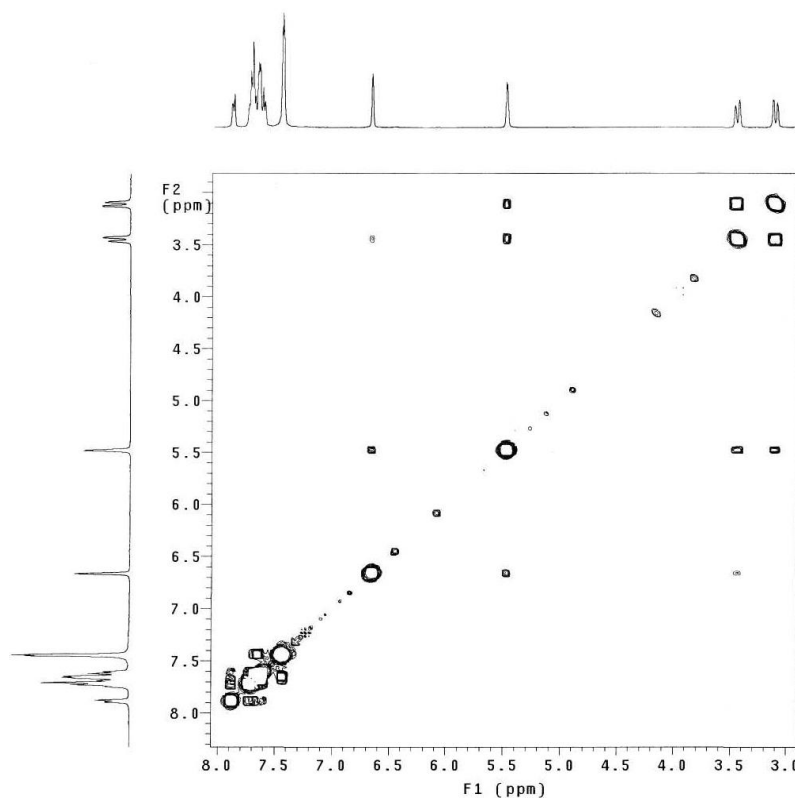
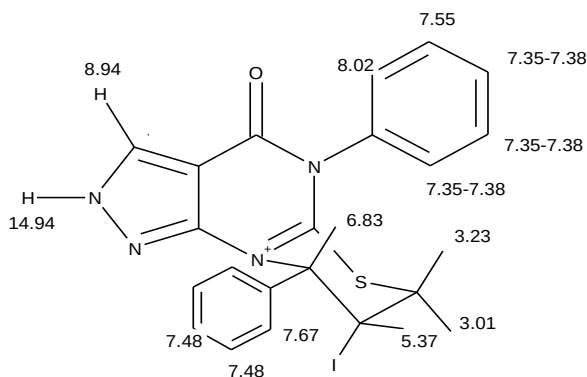


Рис. 2.21. Спектр COSY сполуки **2.101**.

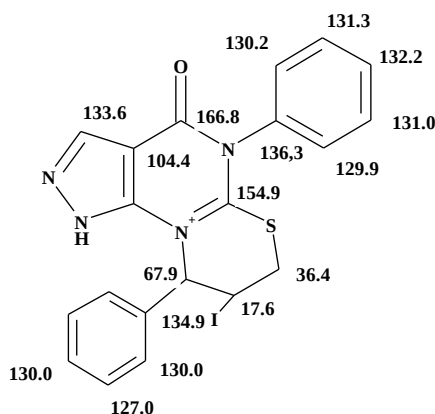
Тут особливий інтерес представляють крос-піки, що відповідають сигналам аліфатичних протонів. Найбільш інтенсивні крос-піки відповідають гемінальній взаємодії між протонами в групі SCH_2 . Сигналам обох протонів даної групи відповідають крос-піки з сигналом, розташованим при 5.49 м.ч. Наявність даних крос-піків дозволяє віднести сигнал при 5.49 м.ч. до протону групи CH . Цікаво, що слабкий крос-пік наявний між дублетом при 3.47 м.ч. и синглетом при 6.67 м.ч. Даний крос-пік відповідає спин-спіновій взаємодії через 4 зв'язки з протоном групи CHPh . Наявність даної ССВ свідчить про W орієнтацію цих протонів [282].

В спектрі ПМР сполуки **2.101**, що знятий у суміші розчинників ДМСО- d_6 і бензену- d_6 , було знайдено наступні величини хімічних зсувів:



Як видно, в N-фенільному заміснику спостерігається магнітна нееквівалентність практично всіх наявних протонів, при чому два сигнали – дублет при 8.03 м.ч. і триплет при 7.56 м.ч. спостерігаються окремо від інших сигналів.

В спектрі ЯМР ^{13}C суміші ДМСО- d_6 і бензену- d_6 віднесення сигналів атомів карбону наступні:



Як впливає зі спектру, сигнали усіх карбонових атомів N-фенільного фрагменту відрізняються за своїми хімічними зсувам, причому відстань між такими сигналами близька до 0.3 м.ч.

Для підтвердження знайденої анізохронності було детально досліджено спектри ЯМР 5-(4-ізопропілфеніл)піразолопіримідотіазиній трийодиду **2.103**, а саме вплив ізопропільного замісника в *para*-положенні феніла на магнітну нееквівалентність атомів гідрогену та карбону.

При вивченні спектра ЯМР ^1H сполуки **2.103** в розчині ДМСО- d_6 виявилось, що він має ряд неочікуваних особливостей. Передусім, слід відзначити доволі значні уширення всіх сигналів. Ці уширення, хоч дещо і

зменшуються при нагріванні до 80°C, однак, повністю не зникають. Помітно не змінюються при нагріванні також і величини хімічних зсувів (за виключенням сигналу протона NH). Імовірно, уширення сигналів пов'язані з таутомерією.

В молекулі сполуки **2.103** є два фенільних замісника, один з яких містить 4'-ізопропільну групу. Спектр незаміщеного феніла містить, як і очікувалося, два мультиплети, один з яких з інтегральною інтенсивністю 2H при 7.64 м.ч. відповідає протонам Н-2'' и Н-6'', а інший при 7.44 м.ч., з інтегральною інтенсивністю 3H – протонам Н-3'' – Н-5''. Другий феніл, який має замісник -CH(CH₃)₂-4', несподівано замість двох дублетів з інтегральною інтенсивністю 2H дає три сигнали. В найбільш слабому полі, при 7.78 м.ч. розміщений дублет з інтенсивністю 1H, який відповідає протону Н-2', а в дещо більш сильному полі, при 7.59 м.ч., присутній двопротонний дублет протонів Н-3' и Н-5'. В найбільш сильному полі, при 7.49 м.ч., видно ще один дублет з інтенсивністю 1H, який відповідає протону Н-6'. Віднесення сигналів в даному спектрі можна зробити завдяки спотворенню мультиплетів, зв'язаному з ефектами другого порядку (рис.2.22)

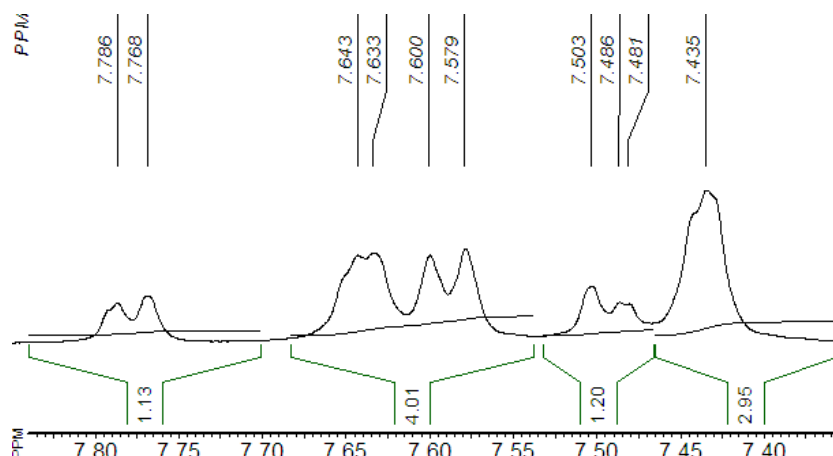


Рис.2.22. Вид сигналів протонів ароматичних замісників в сполуці **2.103** в розчині ДМСО-d₆.

Таким чином, вид отриманого спектра свідчить про те, що сигнали протонів Н-2' и Н-6' N-арильного замісника мають неоднакові хімічні зсуви, тобто вони є анізохронні. Оскільки відомо, що вимірювання спектрів ЯМР в

ароматичних розчинниках приводить до суттєвої зміни величин хімічних зсувів, ми виміряли спектр сполуки **2.103** в суміші розчинників ДМСО-бензен у співвідношенні 1:2. Вид сигналів ароматичних протонів та їх ССВ проілюстровані на рис.2.23 фрагменту спектра COSY, який містить кореляції, які спостерігалися для сигналів ароматичних протонів.

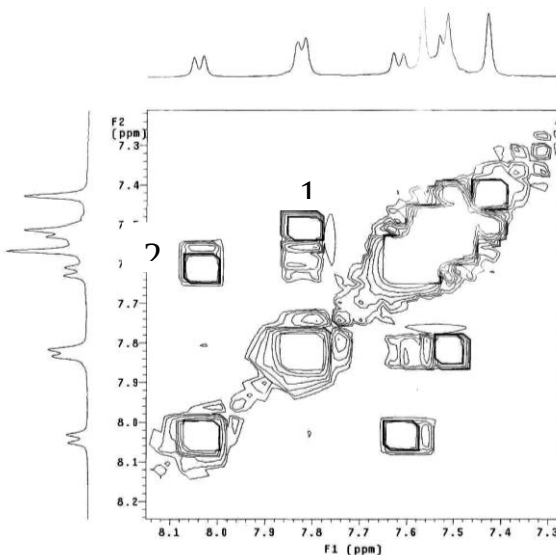


Рис.2.23. Фрагмент спектра COSY сполуки **2.103**. Спектр виміряний в суміші розчинників ДМСО-бензен у співвідношенні 1:2. Крос-пік 1 відповідає ССВ протонів Н-6' та Н-5'. Крос-пік 2 відповідає ССВ сигналів протонів Н-2'' та Н-6'' з сигналами протонів Н-3'' та Н-5''

Як видно з рисунка 2.23, вид сигналів ароматичних протонів в спектрі суттєво змінюються в порівнянні зі спектром, виміряним в розчині чистого ДМСО. Слабопольний дублет з інтенсивністю 1Н з хімічним зсувом 8.06 м.ч., має кореляцію з дублетом інтенсивністю 1Н, при 7.64 м.ч. На рисунку 2.23 дана кореляція позначена цифрою 1. Виходячи із структурної формули сполуки **2.103**, дані сигнали можна віднести тільки до протонів 2'-Н та 3'-Н 4'-ізопропілфенільного фрагмента. Ще одна кореляція позначена цифрою 2. Вона відповідає ССВ сигналів протонів 2''-Н та 6''-Н з сигналами протонів 3''-Н та 5''-Н з хімічним зсувом 7.53 м.ч. Крім даних сигналів, в спектрі присутній синглет з інтенсивністю 2Н при 7.59 м.ч., який відповідає сигналу протонів 5'-Н та 6'-Н. Синглет при 7.47 м.ч. відповідає піку бензена із суміші розчинників. В спектрі COSY можна знайти також всі кореляції, які

відповідають ССВ між сигналами аліфатичних протонів досліджуваної сполуки. Вони представлені на рис.2.24:

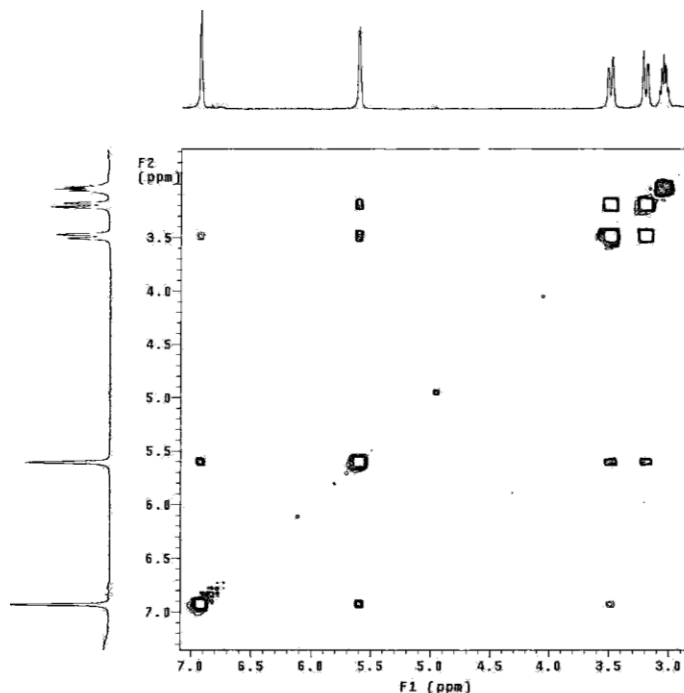


Рис. 2.24. Фрагмент спектра COSY, який містить кореляції, що відповідають сигналам аліфатичних протонів сполуки **2.103**.

Видно, що сигнали протонів метиленової групи, що входить в склад тіазинового цикла, мають кореляції з сигналами протонів CHі та CHPh даного циклу. Сигнал метиленового протона з хімічним зсувом 3.51 м.ч. має кореляцію як з сусіднім протоном, віддаленим на три хімічні зв'язки з хімічним зсувом 5.62 м.ч., так і з віддаленим на 4 хімічні зв'язки протоном групи CHPh. Це вказує на те, що зв'язки між даними протонами мають W-орієнтацію. Величини віцинальних КССВ між протонами Н-8 та Н-9 в шестичленному тетрагідротіазиновому циклі малі та не піддаються точному вимірюванню внаслідок уширення сигналів. Однак, їх мала величина свідчить про те, що торсійний кут між ними близько 90°. Це не дозволяє зробити надійний висновок про конфігурацію замісників, оскільки такий кут може бути як для *транс*-протонів, що мають дієкваторіальну орієнтацію, так і для *цис*-протонів в аксіально-екваторіальній орієнтації.

Величини хімічних зсувів протонів для розчину сполуки **2.103** в суміші розчинників ДМСО-бензен у співвідношенні 1:2 показано на рис.

дозволяє зробити віднесення не тільки на основі величин хімічних зсувів, але й залучити для цього мультиплетність сигналів. Результати отриманих таким чином віднесення сигналів атомів карбону показані на рисунку 2.26.:

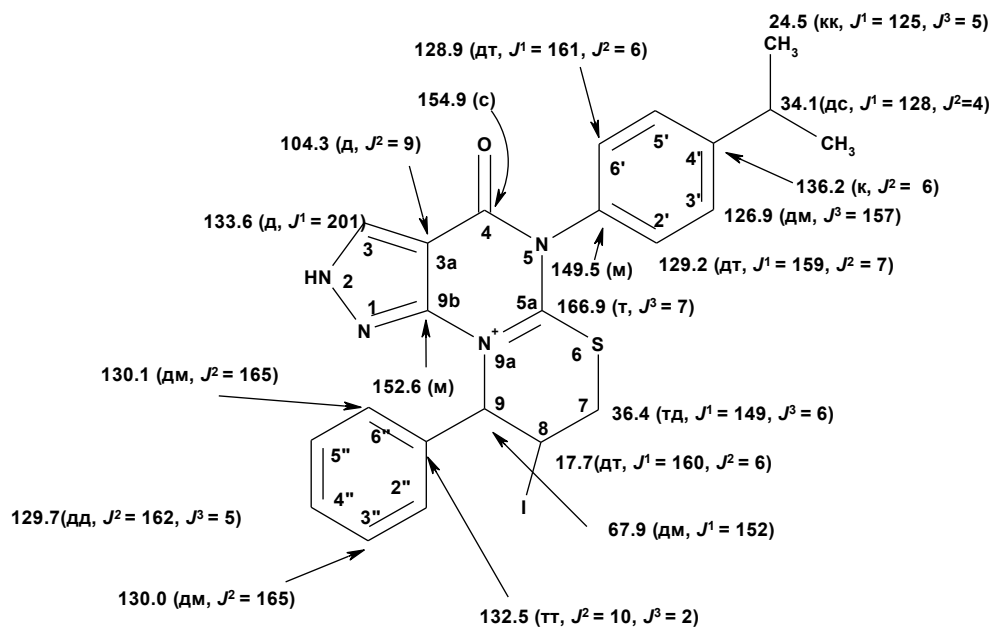


Рис. 2.26. Віднесення сигналів в спектрі ЯМР ^{13}C без декаплінгу сполуки **2.103**.

В спектрі ЯМР ^{13}C сполуки **2.103**, як і в протонному спектрі, проявляється анізохронність сигналів атомів C-2' та C-6'. Особливо наглядно дане явище проявляється в спектрі без декаплінгу. Вид даних сигналів показаний на рис. 2.27, де приведений фрагмент спектра ЯМР ^{13}C , що містить сигнал атомів карбона 4-(2-ізопропіл)фенільного замісника. Якщо порівняти величини розщеплень сигналів, зв'язаних з хімічною нееквівалентністю атомів карбону з розщепленнями в протонному спектрі, то видно, що розщеплення карбонових сигналів мають дещо меншу величину, ніж в протонному спектрі. Це свідчить про те, що даний ефект виникає за рахунок зовнішньої анізотропної дії на магнітні ядра даного ароматичного замісника. Найбільш імовірним фактором, що обумовлює наявність різниці хімічних зсувів сигналів хімічно еквівалентних протонів заміщеного феніла, є локалізація аніона біля цього замісника.

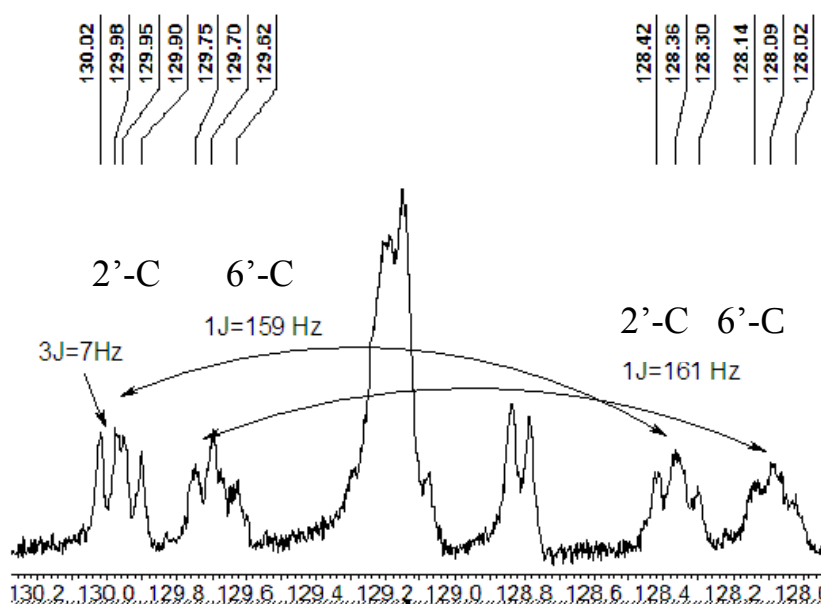


Рис. 2.27. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C без спінової розв'язки сполуки **2.103**, який містить сигнали атомів Н-2' та Н-6'. Стрілками показані розщеплення карбонових сигналів на зв'язаному з ним протоні з КССВ J^1 .

Особливо наочно магнітна нееквівалентність проявляється у спектрах піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів **2.113-2.116**, у яких вона спостерігається не лише для *орто*- але і для *мета*- протонів та карбонів. Це добре видно у спектрі ПМР трийодиду **2.114** (рис. 2.28).

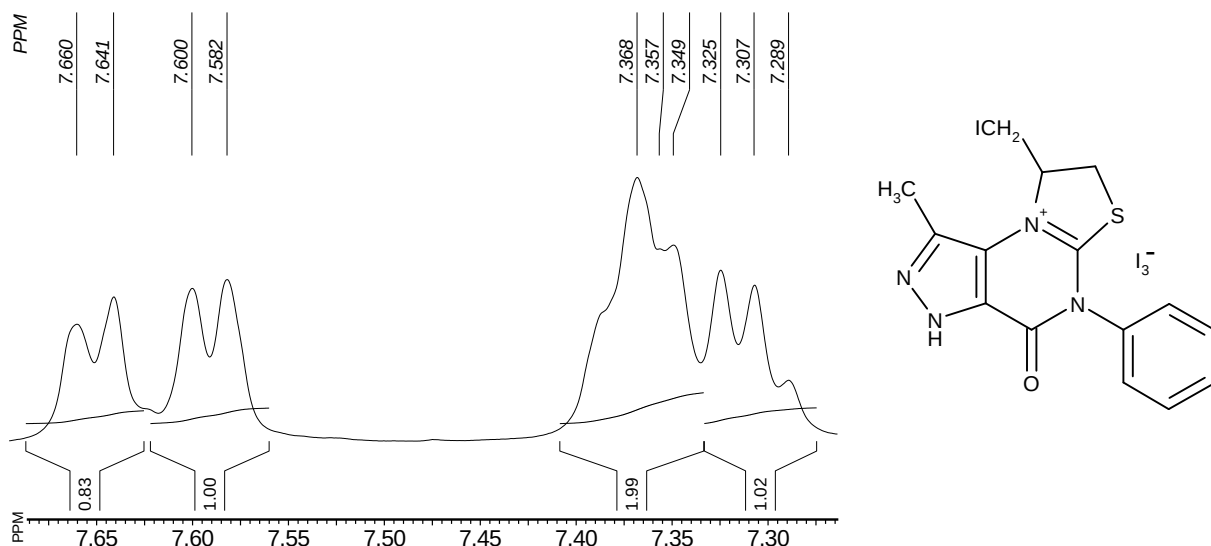


Рис.2.28. Фрагмент спектру ЯМР ^1H сполуки **2.114**, у суміші розчинників ДМСО- d_6 та дейтеробензену у співвідношенні 2:1.

Як видно із даного рисунку, сигнали *орто*-протонів фенільного замісника дають два однопротонних дублети, хімічні зсуви яких відрізняються на 0.07 м.ч. Сигнали *мета*- та *пара*- протонів дають два триплети із співвідношенням інтенсивностей 2:1, як це і очікується виходячи з формули сполуки. Спіновий зв'язок між сигналами підтверджується спектром COSY (рис.2.29).

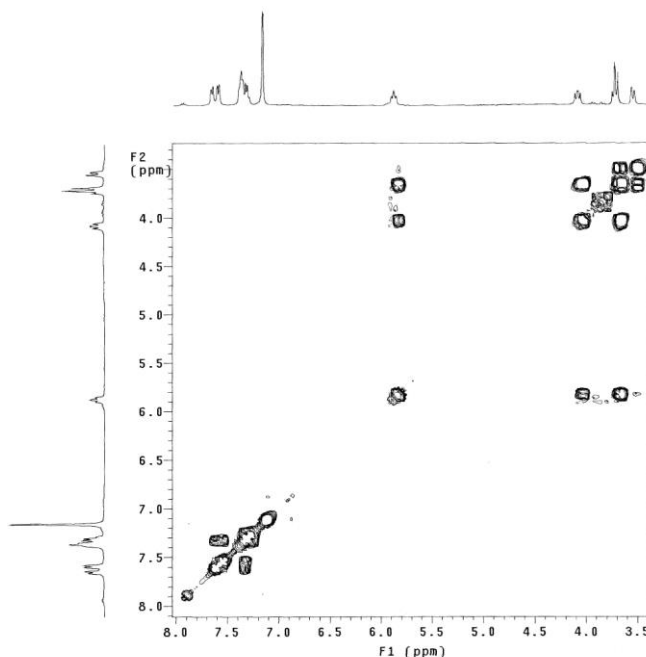
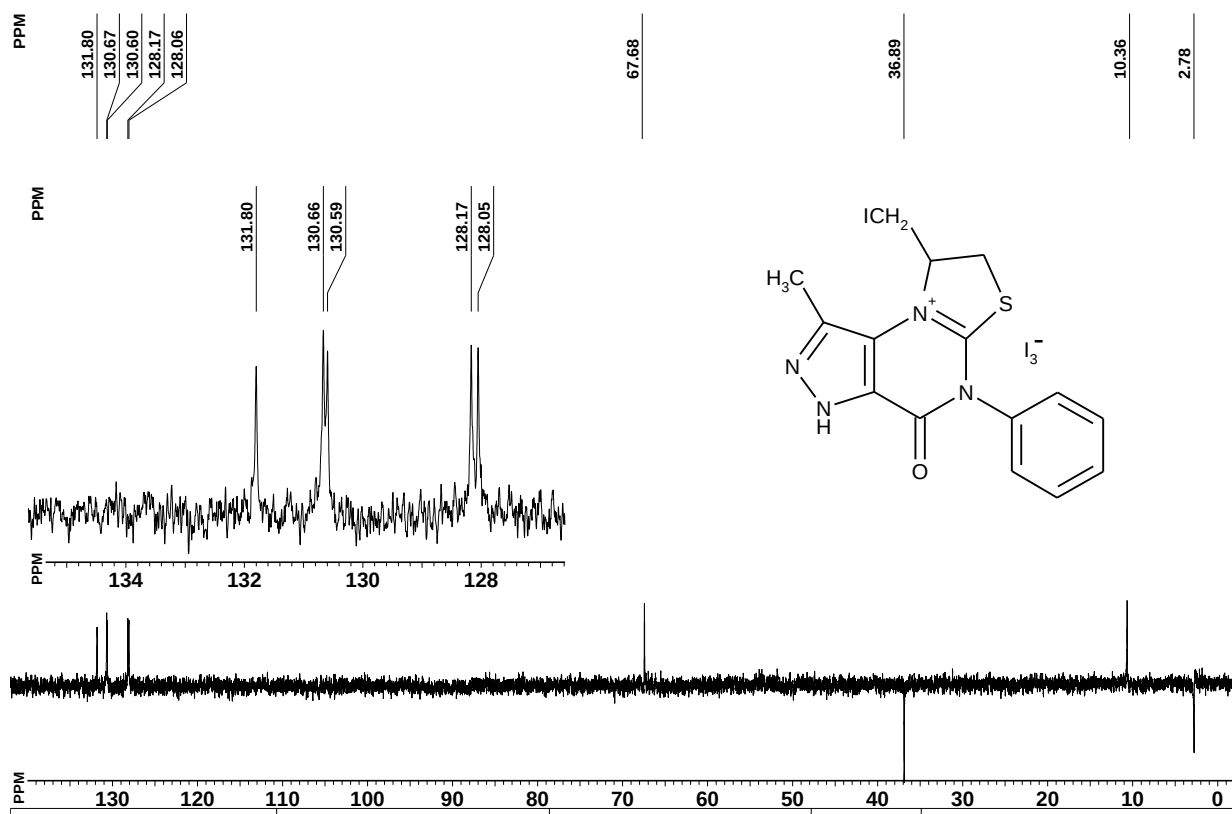


Рис.2.29. Спектр COSY продукту **2.114**, виміряний в розчині ДМСО- d_6 – C_6D_6 2:1.

Крос-піки, що мають місце у ньому, доводять віднесення сигналів ароматичних протонів.

У спектрі ЯМР ^{13}C продукту **2.114** (рис. 2.30) також проявляється магнітна нееквівалентність сигналів *орто*- і *мета*- карбонових атомів фенільного фрагменту. Як випливає із формули сполуки, сигнали у області 125-135 м.ч. можуть відповідати тільки протонованим атомам карбону фенільного замісника. Тут видно сигнали 5-ти нееквівалентних ароматичних груп СН. Таким чином, спектр свідчить про те, що сигнали всіх ароматичних атомів карбону є магнітно нееквівалентними.

Рис. 2.30. Спектр DEPT сполуки **2.114**.

При вивченні спектрів ЯМР триброміду **2.113** було знайдено такі ж ефекти магнітної нееквівалентності протонів та карбонів фенільного фрагменту. Оскільки дані сполуки відрізняються видом аніону, що входить у склад молекули, з одержаних результатів випливає, що вид аніону не являється визначальним у виникненні магнітної нееквівалентності.

Доказом наявності магнітної нееквівалентності у 5-дифеніл-піразоло[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тригалогенідів **2.117**, **2.118** є вид сигналів ароматичних протонів у спектрі ЯМР ^1H . Так, для сполуки **2.117** для їх віднесення використано спектр COSY (рис 2.31). Наявні в спектрі кореляції підтверджують наявність спінового зв'язку між сигналами протонів гетероциклічного фрагменту, при чому кореляції видно навіть між тими сигналами, ССВ між якими не дає в спектрі розділених мультиплетів. Оскільки найбільший інтерес представляє віднесення сигналів ароматичних протонів, цю частину спектру доцільно привести в більшому плані. Кореляції між сигналами ароматичних протонів приведені на рис.2.32.

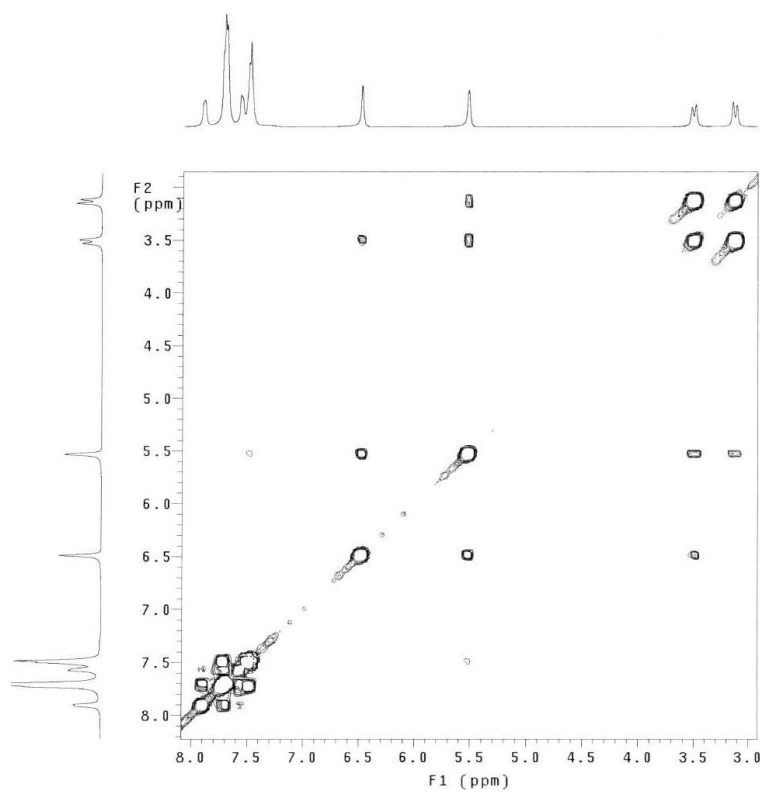


Рис.2.31. Спектр COSY триброміду **2.117**.

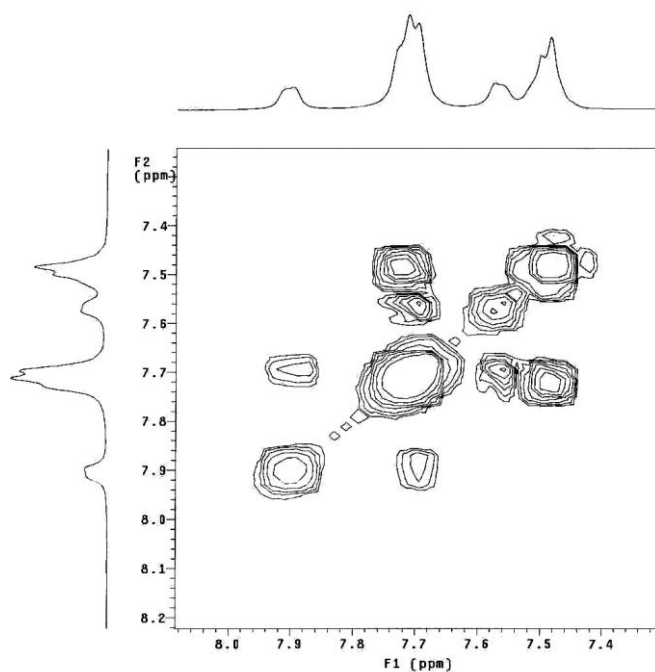


Рис.2.32. Область поглинання сигналів ароматичних протонів в спектрі COSY сполуки **2.117**.

Із рис.2.32 видно, що сигнали при 7.90 м.ч. та при 7.58 м.ч. мають в спектрі COSY кореляції з сигналами мультиплету, розташованого при 7.70 м.ч., але не мають кореляцій один з іншим. Звідси випливає, що дані сигнали відповідають протонам Н2' та Н6' бензенового кільця при гетероциклічному атомі Нітрогену. Це свідчить про магнітну нееквівалентність цих сигналів, аналогічно тому, як це спостерігалось для описаних вище сполук. Було також вивчено спектр ЯМР ^{13}C (рис 2.33) сполуки **2.117** в розчині ДМСО- d_6 . Аналіз області поглинання атомів Карбону ароматичних фрагментів молекули свідчить про те, що в молекулі наявні 8 нееквівалентних атомів Карбону СН, причому, два сигнали мають подвійну інтенсивність. Це повністю відповідає кількості протонованих ароматичних атомів Карбону якщо мати на увазі, що в одному з фенільних радикалів *орто*- та *мета*- карбонові атоми мають різні хімічні зсуви. Таким чином, як і в протонному спектрі даного продукту, тут проявляється магнітна нееквівалентність хімічно еквівалентних атомів Карбону N-фенільного замісника.

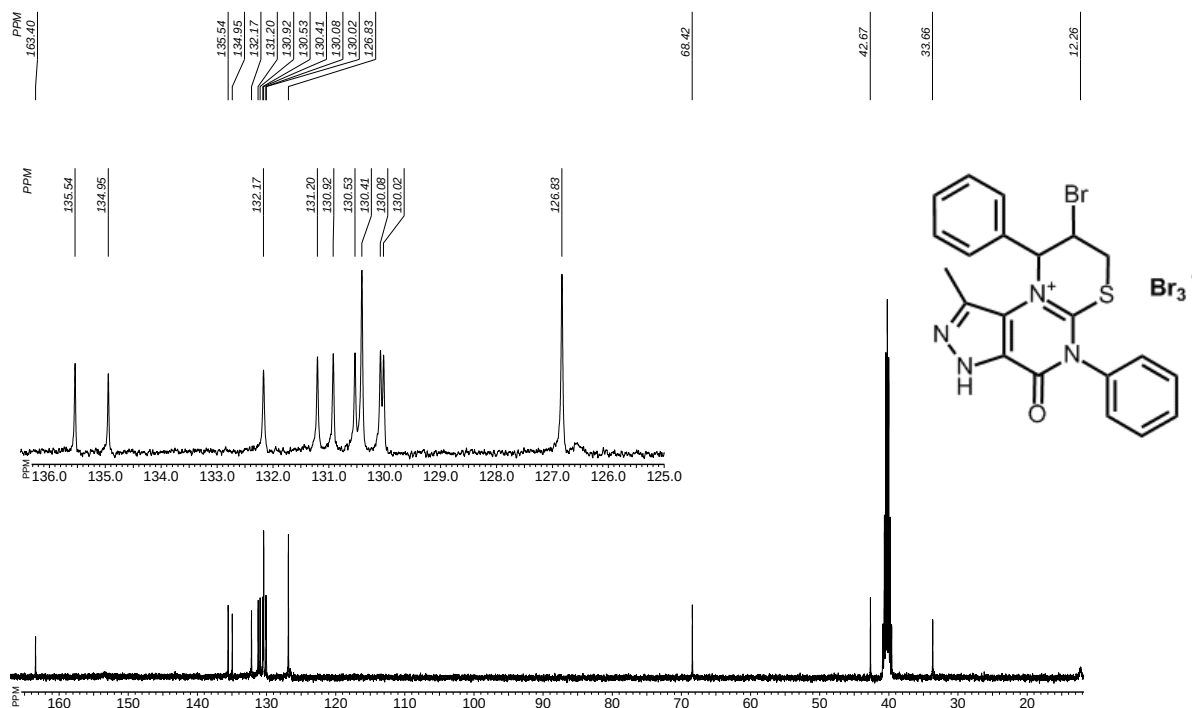
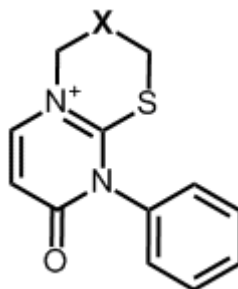


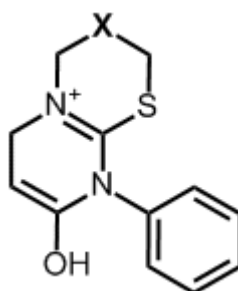
Рис.2.33. Спектр ЯМР ^{13}C сполуки **2.117** в умовах розв'язки ССВ з протонами.

Видно, що різниця в хімічних зсувах для сигналів симетричних атомів Карбону N-фенільного замісника досягає 0.7 м.ч.

Необхідно відмітити, що нееквівалентності протонів та карбонів N-фенільних замісників у вихідних тіотерах не виявлено. Даний факт може свідчити про те, що для виникнення такого явища необхідною умовою є наявність жорстко закріпленого гетероциклічного фрагменту:



Найімовірніше магнітна нееквівалентність пов'язана з наявністю тісної іонної пари, що складається з гетероциклічного катіону, у котрому заряд делокалізований в тріаді $N=C-N$, та об'ємного тригалогенід аніону, який у умовах експерименту наближається до площини гетероциклу і, відповідно, заважає вільному обертанню фенілу. Іншою причиною може бути наявність таутомерної форми:



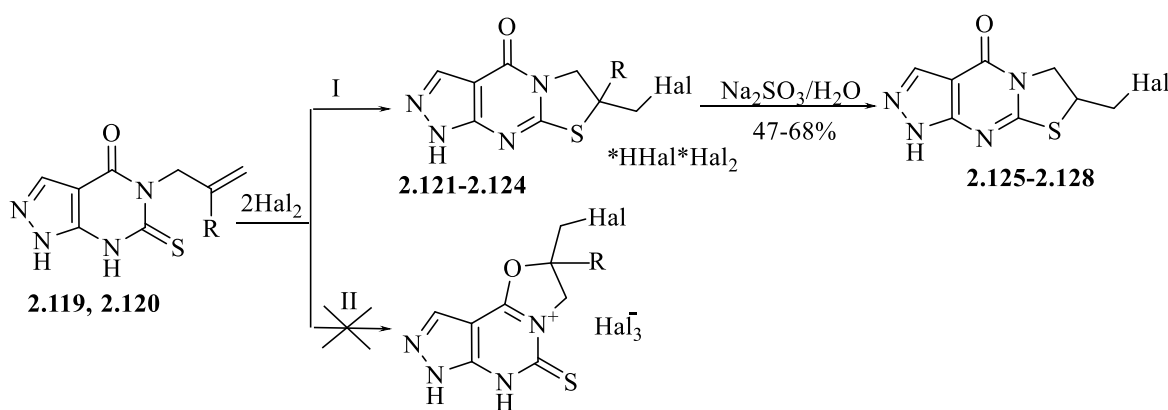
Слід зазначити, що такої таутомерної форми у вихідних тіотерах виявлено не було.

Отже, виявлений факт магнітної нееквівалентності карбонів та протонів фенільного кільця в трициклічних системах солеподібної будови може стати в нагоді при спектральному дослідженні аналогічних гетероциклічних сполук.

2.1.1.8. Електрофільна галогеногетероциклізація 5-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів [299-302]

З метою подальшого дослідження структурних факторів на процес електрофільної гетероциклізації змінено положення алкенільного фрагменту від екзоциклічного атому Сульфуру до ендоециклічного атому Нітрогену N-5. 5-Алкеніл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они **2.119**, **2.120** є цікавими об'єктами досліджень через можливість циклізації як на атом Сульфуру по напрямку I, з утворенням лінійної трициклічної системи, так і на атом Оксигену по напрямку II, з утворенням ангулярного трициклу.

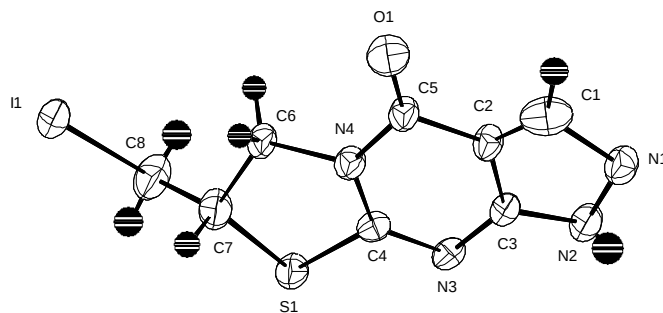
Схема 2.29



R = H (**2.119**, **2.121**, **2.122**, **2.125**, **2.126**), CH₃ (**2.120**, **2.123**, **2.124**, **2.127**, **2.128**);

Hal = Br (**2.121**, **2.123**, **2.125**, **2.127**, I (**2.122**, **2.124**, **2.126**, **2.128**).

Встановлено, що у випадку дії галогенів у середовищі льодяної оцтової кислоти циклізація проходить по напрямку I. Очевидно, це пояснюється більшою нуклеофільністю атома сульфуру в порівнянні з атомом оксигену. Одержані гідрогентригалогенідні солі 7-галогенометил-6,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-ону **2.121-2.124** було оброблено 5%-им розчином Na₂SO₃, в результаті чого отримано основи **2.125-2.128** [299-302]. Структуру 7-йодометил-6,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-ону **2.126** однозначно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Загальний вид молекули **2.126** та її основні геометричні параметри приведені на рис. 2.34 і у таблиці 2.4 [299].

Рис. 2.34. Загальний вид молекули сполуки **2.126**.Табл.2.4. Основні довжини зв'язків (Å) та валентні кути (°) в молекулі сполуки **2.126**

S(1)-C(4)	1.744(5)	C(4)S(1)C(7)	92.6(2)
S(1)-C(7)	1.830(5)	N(2)N(1)C(1)	108.6(4)
N(1)-N(2)	1.375(7)	N(1)N(2)C(3)	107.8(4)
N(1)-C(1)	1.318(4)	C(3)N(3)C(4)	112.6(4)
N(2)-C(3)	1.328(6)	C(4)N(4)C(5)	124.4(4)
N(3)-C(3)	1.375(6)	C(4)N(4)C(6)	115.6(4)
N(3)-C(4)	1.302(6)	C(5)N(4)C(6)	119.6(4)
N(4)-C(4)	1.369(6)	S(1)C(4)N(4)	113.2(3)
N(4)-C(5)	1.399(6)	S(1)C(4)N(3)	120.7(3)
N(4)-C(6)	1.467(6)	N(4)C(4)N(3)	126.2(4)
C(2)-C(5)	1.446(6)	C(2)C(5)N(4)	110.7(4)
C(5)-O(1)	1.215(4)	C(2)C(5)O(1)	127.7(4)
C(6)-C(7)	1.522(7)	N(4)C(5)O(1)	121.6(4)
		N(4)C(6)C(7)	109.2(4)
		C(6)C(7)S(1)	107.2(3)
		C(6)C(7)C(8)	114.1(5)
		S(1)C(7)C(8)	110.6(4)
		C(2)C(1)N(1)	109.5(3)

У молекулі циклічне угруповання S(1)C(4)N(4)C(6)C(7) має конформацію *конверт* – кут між плоским фрагментом S(1)C(4)N(4)C(6) (відхилення атомів від середньоквадратичної площини не перевищують 0.015 Å) та «кутиком» S(1)C(6)C(7) складає 14.88°. Атом N(2) має плоскотригональну конфігурацію зв'язків (сума валентних кутів складає 359.8°).

У кристалі молекули сполуки **2.126** організовані в нескінченні паралельні шари (рис.2.35).

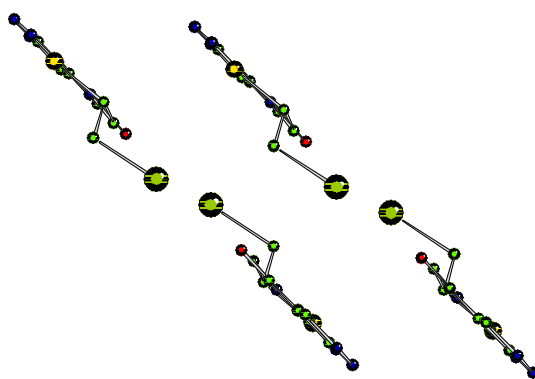
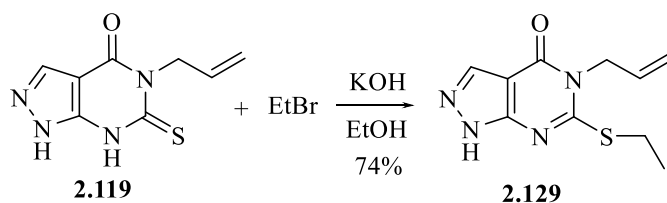


Рис.2.35. Фрагмент кристалічної упаковки сполуки **2.126**.

Основні кристалографічні дані для сполуки **2.126** приведені в табл.4.1 (див. Розділ 4. Експериментальна частина). В структурі всі атоми Гідрогену були виявлені з різнісного синтезу електронної густини. Атоми Н були включені в уточнення з фіксованими позиційними і тепловими параметрам.

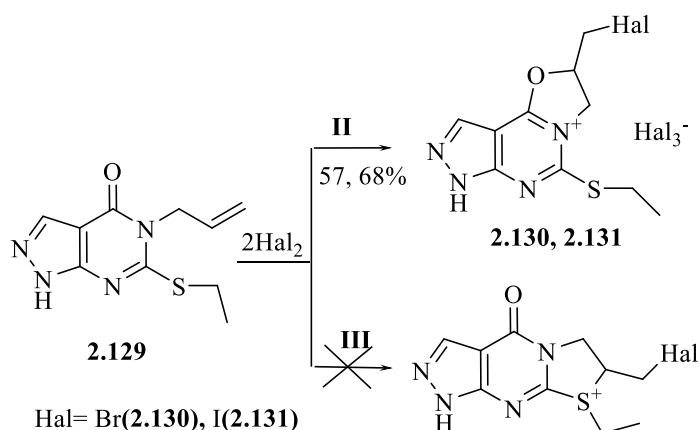
Для реалізації напрямку II з утворенням ангулярної трициклічної системи з анельованим оксазолінієвим циклом, було здійснено блокування головного реакційного центру – атому Сульфуру за допомогою алкілювання тіону **2.119** етилбромідом [299].

Схема 2.30

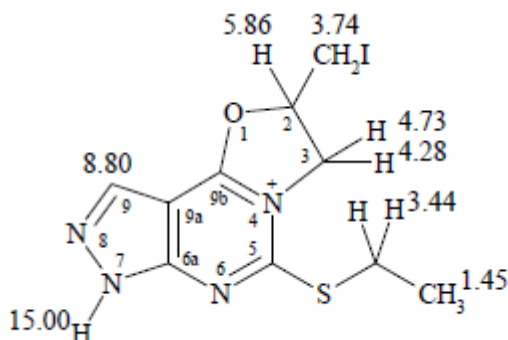


Дія галогенів на 5-аліл-6-етилтіо-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он **2.129** також може проходити по двом альтернативним напрямкам II та III з замиканням оксазолінового чи тіазолінієвого циклів. Встановлено, що циклізація проходить саме на атом Оксигену, про що, насамперед, свідчить відсутність смуги поглинання карбонільної групи в ІЧ спектрі трийодиду **2.131** [299].

Схема 2.31



В спектрі ПМР **2.131**, окрім сигналу протону NH, котрий дає широкий сигнал при 15 м.ч. і сигналу ароматичного протону при 8.80 м.ч. присутні мультиплети аліфатичних протонів, вигляд яких не суперечить передбачуваній формулі.



Відношення сигналів аліфатичних протонів однозначно впливає із його спектру COSY (рис. 2.36).

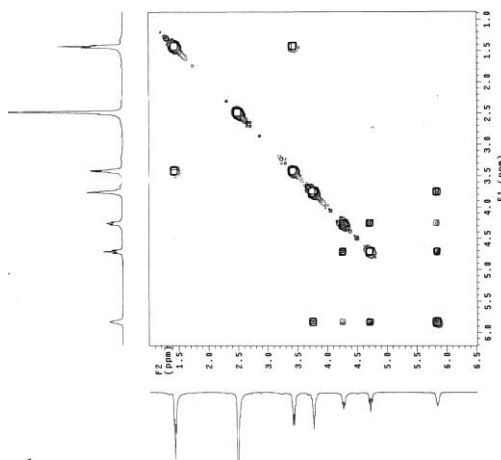
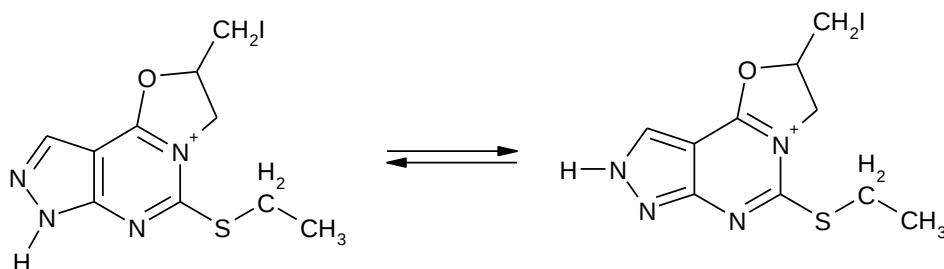


Рис. 2.36. Спектр COSY продукту **2.131**.

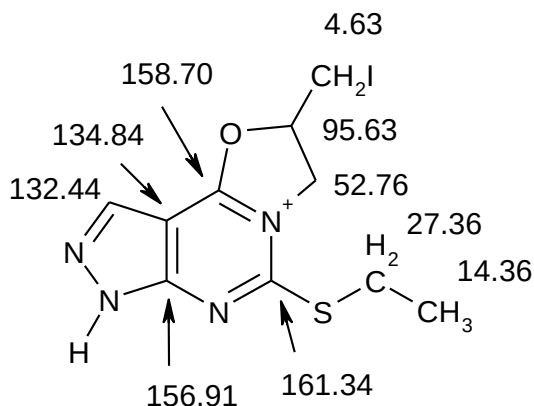
Сигнал з хімічним зсувом 5.86 м.ч. має максимальну кількість кореляцій з сигналами інших аліфатичних протонів. Таким чином, даний сигнал відповідає протону, розміщеному поряд з гетероциклічним атомом оксигену оксазолінового циклу. Мультиплети інших аліфатичних протонів відповідають протонам метиленових груп наявних в молекулі сполуки **2.131**.

У спектрі ЯМР ^{13}C сполуки, виміряному в розчині DMSO-d_6 , на відміну від протонного спектру, виявилось, що кількість сигналів не відповідає формулі. В ньому відсутні сигнали четвертинних атомів карбону, які входять в склад гетероциклічної молекули. Ми пов'язуємо це з наявністю для молекули досліджуваної сполуки таутомерії і, відповідно, уширенням сигналів, близьких до протонів, які беруть участь в таутомерному процесі:

Схема 2.32



Ситуація змінилася у випадку вимірювання спектру ЯМР ^{13}C в суміші розчинників ДМСО- d_6 - C_6D_6 в співвідношенні 2:1. В даних умовах вдалося знайти наступні величини хімічних зсувів карбонових сигналів:



При цьому віднести сигнали четвертинних атомів карбону через малу різницю в їх хімічних зсувах не вдалося. Використання для цієї цілі методик гетероядерних кореляцій також представляється малоефективним через те, що три четвертинні атоми Карбону гетероциклічного ядра повинні давати кореляції в спектрі НМВС з єдиним протоном Н-9. Віднесення сигналів аліфатичних атомів Карбону підтверджено спектром АРТ. Значення хімічних зсувів, що спостерігаються, відповідають будові молекули **2.131**.

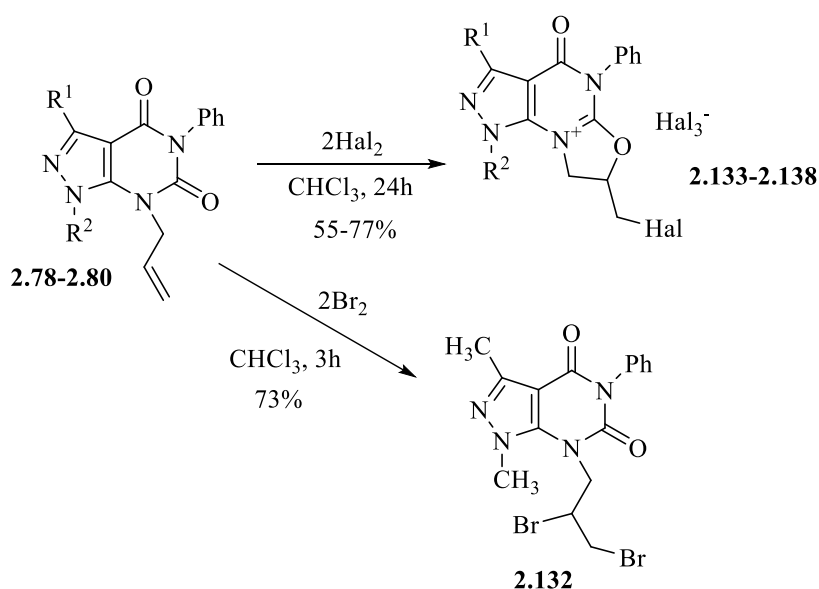
Таким чином, дослідження показали, що 5-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они при галогенуванні здатні анелювати тіазоліновий чи оксазоліновий цикл, що залежить від наявності замісника біля екзоциклічного атому сульфуру.

2.1.1.9. Електрофільна галогенгетероциклізація 7-аліл-6-оксо-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів [292, 297]

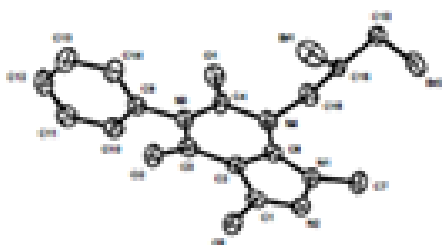
Для можливості синтезу оксазолопіразолопіримідинів ізомерних **2.130**, **2.131** ми перемістили алкенільний замісник в положення 7 піразоло[3,4-*d*]піримідину. Такі 7-алкенільні похідні синтезовані з піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону і виділені, як вказано в підрозділі 2.1.1.3[292].

Встановлено, що у випадку галогенування N-7-алільних піразолопіримідинів **2.78-2.80** утворюються ангулярні оксазолопіразолопіримідини **2.133-2.138**. Як виявилось, час проведення реакції відіграє дуже важливу роль. Так, при бромованні протягом 3 год 7-алілпіразолопіримідину **2.80** виділено продукт приєднання **2.132**, будова якого доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис.2.37). Якщо збільшити час реакції до 24 годин, то виділено оксазолопіразолопіримідиній трибромід **2.138** [297].

Схема 2.33



$\text{R}^1 = \text{H}(\mathbf{2.78}, \mathbf{2.79}, \mathbf{2.133-2.136}), \text{CH}_3(\mathbf{2.80}, \mathbf{2.137}, \mathbf{2.138});$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3(\mathbf{2.78}, \mathbf{2.80}, \mathbf{2.133}, \mathbf{2.134}, \mathbf{2.137}, \mathbf{2.138}), \text{Ph}(\mathbf{2.79}, \mathbf{2.135}, \mathbf{2.136});$
 $\text{Hal} = \text{Br}(\mathbf{2.133}, \mathbf{2.135}, \mathbf{2.137}), \text{I}(\mathbf{2.134}, \mathbf{2.136}, \mathbf{2.138}).$

Рис.2.37. Результати рентгено-структурного дослідження для сполуки **2.132**.

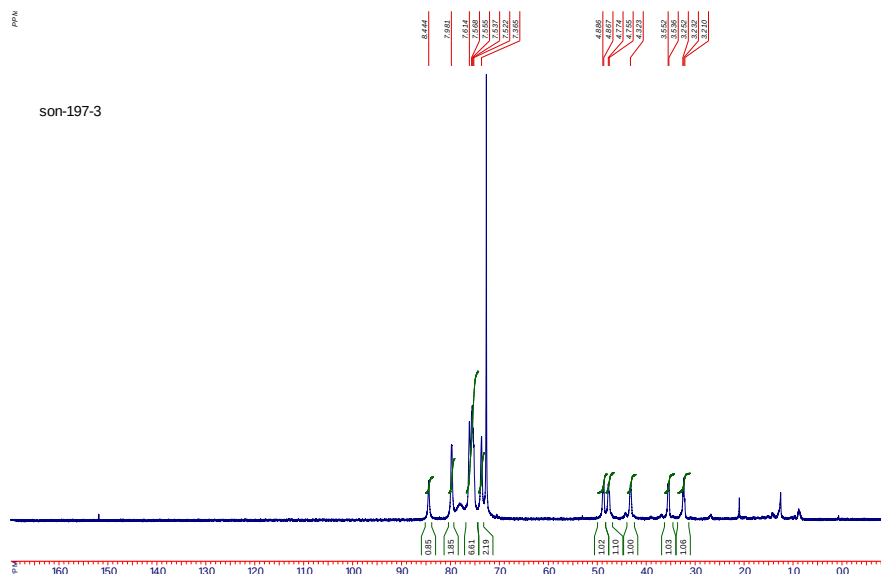
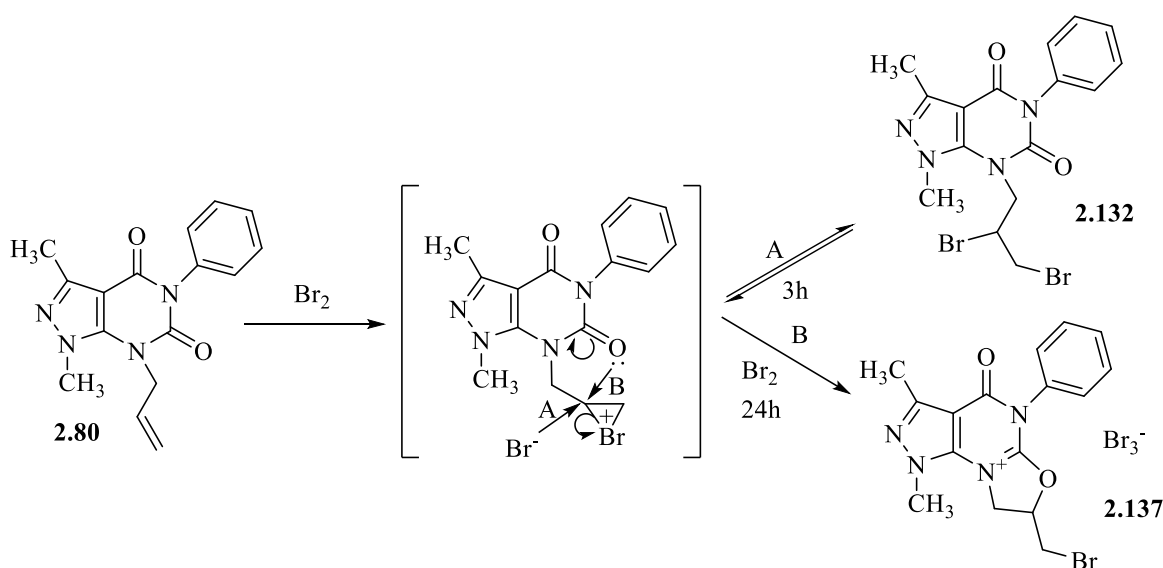


Рис. 2.38. Спектр ЯМР ^1H оксазоліпіразолопіримідиній триїодиду **2.136**.

Очевидно, на утворення продуктів приєднання та циклізації впливає кінетичний та термодинамічний фактор. Утворення продукту приєднання пояснюється меншою нуклеофільністю атома оксигену в порівнянні з сульфуром і бромід-аніон атакує С2 атом карбону бромонієвого катіону (напрямок А). При довготривалому проведенні реакції з двократним надлишком бром утворюється термодинамічно вигідний оксазоліпіразолопіримідиній трибромід (напрямок В).

Схема 2.34



Таким чином, знайдені умови проведення реакції з галогенами для регіоселективного синтезу цільових оксазоліпіразолопіримідиній

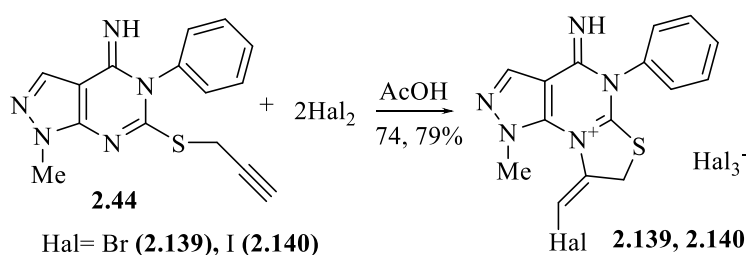
тригалогенідів. Показано, що час проведення реакції є визначальним фактором, який впливає на утворення продуктів приєднання та циклізації.

2.1.1.10. Електрофільна гетероциклізація похідних 6-пропаргілтіопіразоло[3,4-*d*]піримідину під дією галогенів [281, 303-305]

Запропонований механізм галогеногетероциклізації термінальних алкенільних тіоестерів піразолопіримідину ми перенесли на алкінільні тіоестери. Циклізації пропаргільних тіоестерів цікаві можливістю одержання структурно відмінних від 8-галогенометил-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів продуктів циклізації, які міститимуть екзоциклічний галогенометиліденовий фрагмент. Наявність цього угруповання дозволяє досліджувати геометрію одержаних солей.

Встановлено, що галогенування пропаргільного тіотеру **2.44** в середовищі оцтової кислоти проходить регіоселективно з анелюванням тіазолінового циклу з екзоциклічною галогенометиліденовою групою [281].

Схема 2.35



Для визначення будови синтезованої сполуки **2.140** було знято його спектри ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C , а також провели досліді по гетероядерній $^1\text{H}^{13}\text{C}$ кореляції через один хімічний зв'язок (HSQC) та через 2-3 хімічні зв'язки (HMBC). Для того, щоб віднести карбонові сигнали, можна використати кореляції в спектрах HSQC та HMBC. У таблиці 2.5 наведений повний список кореляцій, наявних в двовимірних спектрах HSQC та HMBC.

Таблиця 2.5. Перелік кореляцій, знайдених в спектрах HSQC, HMBC сполуки **2.140** [281].

δ , ppm	HSQC	HMBC
10.57	-	-
8.65	137.5	151.1; 106.1
7.75	83.0	39.3
7.58	124.1	137.5; 126.3; 124.1
7.43	129.5	137.5; 129.5; 126.3
7.25	126.3	129.5; 124.1
4.57	39.3	165.8; 83.0; 139.7
3.78	34.8	151.1

На основі знайдених кореляцій можна віднести всі сигнали в карбоновому спектрі. На рис. 2.39 вказані зроблені віднесення та наведені кореляції HMBC.

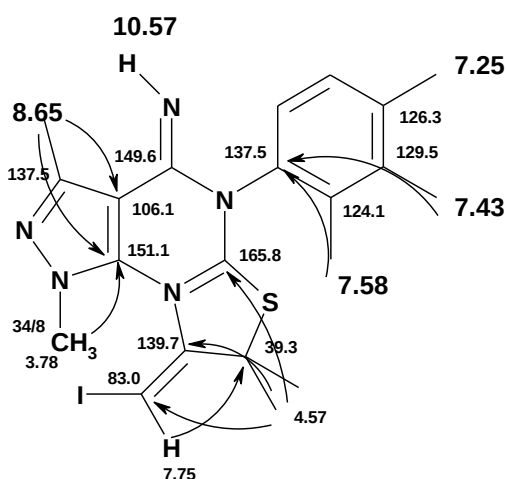


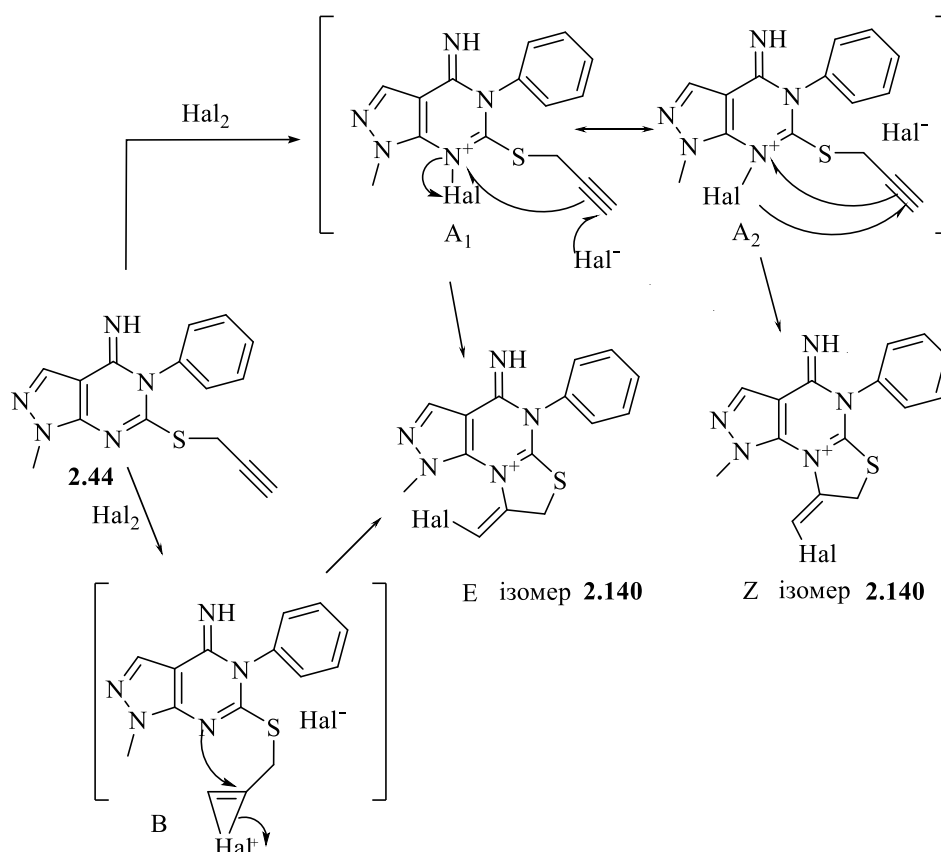
Рис. 2.39. Основні кореляції та віднесення сигналів (м.ч.) в спектрах ^1H та ^{13}C сполуки **2.140**.

Запропонована нами структура сполуки **2.140** добре узгоджується із знайденими хімічними зсувами. Із спектрів ЯМР синтезованого продукту неможливо визначити орієнтацію в молекулі атома йоду та олефінового протона відносно екзоциклічного подвійного зв'язку. Для вирішення цього

завдання нами знято спектр ЯМР ^{13}C без розв'язки спін-спінової взаємодії з протонами. Для карбонового сигналу з хімічним зсувом 39.3 м.ч. в цих умовах була виявлена КССВ $^3J_{\text{HN}^{13}\text{C}}$ рівна 6 Гц. Це вказує на цисоїдну орієнтацію олефінового протону та атома карбону метиленової групи, яка міститься в тiazоліновому циклі. Додатковим аргументом на користь даної неочікуваної геометрії молекули є відсутність явного ЯЕО між сигналом протонів метильної групи та сигналом олефінового протону в експерименті NOESY-1D [281].

Пояснити факт утворення саме *Z*-ізомеру можна розглянувши імовірний механізм циклізації:

Схема 2.36

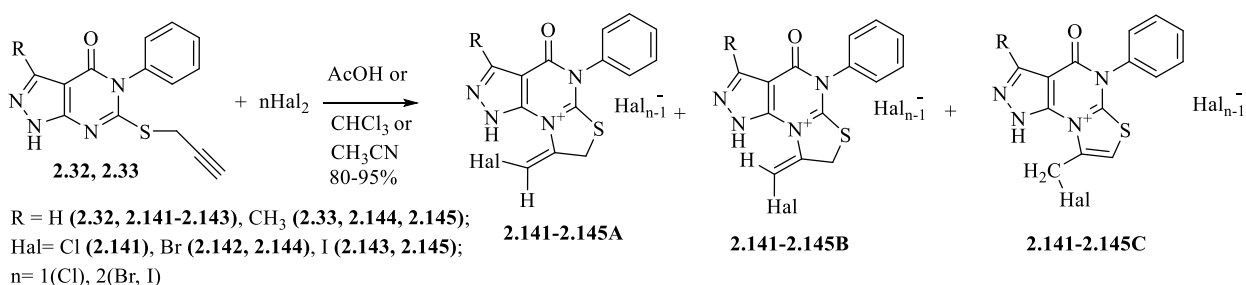


Молекула **2.44** має два нуклеофільні центри, по яких можлива первинна атака електрофіла: ендоциклічний атом Нітрогену N-7, з утворенням інтермедіатів типу **A₁** та **A₂**, та екзоциклічний потрійний зв'язок, з утворенням проміжного продукту типу **B**. Перетворюватися на *E* ізомер можуть лише комплекси **A₁** та **B**. Як свідчать експериментальні дані у

нашому випадку реакція електрофільної циклізації проходить через утворення інтермедіату A2.

Дія галогенів на тіоетери **2.32** та **2.33**, що містять у положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідинової системи оксо-групу та в положенні 1 метильний замісник, призводить до зовсім іншого результату. Реакцію проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти, хлороформу та ацетонітрилу [303].

Схема 2.37



Спектральні дані вказують на утворення в усіх випадках суміші геометричних та структурних ізомерів. В спектрі ПМР (рис 2.40) суміші трибромідів **2.142** проявляються сигнали метинових протонів – *Z*-ізомеру **2.142A** при 7.0 м.ч., *E* ізомеру **2.142B** при 8.07 м.ч. і продукту прототропного перегрупування **2.142C** при 9.15 м.ч [303].

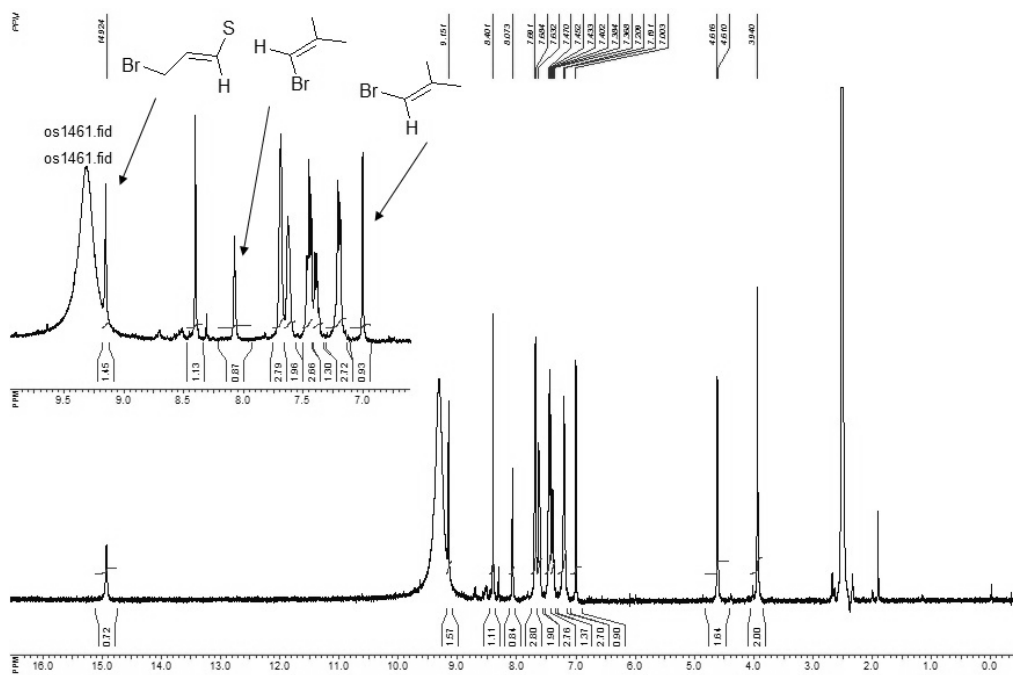


Рис 2.40. Спектр суміші продуктів циклізації **2.142A**, **2.142B** та **2.142C**.

При проведенні бромовання за температури 80 °C зростає кількість продукту прототропного перегрупування з ендациклічним подвійним зв'язком **2.142C**.

Було проведено спробу переведення суміші ізомерів у продукт **2.142C**. Тривале кип'ятіння в оцтовій кислоті чи декаліні суміші продуктів не призвело до перегрупування. В умовах кінетичного контролю бромовання проводили при охолодженні до -10-15°C, однак, в результаті отримано суміш ізомерів, співвідношення яких не відрізняється від одержаного при кімнатній температурі.

Таким чином, функціональна група у положенні 4 піразолопіримідинової системи (оксо- або іміно-) суттєво впливає на хемоселективність гетероциклізації пропаргільних тіоетерів.

2.1.2. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se,O)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду галогенами

Іншою азиною системою для дослідження регіонаправленості галогеногетероциклізації був вибраний 2-S(O,Se)-алкенільний хінолін-3-карбальдегід. Встановлені закономірності галогенування 5-фенілзаміщених алкенільних похідних піразолопіримідину використані для галоциклізації 2-S(O,Se)-алкенільних хінолін-3-карбальдегідів. Важливим було також дослідити вплив природи халькогену в положенні 2 хіноліну та замісників в алільному фрагменті на регіохімію галогеноциклізації.

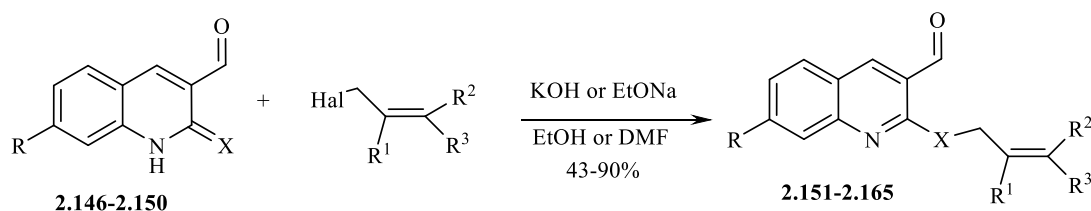
2.1.2.1. Синтез 2-S(Se,O)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду [306-313]

Вихідними сполуками для наших досліджень слугували 2-тіоксо (селено, оксо)хінолін-3-карбальдегіди **2.146-2.150**. Алкілюванням цих реагентів за атомами сірки, селену чи кисню вводили замісники з кратними зв'язками, які б сприяли гетероциклізації при дії галогеновмісних електрофілів.

Алкенільні замісники вибирали такі, щоб кратні зв'язки були як термінально незаміщені (термінальні), так і термінально заміщені (інтернальні), що дає можливість регулювати процес анелювання п'яти- та шестичленних нітрогеновмісних циклів при електрофільній циклізації.

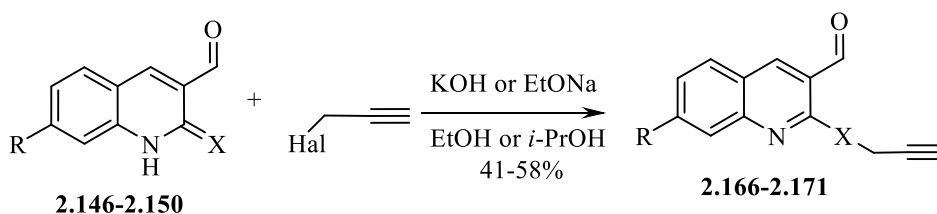
Алкілювання хінолін-2-халькогенонів **2.146-2.150** алкенільними та алкінільними галогенопохідними проводили в присутності основ у середовищі етанолу чи ДМФА. Виходи цільових тіоетерів коливалися в межах 41-90%, причому кращі виходи були для алкенільних тіоетерів [306-313].

Схема 2.38



R = H (2.146, 2.148, 2.149, 2.151, 2.153, 2.155, 2.157, 2.159, 2.161-2.164),
 CH₃ (2.147, 2.150, 2.152, 2.154, 2.156, 2.158, 2.160, 2.165);
 R¹ = H (2.151, 2.152, 2.155-2.160, 2.162-2.165), CH₃ (2.153, 2.154, 2.161);
 R² = H (2.151-2.154, 2.159-2.161, 2.164, 2.165), CH₃ (2.155, 2.156, 2.162), C₆H₅ (2.157, 2.158, 2.163);
 R³ = H (2.151-2.154, 2.156-2.161, 2.163-2.165), CH₃ (2.155, 2.156, 2.162);
 X = S (2.146, 2.147, 2.151-2.158), Se (2.148, 2.159-2.163), O (2.149, 2.150, 2.164, 2.165);
 Hal = Br, Cl.

Схема 2.39



R = H (2.146, 2.148, 2.149, 2.166, 2.168, 2.170), CH₃ (2.147, 2.150, 2.167, 2.169, 2.171);
 X = S (2.146, 2.147, 2.166, 2.167), Se (2.148, 2.168, 2.169), O (2.149, 2.150, 2.170, 2.171);
 Hal = Br, Cl.

Склад одержаних тіоетерів, селеноетерів та етерів **2.151-2.171** підтверджено елементним аналізом, а будову – спектральними методами.

Так, у спектрі ПМР (рис.241) тіоетеру **2.151**, відсутні сигнали протона меркапто-групи, що притаманні реагенту **2.146**, в слабкому полі, в той же час

з'являються сигнали протонів пропенільного замісника – дублет протонів CH_2S -групи при 4.11 м.ч., два дублети протонів $=\text{CH}_2$ -групи при 5.19 м.ч. та 5.44 м.ч., мультиплет протону метинової групи при 6.08 м.ч. [307, 310].

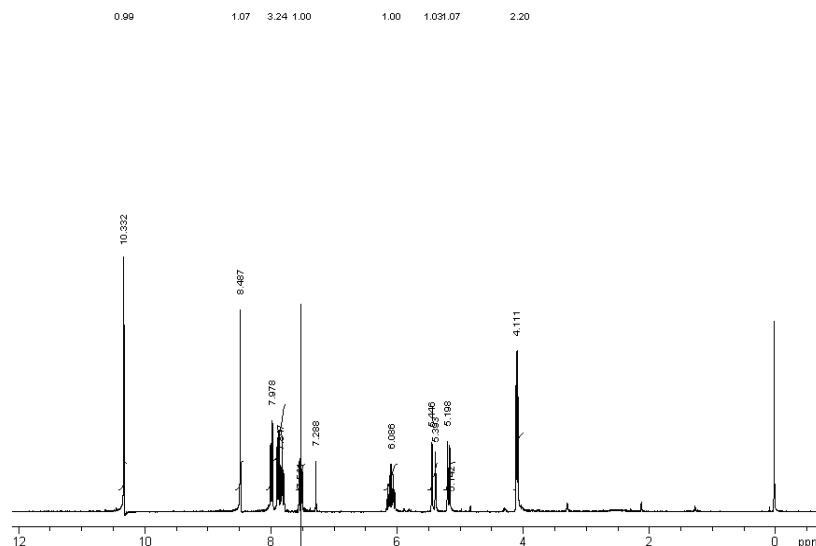


Рис. 2.41. Спектр ПМР 2-алітїохінолін-3-карбальдегіду **2.151**.

В спектрі ЯМР¹H (рис.2.42) тіоетеру **2.157** наявні характерні сигнали для аліфатичних протонів цинамільного замісника: дублет протонів CH_2S -групи при 4.18 м.ч., мультиплет метинового протона $=\text{CHPh}$ при 6.48 м.ч. та дублет метинового протона $=\text{CHCH}_2$ при 6.80 м.ч. (КССВ 15,6 Гц). Велика КССВ вказує на те, що цинамільний замісник має *транс*-конфігурацію [311].

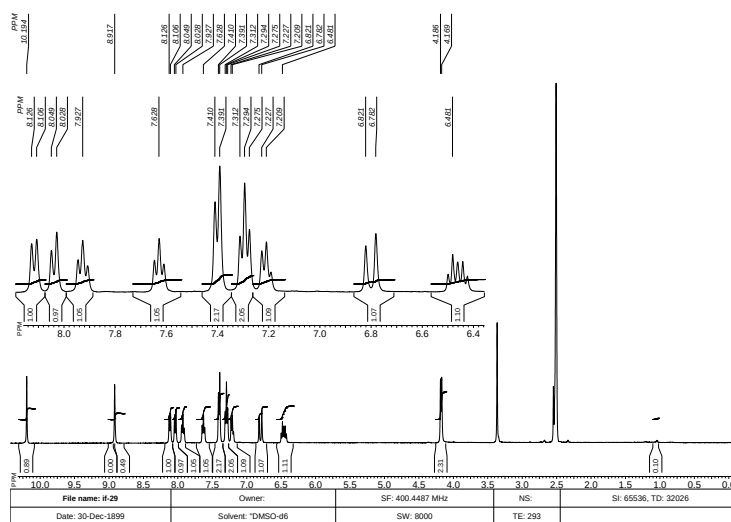


Рис. 2.42. Спектр ЯМР¹H 2-S-цинамілхінолінкарбальдегіду **2.157**.

Свідченням S-алкілювання в спектрі ЯМР ^{13}C (рис.2.43) є сигнал аліфатичного атома карбону CH_2S -групи при 32.08 м.ч., що свідчить про алкілювання по екзоциклічному атому сульфуру, а не нітрогену [311].

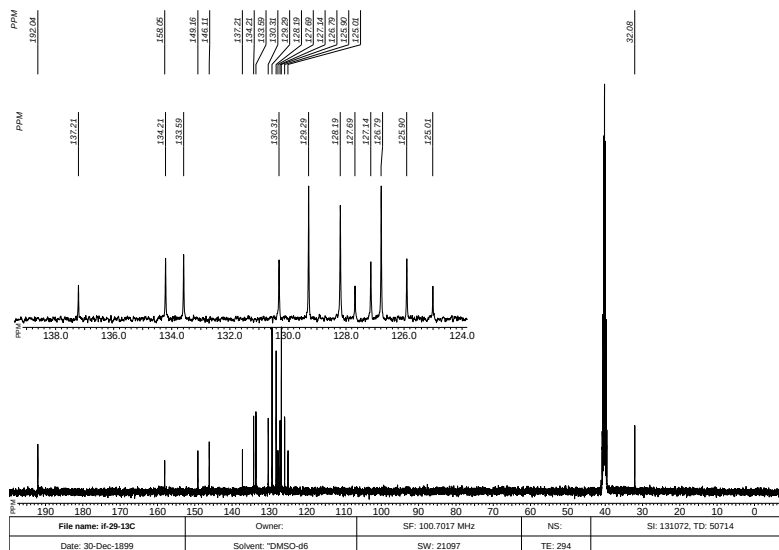


Рис. 2.43. Спектр ЯМР ^{13}C 2-цинамілтіохінолін-3-карбальдегіду **2.157**.

Будову селеніду **2.159** також підтверджує спектр ПМР (рис.2.44), який корелює з тіоаналогом **2.151**.

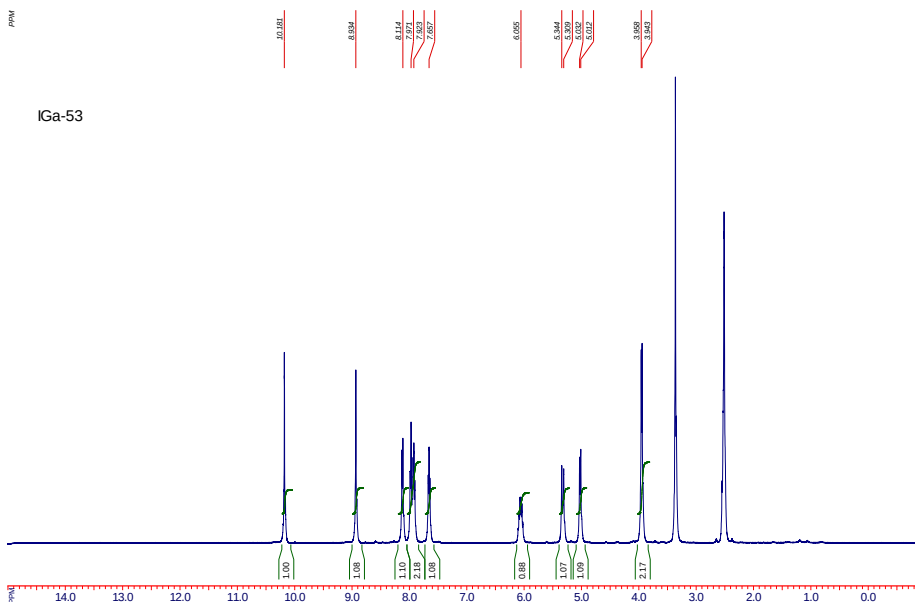


Рис. 2.44. Спектр ПМР 2-пропенілселенохінолін-3-карбальдегіду **2.159**.

В спектрі ПМР (рис.2.45) сполуки **2.166**, присутні сигнали протонів пропінільного фрагмента при 2.99 м.ч. та 4.16 м.ч, що свідчить про утворення 2-пропаргілтіохінолін-3-карбальдегіду [312, 313].

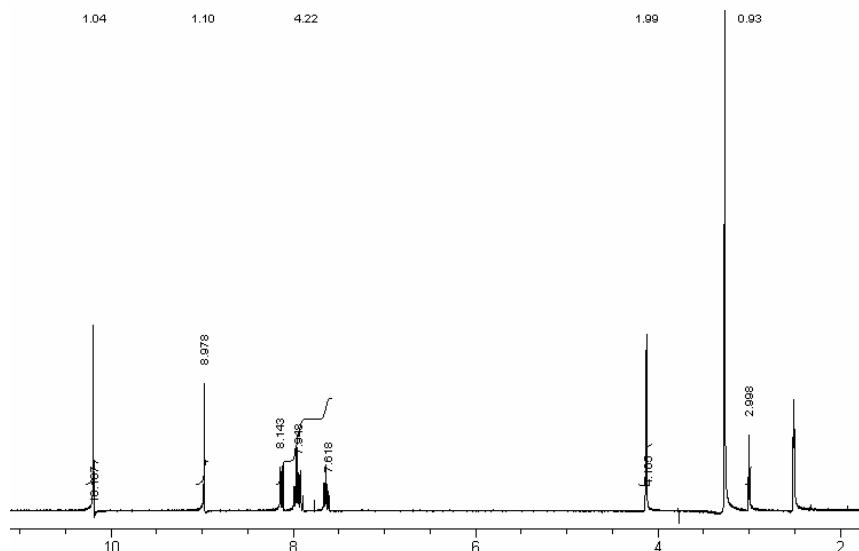


Рис. 2.45. Спектр ПМР 2-пропаргілтїохїнолін-3-карбальдегіду **2.166**.

Таким чином, алкілювання 2-тіо(селено,оксо)хінолінкарбальдегідів за наявності основи (лугу чи алкоголяту) регіоселективно відбувається за атомом халькогену з утворенням алкенільних(алкінільних) етерів та тіо(селено)етерів хіноліну, які є зручними субстратами для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації.

2.1.2.2 Електрофільна галогеногетероциклізація термінальних 2-S(Se,O)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегідів [307-319]

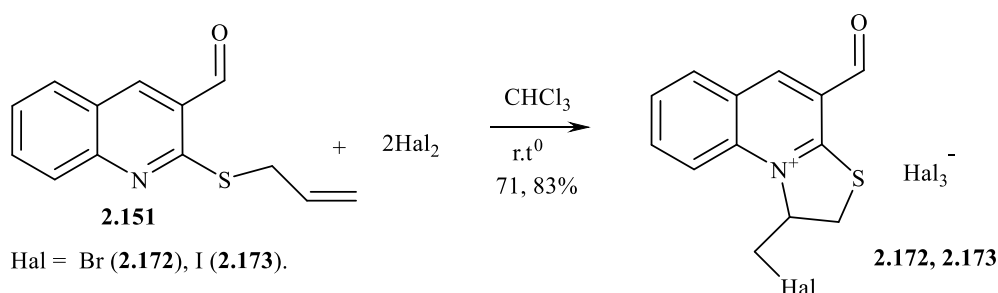
Як видно з досліджень по галогеногетероциклізації алкенільних та алкінільних похідних піразолопіримідинів бром та йод є ефективними електрофільними реагентами у реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації [169-195].

Модельним алкенільним тіоетером для визначення напрямку галогеногетероциклізації вибрано термінально незаміщений 2-алїлтїохїнолін-3-карбальдегід **2.151**. Наявність двох нуклеофільних центрів (алкенільного фрагменту та ендоеиклічного нітрогену) у тіоетері **2.151** створює передумови для анелювання нітрогеновмісного гетероциклу шляхом електрофільної галогеноциклізації. Слід відмітити, що результат галоциклізації не був очевидним, оскільки можна було очікувати анелювання п'яти- або

шестичленного циклів, а також приєднання по алкенільному фрагменту, що спостерігалось для 7-алілпіразолопіримідин-4,6-дионів.

Галогенування тіоетеру **2.151** проводили в хлороформі з двократною кількістю галогену (бromу чи йоду). Встановлено, що електрофільна гетероциклізація 2-алілтіохінолін-3-карбальдегіду **2.151** під дією галогенів проходить регіоселективно з анілюванням тiazолінового циклу до остову хіноліна. В результаті реакції утворюються з високими виходами 1-галогенометил-4-форміл-2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хіноліній тригалогеніди **2.172**, **2.173** [307, 310].

Схема 2.40



Склад сполук **2.172**, **2.173** доведений елементним аналізом, а будова спектрами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , COSY, NOESY, гетероядерної кореляції [310]. На рисунку 2.46 наведений спектр ЯМР ^1H триброміду **2.172**.

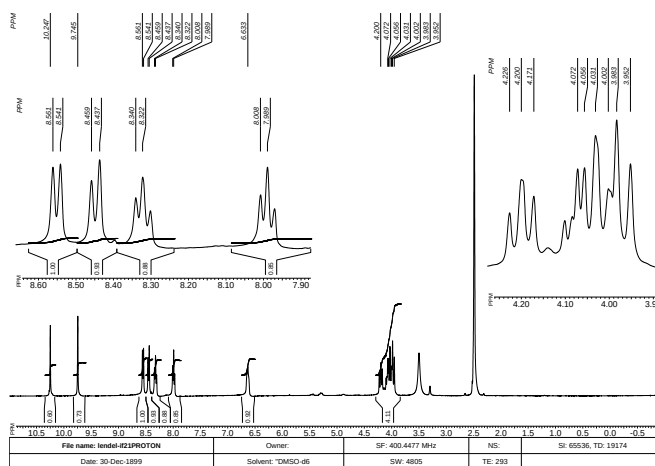
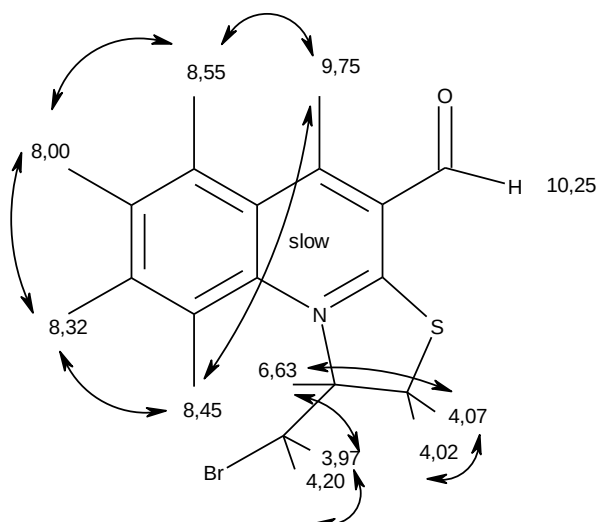
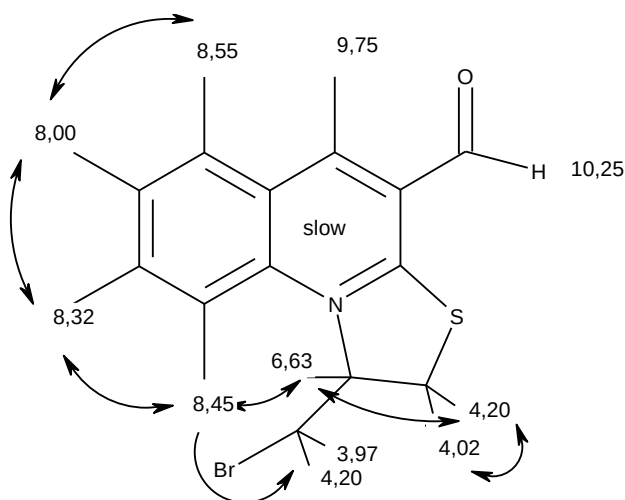


Рис.2.46. Спектр ЯМР ^1H 1-бромметил-4-формілтiazоло[3,2-*a*]хіноліній триброміду **2.172**.



Найбільш інформативними виявились дальні кореляції між протонами, відділеними трьома і більше зв'язками. Так, знайдена кореляція між синглетом ароматичного протону положення 5 при 9.75 м.ч. та дублетом одного із протонів бензенового циклу дозволяє віднести його сигнал до протону, що має до положення 5 *пери*-орієнтацію, а це дозволяє віднести і всі інші сигнали. Зроблені віднесення можна знайти і в спектрі NOESY [310].



Був виміряний також спектр ЯМР ^{13}C сполуки **2.172** (рис.2.49).

Для точного віднесення сигналів у спектрі ЯМР ^{13}C були проведені експерименти НМҚС і НМВС (рис. 2.50 і 2.51).

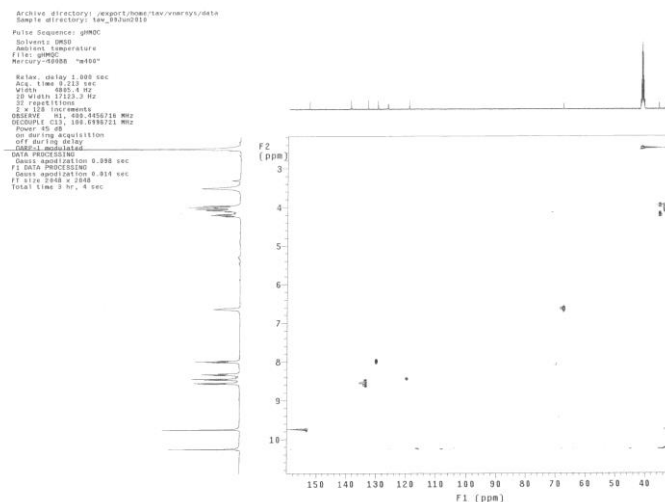


Рис.2.50. Спектр гетероядерних кореляцій НМҚС для сполуки **2.172**.

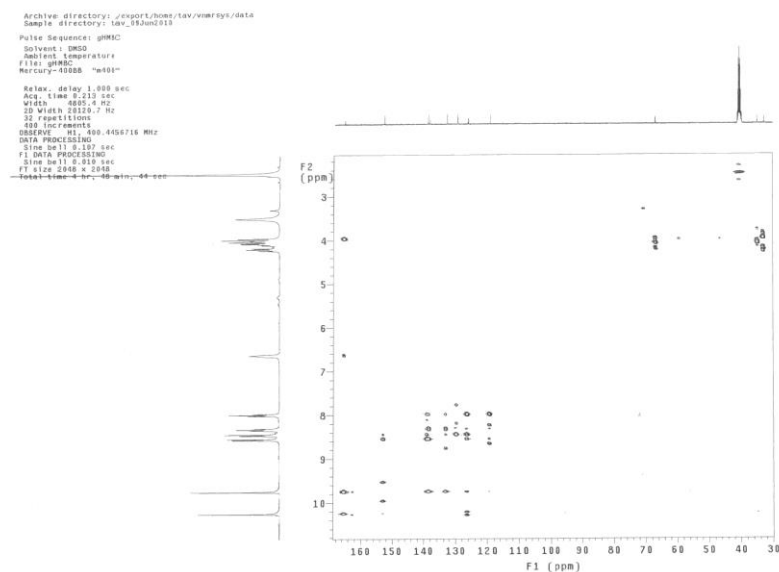


Рис.2.51. Спектр гетероядерних кореляцій НМВС для сполуки **2.172**.

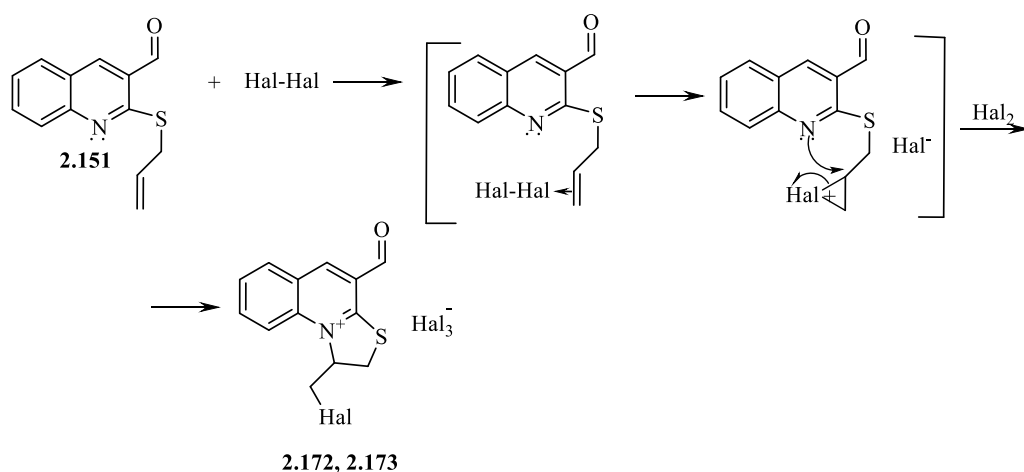
У таблиці 2.6 наведено знайдені кореляції в спектрах НМҚС і НМВС.

Таблиця 2.6. Перелік гетероядерних кореляцій ^1H – ^{13}C для триброміду **2.172** [310].

ЯМР ^1H δ , м.д.	Положення крос-пиків у ЯМР ^{13}C	
	НМҚС	НМВС
10,25	190.00	165.40; 126.64; 152.91s
9,75	152.91	165.40; 138.63; 133.24; 126.64
8,55	133.24	152.91; 139.13; 126.57; 119.49s
8,45	119.49	152.91s; 139.13; 133.24s, 129.93; 126.57
8,32	139.13	138.63; 133.24; 129.93s, 126.57s; 119.49s
7,99	129.93	139.13; 133.24s, 126.57; 119.49
6,63	66.93	165.40
4,20	34.90	66.93; 32.82
4,07	32.82	66.93; 34.90;
4,02	32.82	66.93; 34.90

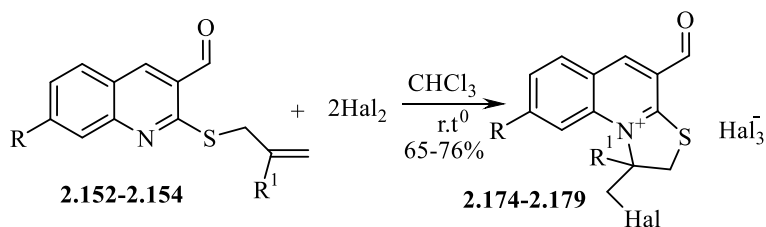
Отже, галогенування алілового тіоетеру хінолін-3-карбальдегіду проходить регіоселективно і утворює тригалогеніди 1-галогенометил-4-форміл-2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хінолінію. Експериментальні дані підтверджують запропонований механізм галогенування термінальних алкенільних тіоетерів піразолопіримідину. Так, спочатку утворюється π -комплекс галогену з кратним зв'язком алільного фрагменту, який перетворюється у галогенонієвий катіон з наступною атакою пари електронів атома нітрогену на атом карбону C(2) галогенонієвого катіону із замиканням тіазолінового циклу.

Схема 2.41



Підтверджений напрямок галогеногетероциклізації термінальних алільних тіоетерів був реалізований і на інших термінальних алільних та металільних тіоетерах хінолін-3-карбальдегіду [308, 310, 313-318]:

Схема 2.42



R = H (2.153, 2.176, 2.177), CH₃ (2.152, 2.154, 2.174, 2.175, 2.178, 2.179);

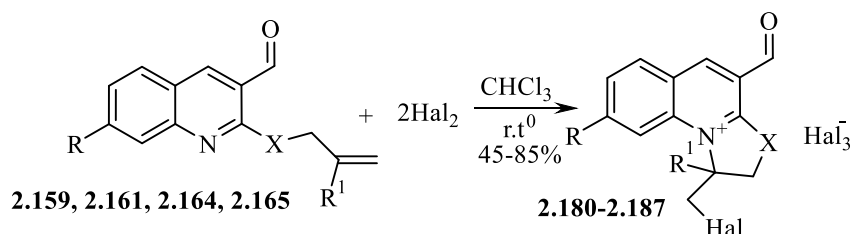
R¹ = H (2.152, 2.174, 2.175), CH₃ (2.153, 2.154, 2.176-2.179);

Hal = Br(2.172, 2.174, 2.176, 2.178), I (2.173, 2.175, 2.177, 2.179).

Як і в алкенільних піразолопіримідинах важливим було з'ясування впливу на процес галогеноциклізації природи екзоциклічного гетероатома у другому положенні хіноліну, з яким з'єднаний алкенільний замісник. Для вирішення поставленого завдання здійснено галогенування (бром, йод) термінальних алкенільних (алільного, металільного) селеноестерів та естерів **2.159**, **2.161**, **2.164**, **2.165**.

Реакції галогенування проводили у випадку алкенільних селеноестерів **2.159**, **2.161** у хлороформі, а у випадку естерів **2.164**, **2.165** у метиленхлориді з додаванням ДМФА. Встановлено, що природа гетероатома не впливає на регіонаправленість процесу галоциклізації. Так, галоциклізація алільного та металільного селеноестерів чи естерів приводить до анелювання селеназолінового чи оксазолінового циклу, але виходи продуктів дещо нижчі в порівнянні з тіоаналогами. Найнижчі виходи спостерігалися у оксазолохіноліній тригалогенідів [307, 313, 317-319].

Схема 2.43



R = H (**2.159**, **2.161**, **2.164**, **2.180-2.185**), CH₃ (**2.165**, **2.186**, **2.187**);

R¹ = H (**2.159**, **2.164**, **2.165**, **2.180**, **2.181**, **2.184-2.187**), CH₃ (**2.161**, **2.182**, **2.183**);

Hal = Br(**2.180**, **2.182**, **2.184**, **2.186**), I (**2.181**, **2.183**, **2.185**, **2.187**).

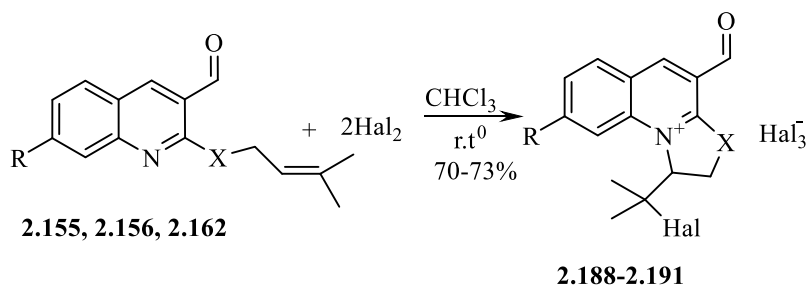
X = Se(**2.159**, **2.161**, **2.180-2.183**), O (**2.164**, **2.165**, **2.184-2.187**)

Спектральні дані солей селеназоло(оксазоло)хінолінію **2.180-2.187** добре корелюють зі спектральними даними відповідних тіазолохіноліній тригалогенідів. В спектрі ЯМР ¹H (рис. 2.53) селеназолохіноліній трийодиду **2.181** інформативним є характер прояву сигналів протонів ендациклічної CH₂S-групи та екзоциклічної CH₂I-групи, що доводить утворення селеназольного циклу [313].

Згідно літературних даних, природа анельованого циклу при галогеноциклізації диметилалільних тіоетерів чи етерів гетероциклів залежить від виду базового гетероциклу та гетероатому, з яким зв'язаний алкенільний замісник. Так, при циклізації диметилалільних тіоетерів піримідину анелюється тіазиновий цикл [99]. Натомість, диметилалільні етери незаміщеного хіноліну галогеноциклізуються з анелюванням оксазольного циклу, що підтверджено РСД [321, 322].

Ми дослідили взаємодію диметилалільних тіоетерів **2.155**, **2.156** та селеноетерів хінолін-3-карбальдегіду **2.162** з бромом та йодом в умовах галогеноциклізації термінальних алільних тіоетерів. Встановлено, що регіохімія процесу галоциклізації не змінюється і анелюється тіазолінове чи селеназолінове кільце до хіноліну, незважаючи на стеричний фактор. Очевидно, на напрямок циклізації впершу чергу впливає базовий гетероцикл, а не природа гетероатома, з яким зв'язаний алкенільний замісник [309, 311, 317, 318, 320].

Схема 2.44



R = H (**2.155**, **2.162**, **2.188**, **2.189**, **2.191**), CH_3 (**2.156**, **2.190**);

Hal = Br(**2.188**, **2.190**, **2.191**), I (**2.190**).

X = S(**2.155**, **2.156**, **2.188-2.190**), Se (**2.162**, **2.191**).

Підтвердженням утворення тіа(селена)азолінохіноліній тригалогенідів **2.188-2.191** служать дані спектрів ЯМР, де сигнал метинового протону тіа(селена)азолу проявляється в області 6.59-6.64 м.ч. (ЯМР ^1H), а атома карбону цієї ж групи при 68-70 м.ч. (ЯМР ^{13}C) (рис.2.54 та 2.55).

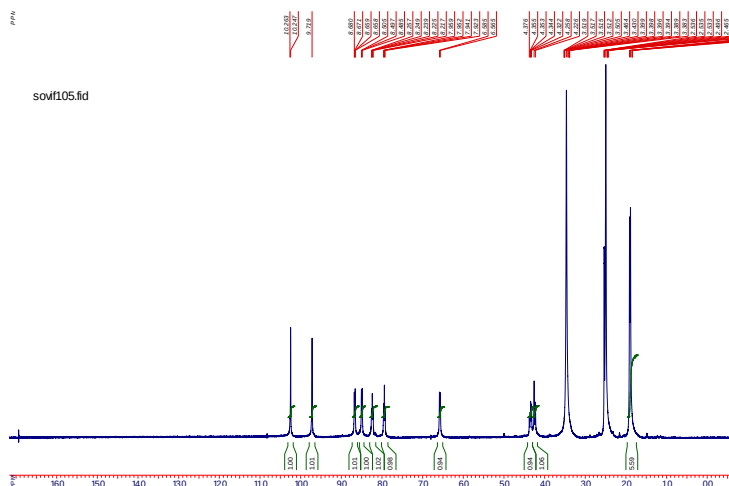


Рис. 2.54. Спектр ЯМР ^1H 1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіноліній трийодиду **2.189**.

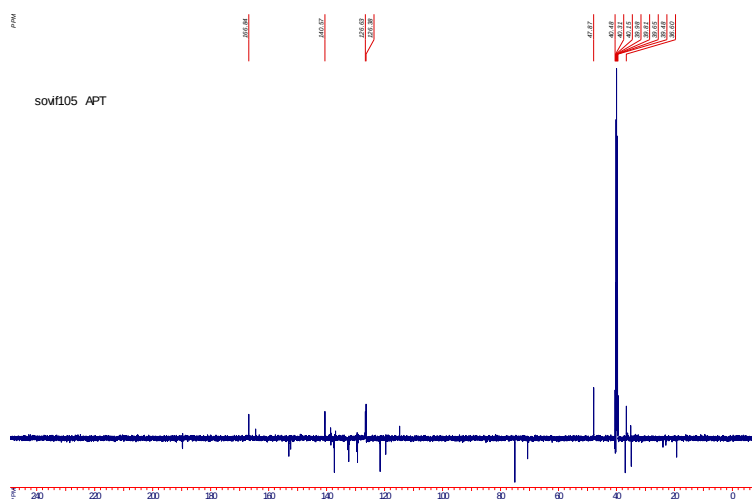
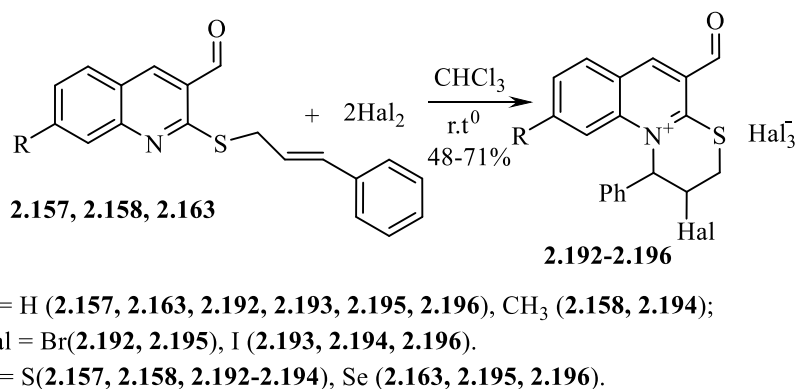


Рис. 2.55. ЯМР ^{13}C -спектр 1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіноліній трийодиду **2.189**.

Характер прояву сигналів протону і атома карбону метинової групи корелює з спектральними даними тіазолохіноліній броміду **2.172**, структура якого однозначно доведена. Очевидно, циклізація таких халькогеноестерів відбувається за механізмом, аналогічним до вищезгаданого.

Натомість, введення фенілу до термінального атома карбону алільного замісника змінює напрямок циклізації. При реакції двократного надлишку бромового чи йодового з 2-цинамільтіохінолін-3-карбальдегідами **2.157**, **2.158** та відповідним селеноестером **2.163** у хлороформі утворюються тригалогеніди тіазино(селеназино)хінолінію **2.192-2.196** [311].

Схема 2.45



Такий напрямок циклізації цинамільних тіоетерів спостерігався і для цинамільних тіоетерів піразолопіримідину та пояснюється зміною поляризації кратного зв'язку. Спектральні характеристики (рис.2.56 і 2.57) галогенідів **2.192-2.196** добре корелюють із аналогічними спектральними даними піразолопіримідинотіазиній тригалогенідів [311].

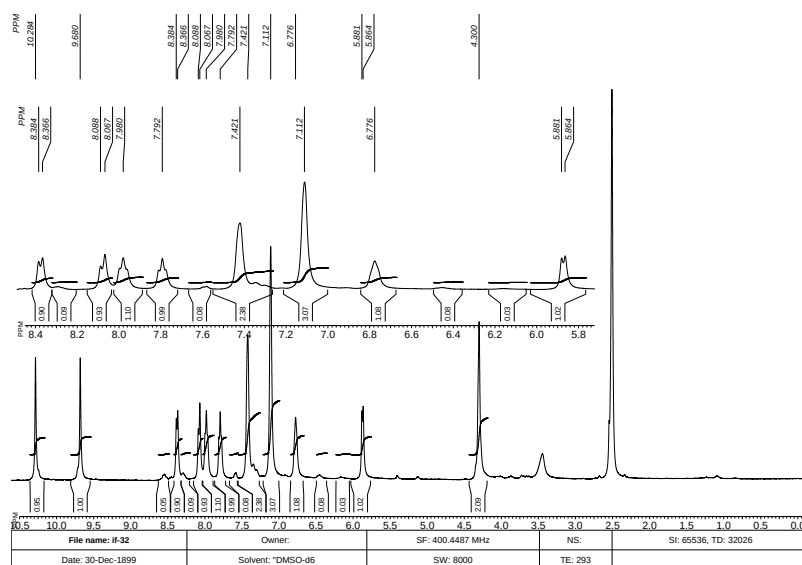


Рис. 2.56. Спектр ЯМР ^1H трийодиду 2-йодо-5-форміл-1-фенілтіазино[3,2-*a*]хінолінію **2.193**.

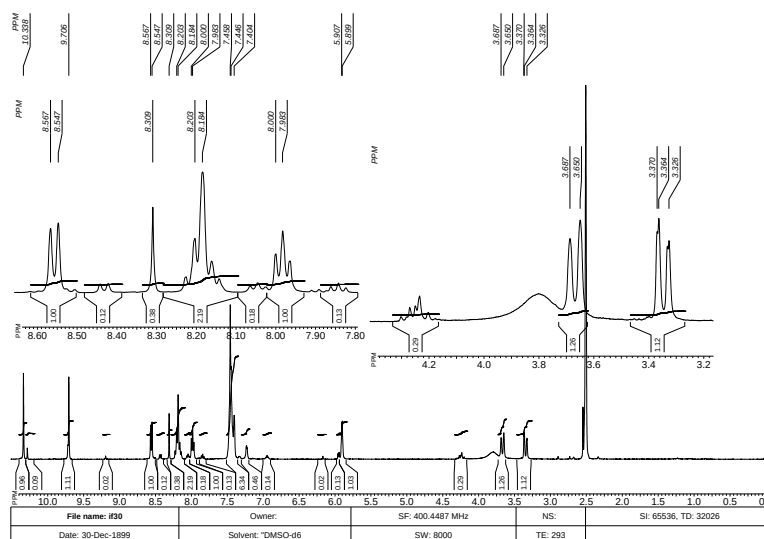
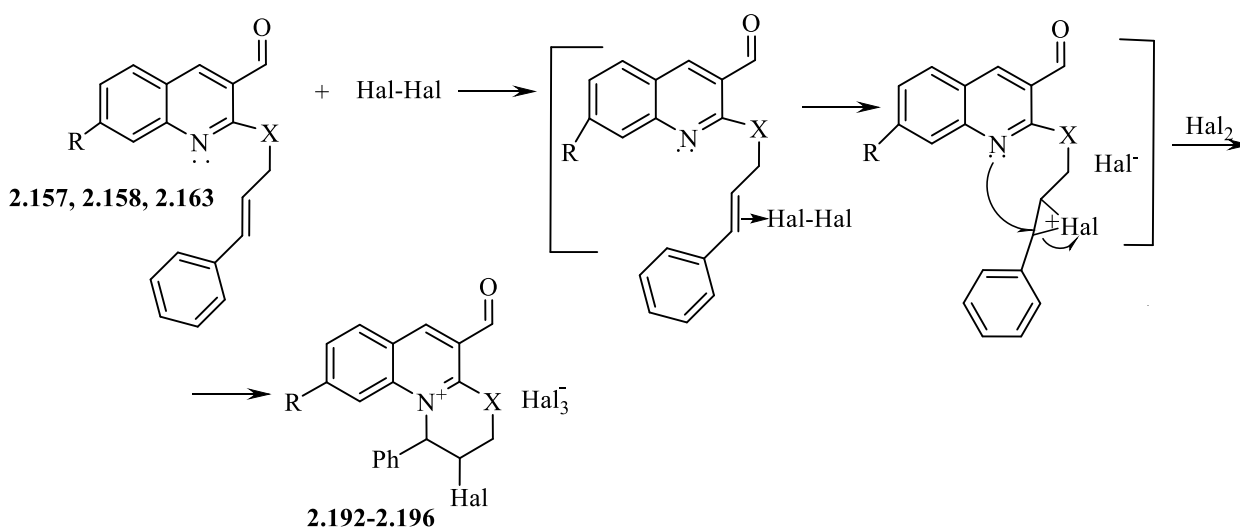


Рис. 2.57. Спектр ЯМР¹H трибромиду 2-бromo-5-форміл-1-фенілтіазино[3,2-*a*]хінолінію **2.192**.

Очевидно, галоциклізація відбувається за механізмом, де спочатку утворюється π -комплекс галогену з кратним зв'язком цинамільного замісника, який переходить у галогенонієвий катіон. Під впливом фенільного замісника пара електронів атома нітрогену атакує атом карбону C(3) катіону із замиканням тіазинового циклу.

Схема 2.46



Отже, на регіонапрямленість циклізації галогенами алкенільних етерів та халькогеноестерів хінолін-3-карбальдегіду впливає наявність та вид замісника біля термінального карбону алільного фрагменту.

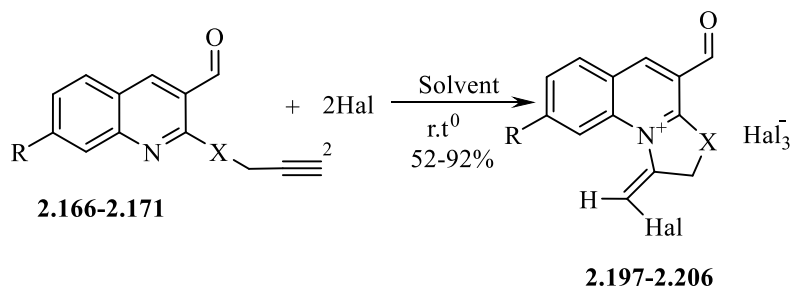
2.1.2.4. Електрофільна галогеногетероциклізація 2-S(Se,O)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду [307, 308, 314, 316-318, 323]

Введення пропаргільного замісника до атома халькогену в положенні 2 хіноліну відкриває можливість синтезу поліядерних конденсованих азинів, які містять екзоциклічний подвійний зв'язок, що дозволяє визначити стереонапрявленість реакції.

Регіо- та стереоселективність процесу галогеногетероциклізації ми досліджували на модельних об'єктах – пропаргільних тіо- **2.166**, **2.167**, селеноетерах **2.168**, **2.169** та етерах **2.170**, **2.171**. Галогенування (бром та йод) у випадку тіо- та селеноетерів проводили у хлороформі при кімнатній температурі з двома еквівалентами галогену. Галогеноциклізацію пропаргільних етерів проводили у метиленхлориді (бромовання) та оцтовій кислоті (йодування) [307, 308].

Відмінністю галогеноциклізації пропаргільних етерів та тіо(селено)етерів хінолін-3-карбальдегіду від пропаргільних піразолопіримідинів є та, що реакція відбувається регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазолінового **2.197-2.200**, селеназолінового **2.201**, **2.202** та оксазолінового циклу **2.203-2.206** до остову хіноліну з утворенням продуктів *E*-конфігурації з виходами 52-92% [307, 308].

Схема 2.47



R = H (**2.166**, **2.168**, **2.170**, **2.197**, **2.198**, **2.201**, **2.203**, **2.204**),

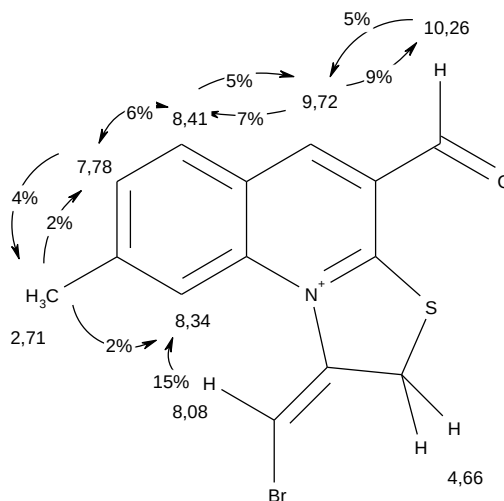
CH₃ (**2.167**, **2.169**, **2.171**, **2.199**, **2.200**, **2.202**, **2.205**, **2.206**);

Hal = Br(**2.197**, **2.199**, **2.201**, **2.203**, **2.205**), I (**2.198**, **2.200**, **2.202**, **2.204**, **2.206**).

X = S(**2.166**, **2.167**, **2.197-2.200**), Se (**2.168**, **2.169**, **2.201**, **2.202**), O (**2.170**, **2.171**, **2.203-2.206**).

Solvent = CHCl₃ (**2.197-2.202**), CH₂Cl₂/DMF(**2.203**, **2.205**), AcOH (**2.204**, **2.206**).

Склад сполук **2.197-2.206** підтвердили даними елементного аналізу, а будову комплексом спектральних досліджень. Так, для триброміду **2.199** дані спектрів ЯМР ^1H і ЯМР ^{13}C підтверджують запропоновану структуру. Конфігурація екзоциклічної бромометиліденової групи визначена за допомогою експерименту по гомоядерному ефекту Оверхаузера (ЯЕО), результати якого для сполуки **2.199** наведено на схемі:



Велике значення ЯЕО (15%) для сигналу ароматичного протона положення 10 тіазолохінолінію (8.34 м.ч) при додатковому опроміненні на частоті протону галогенметиліденової групи свідчить про те, що атом бром у бромометиліденовому фрагменті має *E*-орієнтацію [308].

Спектральні дані сполук **2.197**, **2.199**, **2.200-2.206** корелюють з даними для сполуки **2.199**.

Отже, галогеногетероциклізація пропаргільних тіоетерів, селеноетерів та етерів хінолін-3-карбальдегіду здійснюється регіо- та стереоселективно з анелюванням халькогеназолінового циклу, що має *E*-конфігурацію в галогенометиліденовому фрагменті. Природа гетероатома в положенні 2 хіноліну не впливає на регіо- та стереоселективність процесу.

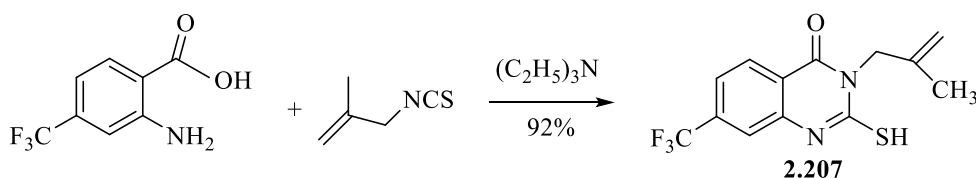
Таким чином, галогенування в м'яких умовах 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено,окси)хінолін-3-карбальдегідів приводить до анелювання тіазолінового, селеназолінового, оксазолінового, тіазинового та селеназинового циклів до остову хіноліну. Варіюванням замісників біля

термінального атома карбону алільного фрагменту створює передумови для керування дизайном конденсованої системи з ядром хіноліну.

2.1.3. Електрофільна галогеноциклізація 3-металіл-2-меркапто-7-трифторометилхіназолін-4-ону [324]

Наступною азиною системою для досліджень вибраний алкенілфункціоналізований хіназолін. Функціоналізовані хіназоліни та їх конденсовані похідні є перспективними об'єктами в синтезі біологічно активних сполук. Оксо(тіо)заміщені хіназолін проявляють протиракову, противірусну, протигрибкову та антибактеріальну активність. Особливе місце в ряду хіназолінів займають фторпохідні, оскільки фторвмісні гетероциклічні сполуки входять в склад лікарських препаратів. В якості об'єкта дослідження електрофільної гетероциклізації вибраний 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторометил-2,3-дигідрохіназолін-4-он **2.207**, який отриманий з високим виходом (92%) із 4-трифторметилантранілової кислоти та металілізотіоціанату в присутності триетиламіну [324].

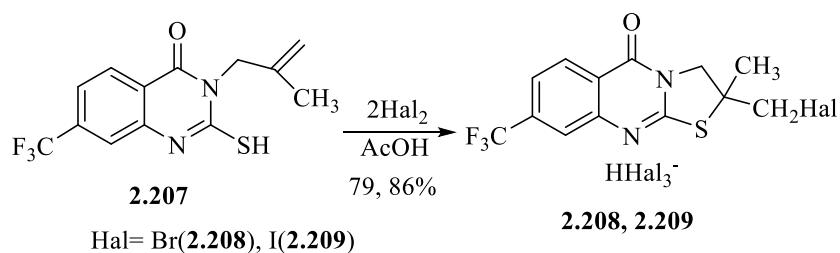
Схема 2.48



Електрофільна галогеноциклізація N-металільного хіназолону, що містить в положенні 2 піримідину незаміщений атом сульфуру раніше не досліджувалася. Також важливо є вивчення впливу електроноакцепторної трифторметильної групи на процес циклізації. Виявилося, що галоциклізація такого хіназолону **2.207** відбувається за участю металільного замісника та атому сульфуру, що було знайдено для аналогічних 5-алкеніл-2-тіоксопіразолопіримідинонів. Взаємодія N-металіл-2-тіоксо-7-трифторметилхіназолін-4-она **2.207** з двократним надлишком галогену (бром – 6 год, йод – 24 год) в льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі

призводить до регіоселективного анелювання тiazолінового циклу до остова хіназоліна з утворенням лінійних тiazолохіназолінів **2.208**, **2.209** з виходами 86 и 79% відповідно (схема 2.49) [324].

Схема 2.49



Утворення тiazолохіназолінів **2.208**, **2.209** доведено за допомогою спектральних методів дослідження. Про циклізацію на атом сульфуру вказує наявність інтенсивних полос поглинання карбонільної групи в ІЧ спектрах сполук **2.208**, **2.209** при 1673 и 1730 cm^{-1} відповідно. В спектрах ЯМР ^1H тiazолохіназолінів **2.208**, **2.209** сигнали протонів галогенметиленової та метиленової груп проявляються у вигляді 2 дублетів з константою спінової взаємодії (КССВ) 10 та 13 Гц відповідно, а в спектрах ЯМР ^{13}C сигнали карбона C–S групи – при 161 и 166 м.ч., що свідчить про циклізацію на атом сульфуру. Дані елементного аналізу сполук **2.208**, **2.209** свідчать про утворення 2-(галогенометил)-2-метил-8-(трифторметил)[1,3]тiazоло[2,3-*b*]хіназолінонів **2.208**, **2.209** у вигляді гідротригалогенідів, що спостерігалось і при галогенгетероциклізації 5-алкеніл-2-тіоксопіразолопіримідинонів. Особливістю є наявність трифторметильного замісника, що дає можливість очікувати потенційну біоактивність синтезованих тiazолінохіназолінів.

Отже, регіохімія процесу електрофільної галогеногетероциклізації S(O, N, Se)-алкеніл(алкініл)функціоналізованих азинів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алкенільного замісника, положення алкенільного замісника в гетероциклі.

2.2. Електрофільна гетероциклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів і діазинів тетрагалогенідами селену та телуру

Використання для електрофільної циклізації селен та телур тетрагалогенідів відкриває нові синтетичні можливості, пов'язані із синтезом біоперспективних селено(телуро)вмісних гетероциклів. [47-74, 201-210].

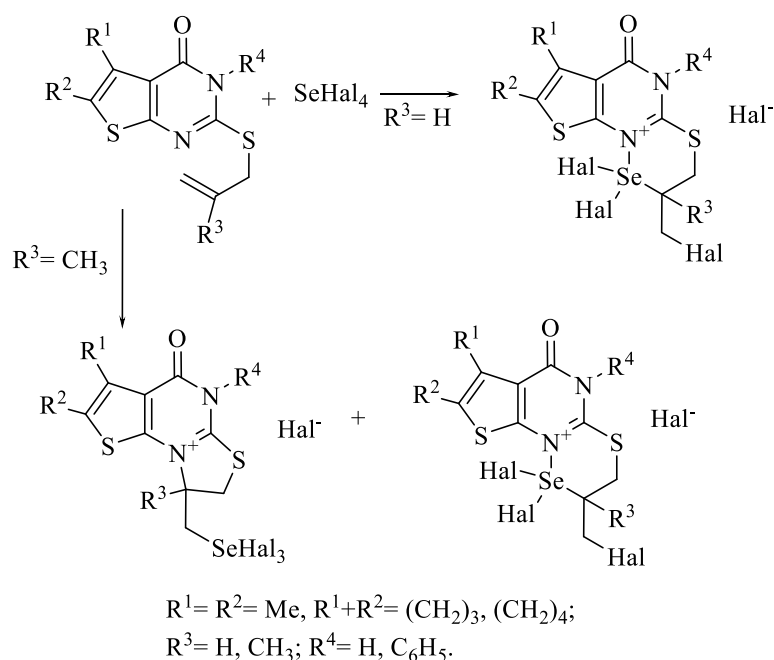
Тетрагалогеніди селену та телуру як електрофільні реагенти використовують як індивідуальні (одержані із простих речовин), так і одержані *in situ* із халькоген (IV) оксиду та відповідної галогенідної кислоти.

Літературні дані вказують, що при халькогеногалогенуванні алкенільних тіоетерів гетероциклів можливе анелювання циклів з екзо- і ендоециклічним атомом селену чи телуру. На регіохімію процесу впливають природа халькогену в електрофільному реагенті, природа базового гетероцикла, полярність розчинника та умови проведення реакції. У даній роботі досліджена регіонаправленість процесу халькогеногалогенування для алкенільних та алкінільних похідних азинів.

2.2.1. Електрофільна гетероциклізація S-алкенільних піразолопіримідинів тетрабромідом селену [329, 330]

Згідно літературних даних [325-328] по взаємодії тетрагалогенідів селену з алкенілтіозаміщеними тієнопіримідинами, як найближчими дослідженими у реакціях з тетрагалогенідами халькогенів аналогами піразолопіримідинів, можна дійти висновку, що від наявності метильного замісника у положенні 2 тіопропенільного фрагменту залежить регіоселективність реакції. У випадку алільних тіопохідних утворюються виключно сполуки з ендоециклічним атомом селену. У той час як металітїопохідні дають суміші продуктів з екзо- та ендоециклічним розташуванням селену [326].

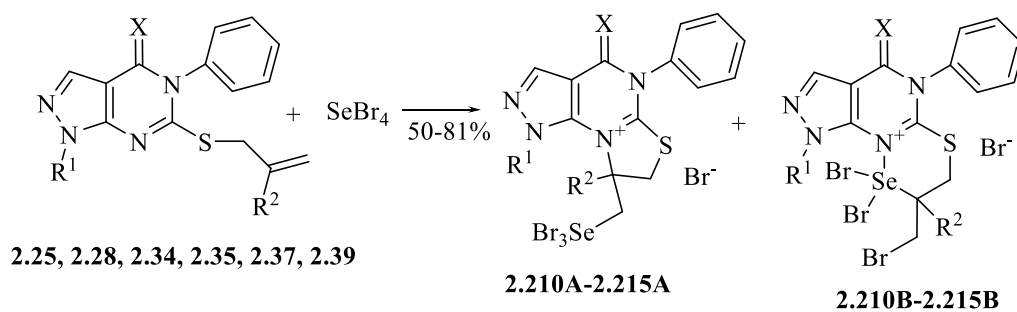
Схема 2.50



Тетрабромід селену використовували як попередньо отриманий, так і одержаний *in situ* дією надлишку HBr на діоксид селену. У останньому випадку утворюється водний розчин ацидокомплексу $\text{H}_2[\text{SeBr}_6]$. Склад ацидокомплексів може змінюватись в залежності від концентрації кислоти, але утворюються переважно комплекси H_2SeBr_6 [143,144]. Органічні розчинники екстрагують із такої рівноважної системи лише SeX_4 , тому тільки тетрагалогенід реагує з ненасиченим субстратом, тобто первинним електрофілом в реакціях приєднання є SeBr_4 , а не H_2SeBr_6 [329].

Встановлено, що у випадку дії тетраброміду селену на алільні та металільні тіоестери піразоло[3,4-*d*]піримідину **2.25**, **2.28**, **2.34**, **2.35**, **2.37**, **2.39** у всіх випадках утворюються суміші ізомерних продуктів **2.210-2.215** у різному співвідношенні.

Схема 2.51



$R^1 = \text{H}$ (2.25, 2.28, 2.34, 2.39, 2.210-2.212, 2.215), CH_3 (2.35, 2.213), C_6H_5 (2.37, 2.214);

$R^2 = \text{H}$ (2.25, 2.34, 2.35, 2.37, 2.210, 2.212-2.214), CH_3 (2.28, 2.39, 2.211, 2.215);

$X = \text{O}$ (2.25, 2.28, 2.210, 2.211), NH (2.34, 2.35, 2.37, 2.39, 2.212-2.215).

Таблиця 2.7. Виходи і співвідношення ізомерів 2.210-2.215 А і В

Суміш ізомерів А:В	Співвідношення ізомерів			Загальний вихід суміші		
	Метод А SeO ₂ +HBr AcOH _(льод.)	Метод Б SeBr ₄ CHCl ₃	Метод В SeO ₂ +HBr CHCl ₃	Метод А SeO ₂ +HBr AcOH _(льод.)	Метод Б SeBr ₄ CHCl ₃	Метод В SeO ₂ +HBr CHCl ₃
2.210	1:2	1:1	1:1	81	72	70
2.211	1:5	1:1	1:1	67	50	52
2.212	1:3	1:1.5	1:1.5	75	68	65
2.213	1:7	1:3	1:3	78	70	67
2.214	1:20	1:10	1:10	70	65	66
2.215	1:4	1:2	1:2	64	59	62

Як виявилось найбільший вплив на співвідношення ізомерів мають розчинник та замісник у положенні 1 піразольного фрагменту, а спосіб генерації електрофілу майже не впливає на перебіг реакції. Так при проведенні циклізації тіоетеру **2.28** у середовищі хлороформу співвідношення ізомерів складає майже 1:1 (рис 2.58), а при використанні як розчинника льодяної оцтової кислоти зростає вміст продукту **2.211В** з ендоциклічним атомом селену –співвідношення ізомерів складає 1:5 (рис 2.59).

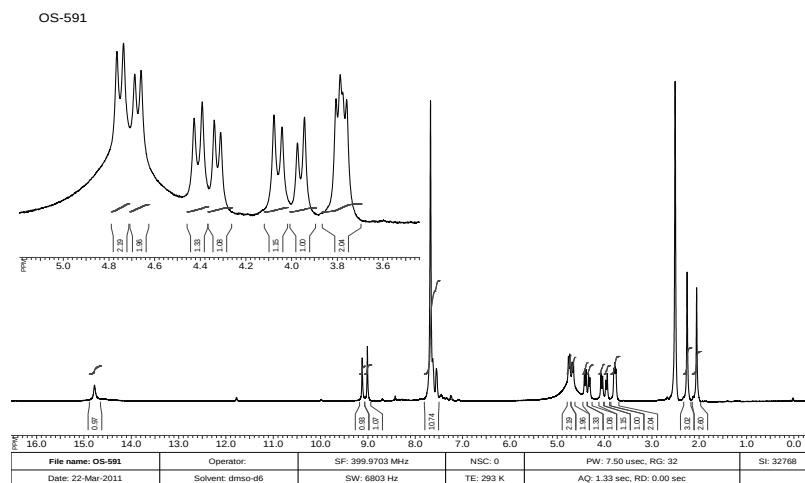


Рис 2.58. Спектр суміші продуктів циклізації **2.211A** та **2.211B** одержаних при використанні як розчинника хлороформу.

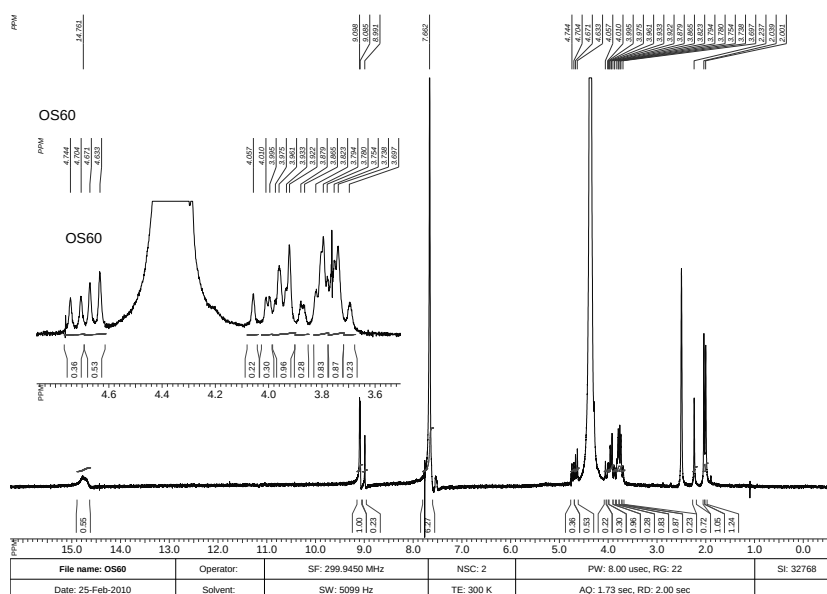
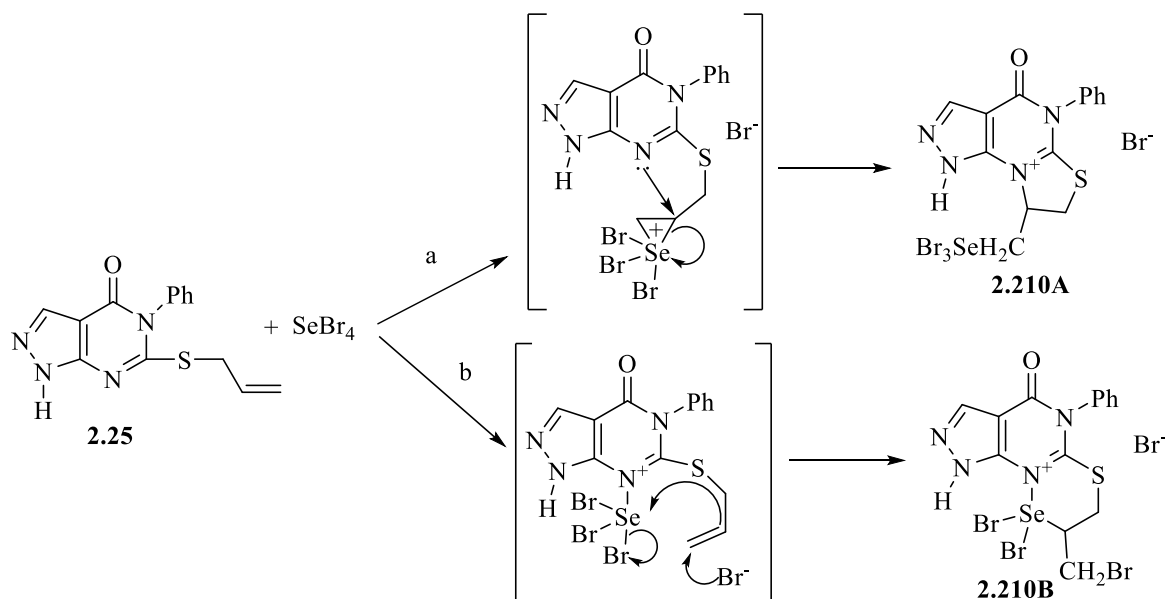


Рис 2.59. Спектр суміші продуктів циклізації **2.211A** та **2.211B** одержаних при використанні як розчинника льодяної оцтової кислоти.

При введенні у положення 1 піразольного фрагменту фенільного замісника і проведенні реакції у середовищі оцтової кислоти вдалося одержати практично чистий бромід **2.214B** [329].

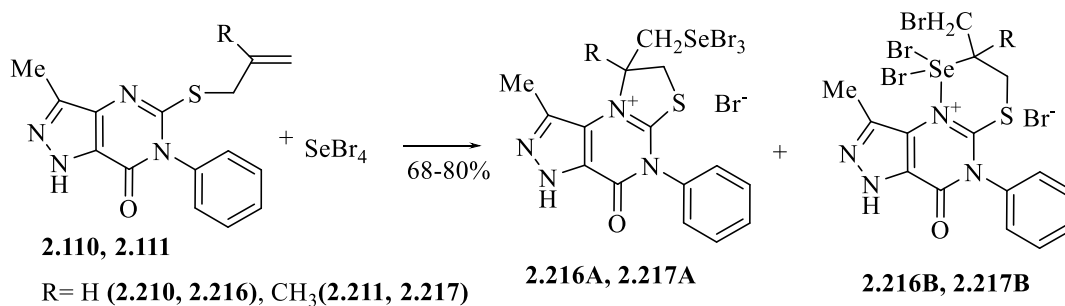
Ми вважаємо, що результат реакції визначається регіоспрямованістю первинної взаємодії (схема 2.52): результатом атаки електрофілом по ендоциклічному атому Нітрогену є утворення тіаселеназинового циклу (напрямок *b*); атака по C=C зв'язку та наступна внутрішньомолекулярна циклізація приводить до 5-членного тіазолінового гетероциклу (напрямок *a*).

Схема 2.52



Дія тетраброміду селену на термінальні алільні тіоетери піразоло[4,3-*d*]піримідину **2.110**, **2.111** також приводить до утворення сумішей продуктів **2.216A**, **2.217A** та **2.216B**, **2.217B** [330].

Схема 2.53



Як видно зі спектру ПМР суміші продуктів циклізації **2.217A** та **2.217B** (рис 2.60) співвідношення ізомерів становить 1:1.

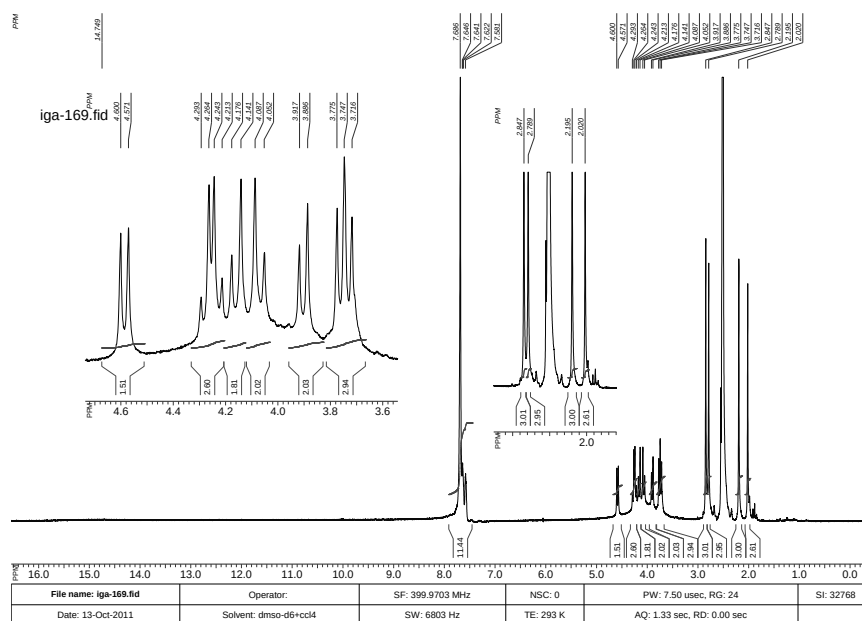


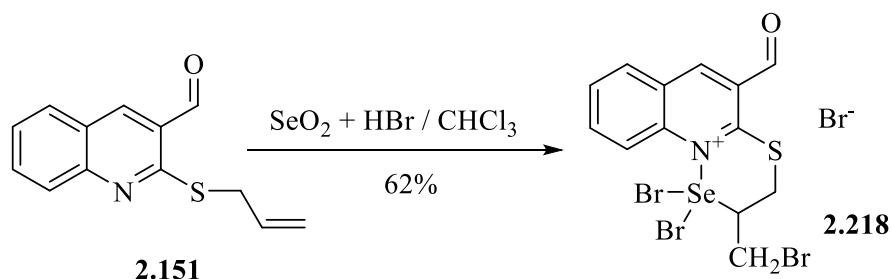
Рис. 2.60. Спектр суміші продуктів циклізації **2.217A** та **2.217B** одержаних при використанні як розчинника льодяної оцтової кислоти.

Таким чином, регулювання структури алкенільного тіоестеру та вибір розчинника дає можливість селективного синтезу трициклічної конденсованої системи із анельованим тіаселеназиновим циклом до піразолопіримідинового остову.

2.2.2 Електрофільна циклізація 2-S(Se)-алкеніл(алкініл) функціоналізованих хінолін-3-карбальдегідів під дією халькогентетрагалогенідів [331-335]

Якщо як азин використати хінолін, то регіонаправленість селеноциклізації дещо змінюється. Як і при дослідженні галогеноциклізації, першим об'єктом вибрано термінальний 2-алілтіохінолін-3-карбальдегід **2.151**. Реакцію із еквімолярною кількістю селентетраброміду, отриманого *in situ* із діоксида селену та шестикратною кількістю концентрованої бромідної кислоти, проводили при кімнатній температурі у середовищі хлороформу. За даними тонкошарової хроматографії утворюється тільки один продукт реакції. Ним виявився тіаселеназинохіноліній бромід **2.218** з ендотрициклічним селеном [331].

Схема 2.54



Склад броміду **2.218** доведено даними елементного аналізу, а будову спектральними дослідженнями. У спектрі ПМР (рис.2.61) сигнал ендациклічного протону групи CHSeBr_2 зміщений слабе поле і спостерігається при 6.71 м.ч, що разом з характером прояву сигналів метиленових протонів CH_2S - та CH_2Br груп (3.97-4.23 м.ч.) вказує на утворення поліядерної тіаселеназинохінолінієвої структури. У спектрі ЯМР ^{13}C броміду **2.218** (рис. 2.62) сигнал метинового карбону CHSeBr_2 проявляється при 67 м.ч., що підтверджує утворення тіаселенозинового циклу і добре корелює з спектральними даними одного із ізомерів при селеноциклізації алільного піразолопіримідину.

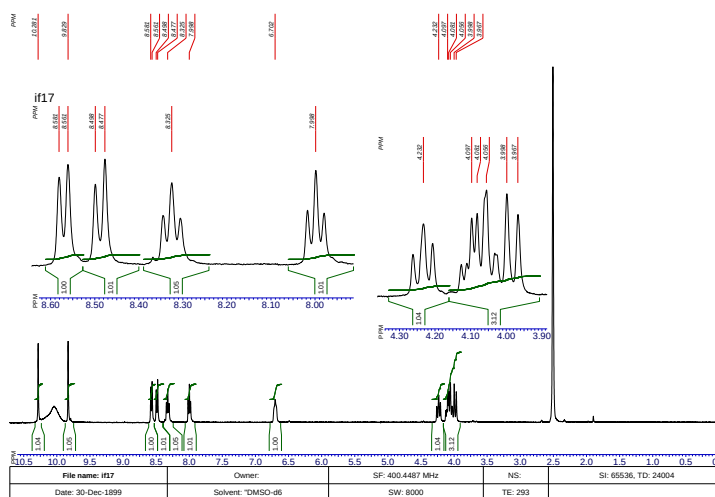


Рис. 2.61. Спектр ЯМР ^1H 1,1-дибромо-2-бромометил-5-форміл
[1,4,3]тіаселеназино[3,2-*a*]хіноліній броміду **2.218**.

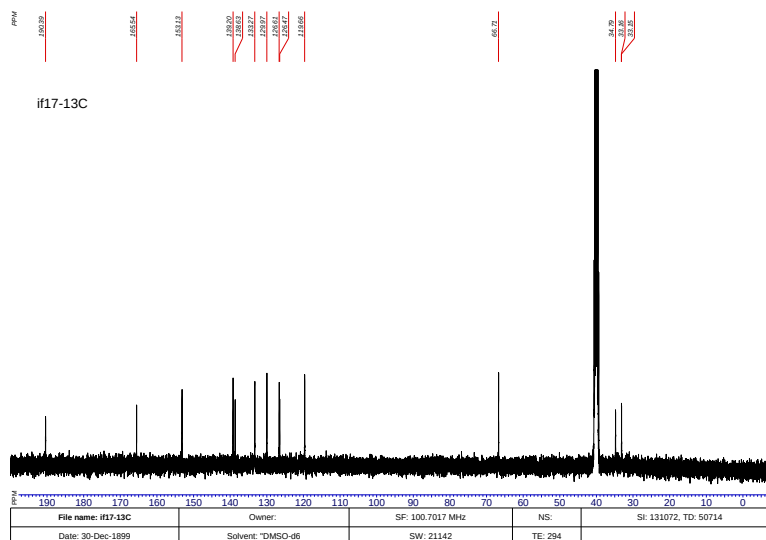
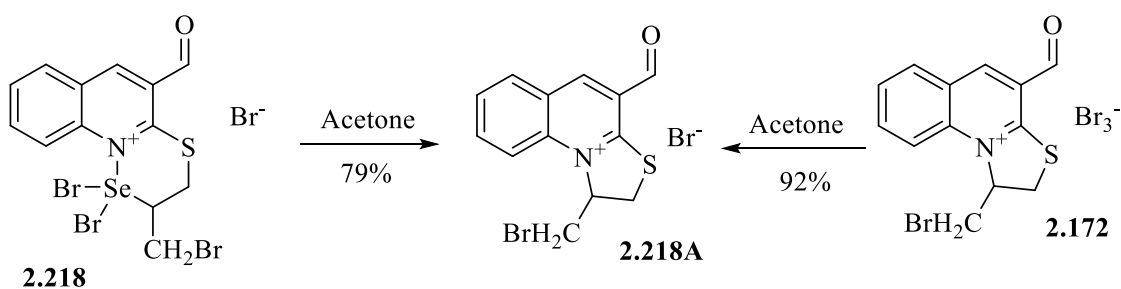


Рис.2.62. Спектр ЯМР¹³С 1,1-дибромо-2-бромометил-5-форміл[1,4,3]тіаселеназино[3,2-а]хіноліній броміду **2.218**.

Доказом анелювання саме тіаселеназинового кільця з ендоеиклічним селеном свідчить відношення до нагрівання в ацетоні броміду **2.218**. Так, при обробці ацетоном броміду **2.218** відбувається екструзія селену і утворюється тіазолінохінолін **2.218А**, який одержували зустрічним синтезом із триброміду **2.172**. У випадку екзоциклічного трибромоселенометильного угруповання для альтернативної структури виділення селену не відбувалося б.

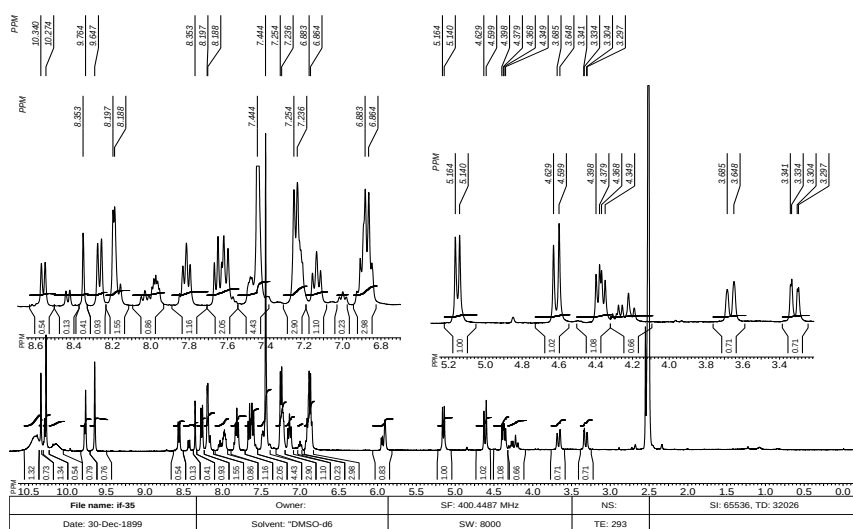
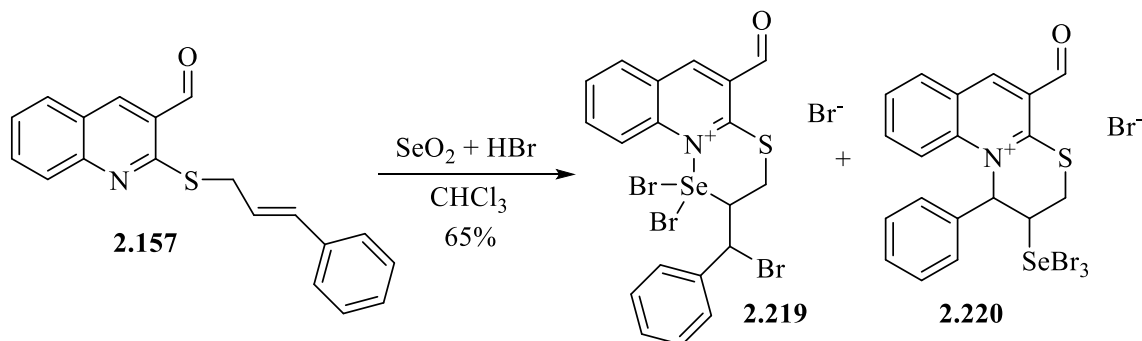
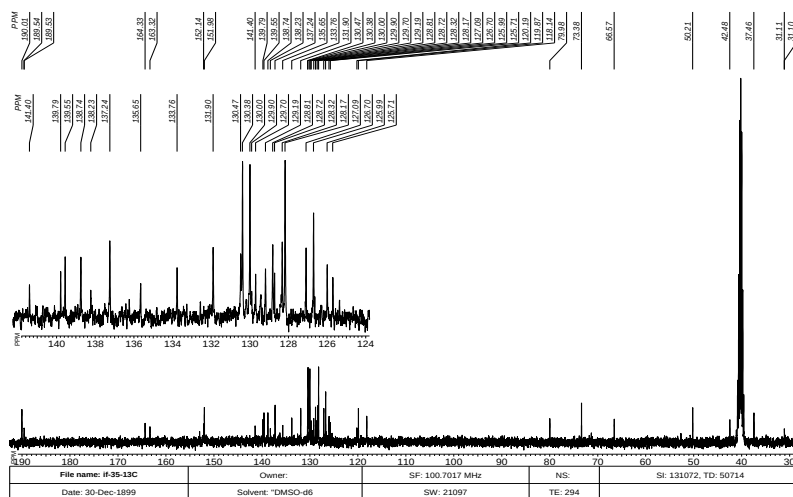
Схема 2.55



Ведення фенольного замісника до термінального атома карбону алільного фрагмента змінює регіоселективність атаки електрофільного реагента на цинамільний тіоетер хінолінкарбальдегіду. 2-Цинамілтіохінолін-3-карбальдегід **2.157** при селеногалогеноциклізації в хлороформі згідно даних тонкошарової хроматографії та спектрів ЯМР утворює суміш продуктів гетероциклізації з ендоеиклічним (2.219) та екзоциклічним атомом селену

(2.220) (рис.2.63 і 2.64). За даними ЯМР співвідношення структурних ізомерів **2.219** та **2.220** становить 1:0,7 [331].

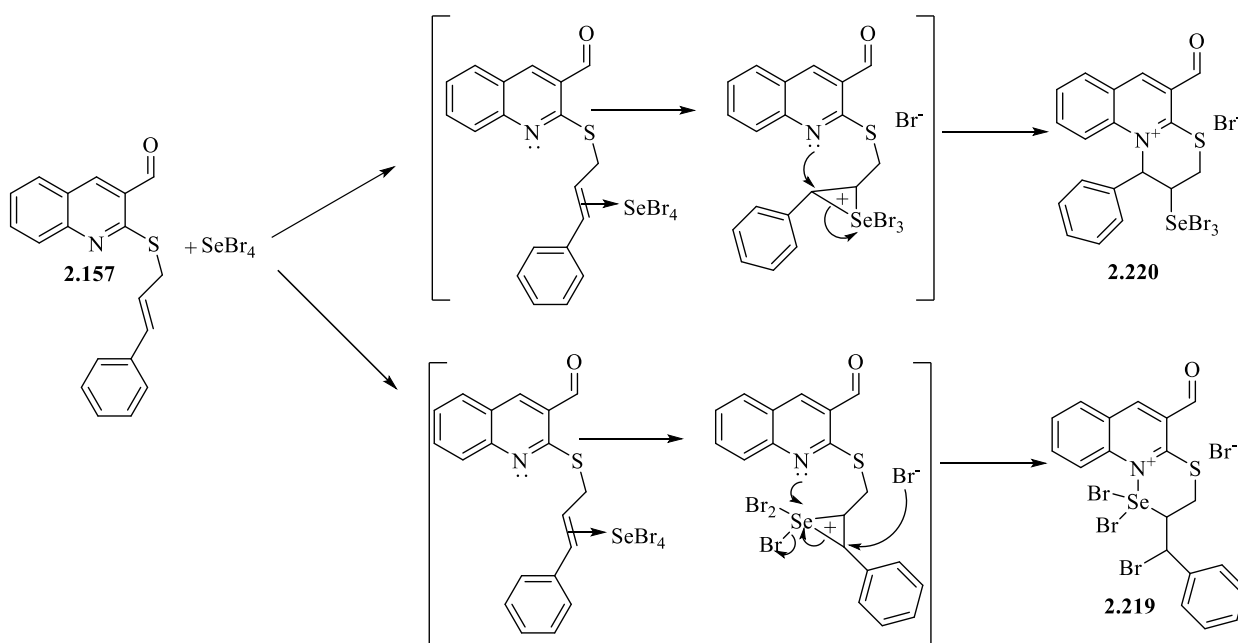
Схема 2.56

Рис. 2.63. Спектр ПМР суміші бромідів **2.219** та **2.220**.Рис. 2.64. Спектр ЯМР ^{13}C суміші бромідів **2.219** та **2.220**.

Утворення ізомерних бромідів **2.219**, **2.220** пояснюється проходженням реакції за двома конкурентними механізмами

селеноциклізації. Утворений на першій стадії π -комплекс перетворюється в селенонієвий катіон з наступною атакою пари електронів атома нітрогену на атом карбону C(3) онієвого катіону, що приводить до замикання тіазинового кільця (**2.220**). Конкурентно відбувається атака пари електронів нітрогену на електрофільний атом селену із замиканням тіаселеназинового кільця **2.219** [331].

Схема 2.57



Отже, введення фенільного замісника до термінального карбону алільного фрагменту зменшує регіоселективність селеноциклізації, що приводить до утворення ізомерних енто- та екзоселеновмісних гетероциклів.

В попередніх дослідженнях галогеноциклізації вказано що введення замісників до термінального атома карбону алілу, а також заміна сульфуру на селен у другому положенні хіноліну, може вплинути на регіонаправленість циклізації. Для з'ясування впливу цих факторів на процес селеногалогенування ми провели реакцію 2-(3-метилбутенілселено)хінолін-3-карбальдегіду **2.162** з тетрабромідом селену в хлороформі. З'ясовано, що в таких умовах відбувається електрофільна селеноіндукована циклізація з ателюванням селеназольного циклу та утворенням селеназоло[3,2- α]хіноліній броміду **2.221**, що доведено спектрами ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C [332].

трибромоселенометильним замісником. Ця біселеновмісна гетероциклічна сіль потенційно може виявити біологічну властивість.

Якщо використання тетрагалогенідів селену в реакціях електрофільної циклізації вивчено в більшій мірі, то дослідження як електрофільних реагентів тетрагалогенідів телуру в таких реакціях є досить обмежені. Тому ми з'ясували можливість проведення електрофільних циклізацій реагентів **2.151**, **2.166-2.168** дією тетрахлориду та тетраброміду телуру. Тетрагалогеніди телуру генерували *in situ* при дії шестикратної кількості галогенідної кислоти на телур (IV) оксид. Реакції проводили в тих самих умовах, що і у випадку використання тетрагалогенідів селену.

Встановлено, що при перемішуванні реагентів впродовж 4-6 год у хлороформі при кімнатній температурі відбувається телуроіндукована гетероциклізація. Процес проходить регіоселективно з утворенням тіазолохінолінів чи селеназолохінолінів з екзоциклічним телуровим фрагментом (сполуки **2.222-2.226**). Утворення тільки таких продуктів циклізації, можливо, пояснюється меншою стійкістю зв'язку N^+-Te в порівнянні N^+-Se [333-335].

Схема 2.59

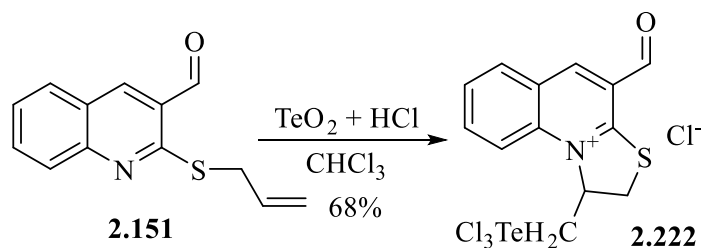
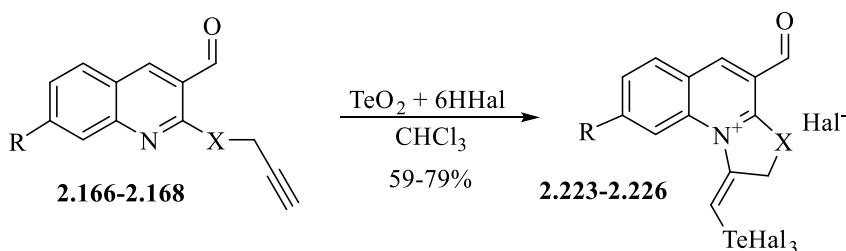


Схема 2.60



R = H(**2.151**, **2.166**, **2.168**, **2.223**, **2.224**, **2.226**), CH_3 (**2.167**, **2.225**);
 X = S(**2.166**, **2.167**, **2.223-2.225**), Se(**2.168**, **2.226**);
 Hal = Cl(**2.224**, **2.226**), Br(**2.223**, **2.225**).

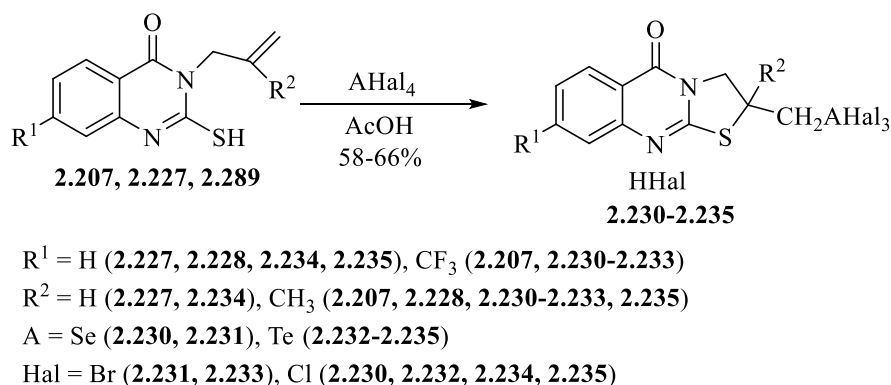
Будова сполук **2.222-2.226** доведена спектральними дослідженнями. Величина хімічного зсуву метинового протону екзоциклічної тригалогенометиліденової групи у галогенідах **2.223-2.226** свідчить про утворення конфігураційних *E*-ізомерів. Вказані величини добре узгоджуються з хімічним зсувом метинового протону у бромометиліден тіазолінохіноліній броміду [333, 334].

Отже, регіонаправленість халькогенгалогенування екзоненасичених хінолінів залежить як від будови алкенільного чи алкінільного фрагменту, так і від природи халькогену електрофільного реагента.

2.2.3. Електрофільна халькогенгалогенгетероциклізація N-алкенільних(алкінільних) похідних хіназоліну та тієно[2,3-*d*]піримідину [324, 336-338]

Використання тетрагалогенідів селена чи телура в реакції електрофільної циклізації з CF₃-заміщеним тіоксохіназоліном **2.207** передбачає утворення потенційно біологічно активних халькогенофункціоналізованих конденсованих хіназолінів. Тетрагалогеніди халькогенідів отримували *in situ* взаємодією діоксиду селена чи телура з 6-кратним надлишком відповідної галогеноводневої кислоти. При халькогеногалогеноциклізації N-алкенільних хіназолонів процес є регіоселективний незалежно від природи халькогену. При дії тетрагалогенідів селену та телуру на N-алільні та металільні хіназолони **2.207, 2.227, 2.228** утворюються лінійні гідрогалогеніди тіазолінохіназолонів **2.230-2.235** [324]. Проведення реакції тетрагалогенідів селена з 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторметилхіназолін-4-оном **2.207** в середовищі льодяної оцтової кислоти приводить до осмолення реакційної суміші та екструзії селена. В той же час реакція в середовищі хлороформу приводить до утворення гідрогалогенідів 2-метил-2-[(тригалогеноселено)метил]-8-(трифторметил)[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолонів **2.230, 2.231** лінійної будови.

Схема 2.61



Про утворення гідрогалогенідів з анельованим тіазольним циклом свідчать спектральні дані ЯМР ^1H і ^{13}C , які корелюють з даними спектрів гідротригалогенідів **2.208**, **2.209**. Слід відмітити, що трихлороселенометилтіазолохіназолін **2.230** в умовах експеримента ЯМР ^{13}C в ДМСО виявився нестійким і розклався з виділенням елементарного селена. В ІЧ спектрі сполуки **2.231** валентні коливання $\text{C}=\text{O}$ групи спостерігаються в області 1722 cm^{-1} . При використанні тетрагалогенідів телура в реакції з 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторметилхіназолін-4-оном **2.207** в оцтовій кислоті проходить циклізація з утворенням стійких телуртрихлоротіазолінохіназолінів **2.232**, **2.233**. Спектральні дані добре корелюють зі спектральними даними селенових аналогів **2.230**, **2.231** [324].

До аналогічних результатів приводить взаємодія алільних та металільних хіназолонів **2.227**, **2.228** з тетрахлоридом телуру [324].

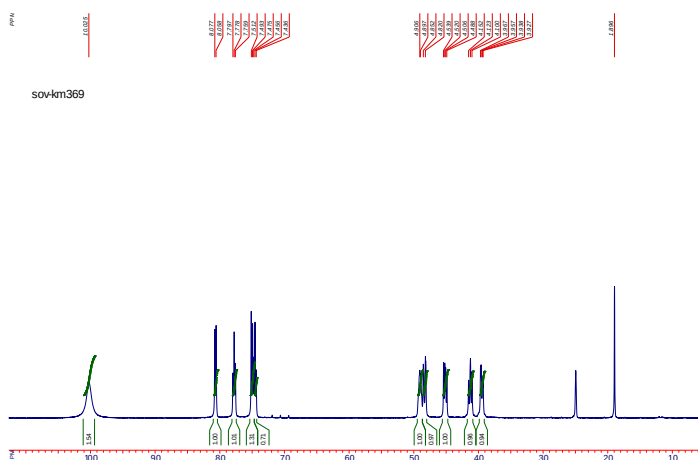
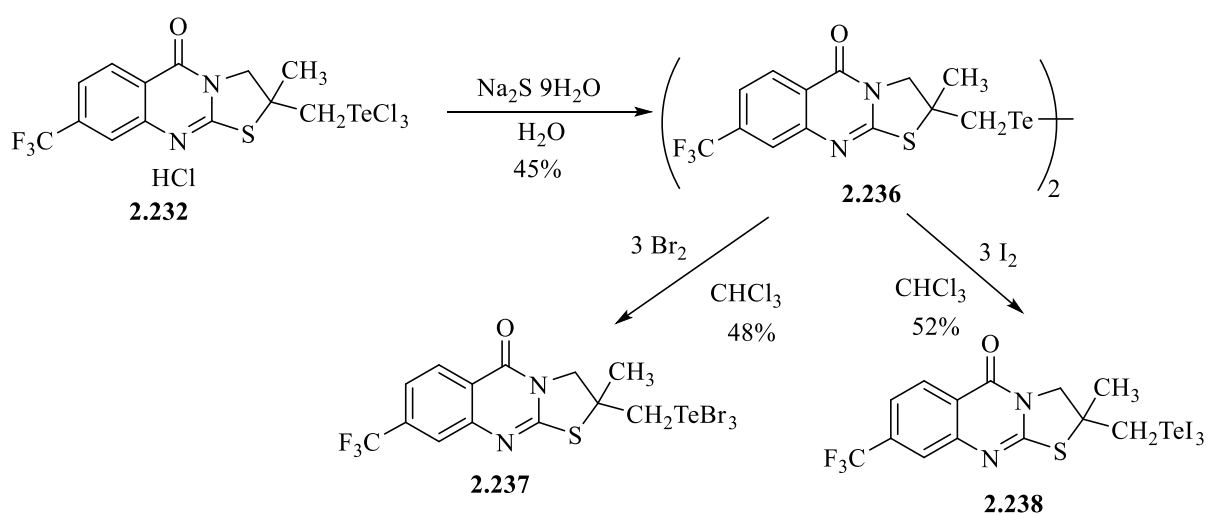


Рис. 2.66. Спектр ЯМР ^1H гідрохлориду 2-трихлоротелурометил[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он **2.234**.

При обробці гідрохлориду **2.232** водним розчином сульфиду натрію отримано бігетероциклічний дителурид **2.236**. В літературі описано синтез арильних дителуридів, які використовують для синтезу арилтелуртригалогенідів. Ми використали такий підхід для синтезу трийодотелурфункціоналізованого тіазолінохіназолону **2.238**, який неможливо отримати дією тетраїодиду телуру на відповідний алкенільний хіназолон **2.207**.

Схема 2.62

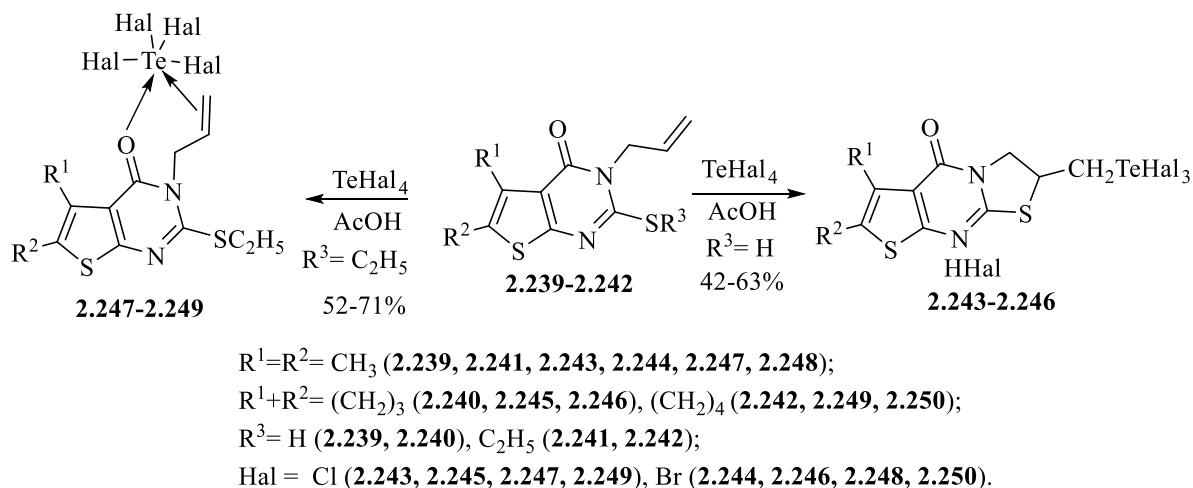


Було проведено серію досліджень можливості циклізації N-алільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідинону **2.239-2.42** під дією тетрагалогенідів телуру. Виявилося, що при телурогалогенуванні в залежності від наявності замісника біля екзоциклічного атому сульфуру утворюються продукти електрофільної циклізації **2.243-2.246**, як і для аналогічних хіназолонів, чи внутрішньомолекулярні π -комплекси **2.247-2.250**, які при обробці лугом утворюють вихідні алільні тієнопіримідинони **2.241**, **2.242** [336-338].

Реакції тетрагалогенідів телуру з 3-аліл-2-тіоксотієно[2,3-*d*]піримідинонами **2.239-2.242** проводили гомогенно в оцтовій кислоті, ацетонітрилі, хлороформі чи етилацетаті або гетерогенно в системі діетиловий етер-вода. У кожному випадку виходи гідрогалогенідів **2.243-2.246** залежать від часу проведення реакції, полярності розчинника та природи галогену в тетрагалогеніді телуру. Виявилося, що найбільш

оптимальними умовами є синтез при кімнатній температурі в льодяній оцтовій кислоті шляхом прикапування розчину тетрагалогеніду телуру.

Схема 2.63



Будову гідрогалогенідів **2.243-2.246** підтверджували спектральними методами, а склад елементним аналізом. Так, у спектрі ЯМР ^1H тіазолотієнопіримідину **2.245** відсутні сигнали алільного фрагменту, натомість, проявляються мультиплети двох метиленових груп та мультиплет метінової групи, що характерно для спінової системи A_2BX_2 . В ІЧ-спектрі наявність інтенсивної смуги поглинання карбонільної групи при $1620\text{-}1630\text{ см}^{-1}$ свідчить про проходження циклізації по атому сульфуру, а не по атому оксигену. [336].

Натомість, при проведенні телуроіндукованої циклізації з 3-аліл-2-етилтіотієно[2,3-*d*]піримідинонами **2.241**, **2.242** анелювання тіазолінового чи оксазолінового циклу не відбувається, а утворюються стійкі π -комплекси тіоетерів **2.241**, **2.242** із тетрагалогенідами телуру.

Склад і будову комплексів **2.247-2.250** підтверджували елементним аналізом, спектральними методами та хімічними перетвореннями. Так, при обробці сполук **2.247-2.250** водним лугом утворюються вихідні тіоетери **2.241**, **2.242**. При аналізі фізико-хімічних характеристик комплексів **2.247-2.250** встановлено, що їх спектральні характеристики є майже ідентичними

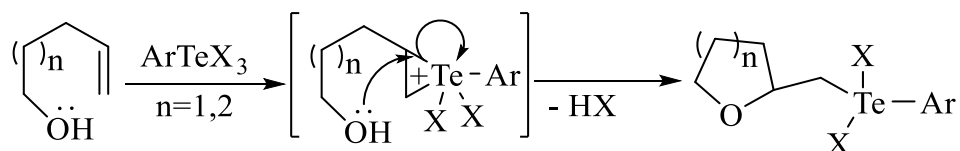
до спектральних характеристик вихідних тіоетерів **2.241**, **2.242**, крім наявності сигналу кислотного протону у вигляді уширеного синглету при 11-12 м.ч. В ІЧ спектрі комплексів **2.247-2.250** смуга поглинання C=O групи проявляється при 1624-1632 cm^{-1} , натомість відсутні смуги поглинання зв'язку C-Te (522-548 cm^{-1}). Температури топлення комплексів **2.247-2.250** вищі більш як на 50 °C за температури топлення тіоетерів **2.241**, **2.242**. Таким чином, відмінність спектральних характеристик, дані елементного аналізу, різниця в температурі топлення та дані R_f в ТШХ дозволяє приписати комплексну структуру **2.247-2.250** [336].

Таким чином, напрямленість електрофільної гетероциклізації алкенільних(алкінільних) похідних азинів тетрагалогенідами селену та телуру залежить від природи халькогену електрофільного реагенту, виду замісника біля термінального карбону алільного фрагменту та природи базового азину.

2.3. Електрофільна гетероциклізація N(S,Se)-алкеніл(алкініл) функціоналізованих азинів *n*-алкоксифенілтелуртригалогенідами

Електрофільні реагенти тетрагалогеніди селену і телуру в реакціях електрофільної циклізації досліджуються вже тривалий час. Арилтелуртригалогеніди як електрофільні реагенти в реакціях з N(S,Se)-алкеніл(алкініл) функціоналізованими азинами використані вперше. В літературі є одиничні приклади використання арилтелуртрихлоридів в якості електрофільних циклізуючих агентів, зокрема, в реакціях гетероциклізації алкенільних спиртів, карбонільних сполук, карбонових кислот з додатковим О-нуклеофільним центром [222-228], які відбуваються за наступним механізмом:

Схема 2.64



Заміна оксигену як додаткового нуклеофільного центру на сульфур чи нітроген відкриває шлях до синтезу нових біоперспективних сульфур(селен)- та нітрогеновмісних гетероциклів.

2.3.1. Електрофільна гетероциклізація N-алкенільних похідних діазинів під дією арилтелуртригалогенідів

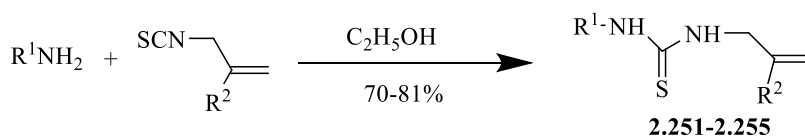
2.3.1.1. Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних тіосечовин *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами [340, 341, 349]

Як реперні субстрати для з'ясування напрямку реакції *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з N-алкенільними сполуками, що містять додатковий нуклеофільний центр вибрані N-алкенільні тіосечовини **2.251-2.255**. Арилтелуртригалогеніди в реакціях з такими ненасиченими субстратами можуть утворювати біологічно активні телурофункціоналізовані тіазоли, причому базова структура гетероциклу, як відомо, входить до складу багатьох фармацевтичних препаратів.

Як електрофільні реагенти вибрані *n*-метоксифенілтелуртрихлорид та *n*-етоксифенілтелуртрихлорид, які синтезовані за методикою [339].

Як було визначено в попередніх дослідженнях по галогено- чи халькогеногетероциклізації, необхідною умовою для проходження реакції ЕВЦ субстрат повинен містити нуклеофільний центр кратний зв'язок (алкенільний фрагмент) та додатковий внутрішньомолекулярний нуклеофільний центр – атом сульфуру, нітрогену чи оксигену. Для цього було синтезовано ряд тіосечовин, що містять алкенільний фрагмент (базовий нуклеофільний центр) та атом сульфуру чи нітрогену (додатковий внутрішньомолекулярний нуклеофільний центр). N-Алкенільні тіосечовини **2.251-2.255** синтезували з амінів та ненасичених ізотіоціанатів в середовищі етанолу за схемою [340]:

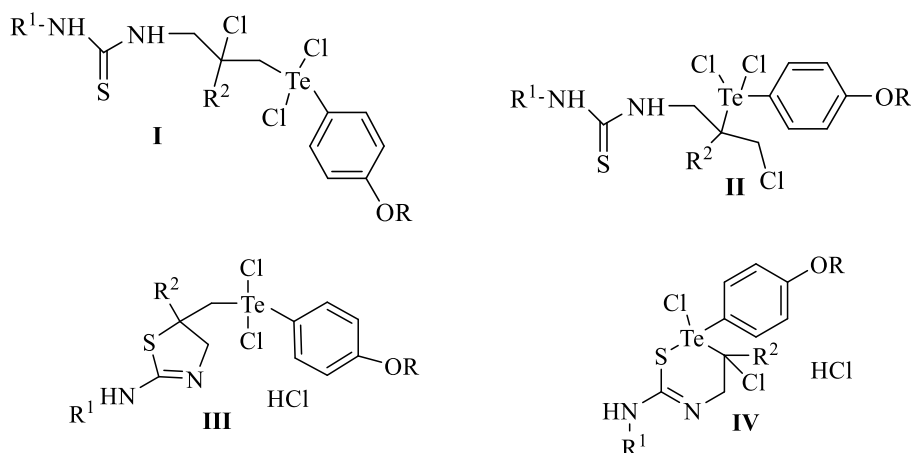
Схема 2.65



2.251: $R^1=R^2=H$, **2.252:** $R^1=H, R^2=CH_3$, **2.253:** $R^1=R^2=CH_3$, **2.254:** $R^1=Ph, R^2=H$, **2.255:** $R^1=Ph, R^2=CH_3$

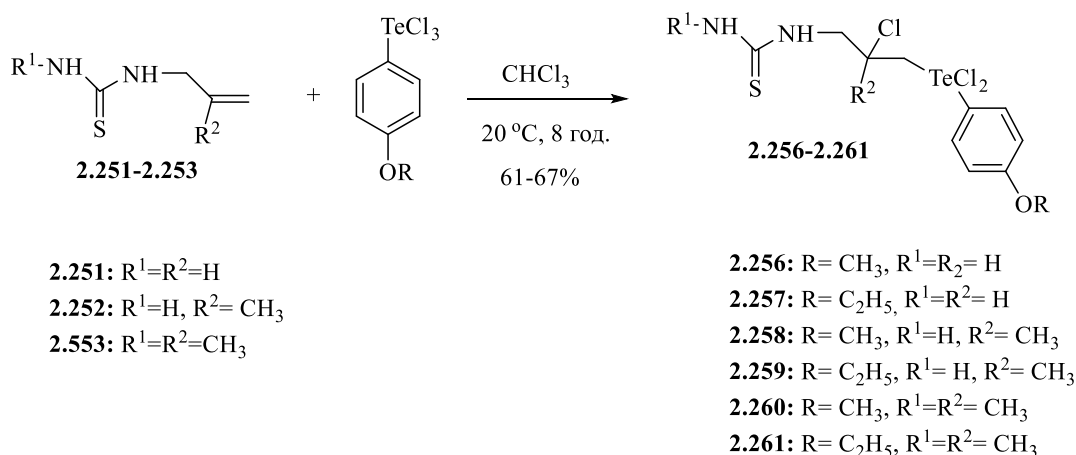
Взаємодія арилтелуртрихлоридів з такими алкенільними тіосечовинами теоретично може приводити до утворення наступних продуктів реакції.

Схема 2.66



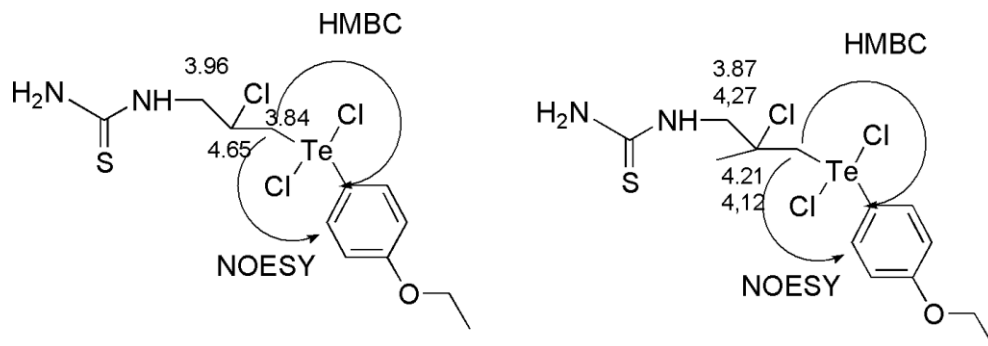
Встановлено, що взаємодія *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з *N*-алкенільними тіосечовинами **2.251-2.253** в середовищі хлороформу при кімнатній температурі приводить до продуктів приєднання **2.256-2.261** (структура **I**) [340].

Схема 2.67



Будову отриманих сполук доведено спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , а склад елементним аналізом. Утворення продуктів приєднання підтверджують дані спектру ЯМР ^1H сполуки **2.256**, в якому наявні сигнали протонів амідних груп як уширені синглети при 9.03 м.ч та 10.9 м.ч. та зміщення в більш сильне поле сигналів аліфатичних протонів. Слід також зазначити, що в спектрі ЯМР ^{13}C відсутнє зміщення сигналу карбону тіокарбонільної групи.

Підтвердженням приєднання *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів до алкенільних тіосечовин за правилом Марковнікова служать дані гомо- та гетероядерних кореляцій сполук **2.257**, **2.259** (Рис. 2.67) [340].

Рис 2.67. Дані гомо-та гетероядерних кореляцій сполук **2.257**, **2.259**.

Використання N'-феніл-N-алкенільних тіосечовин **2.254**, **2.255** в реакції з *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами в аналогічних умовах приводить до утворення гідрохлоридів функціонально заміщеного тiazоліну **2.262-2.264**, що містить функціональну арилтелуromетилу групу, що підтверджено спектрами ЯМР ^1H та ^{13}C (Рис. 2.68, 2.69). Найбільш інформативним в спектрі ЯМР ^{13}C є сильнопольне зміщення сигналу четвертинного карбону положення 2 тiazоліну, що не спостерігалось для продуктів приєднання [340].

Схема 2.68

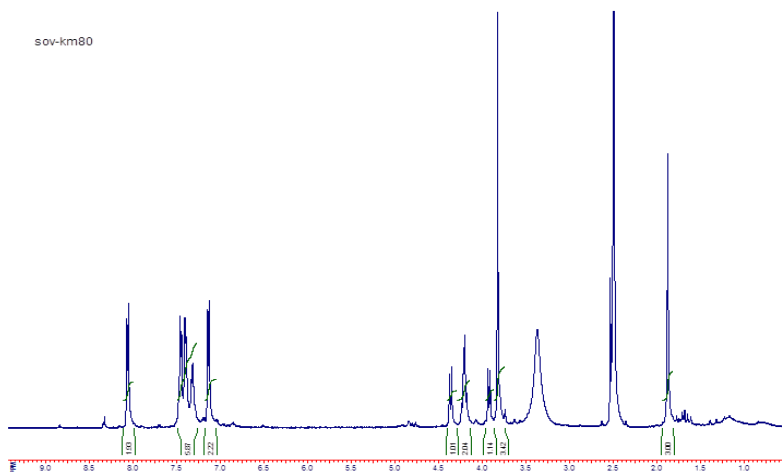
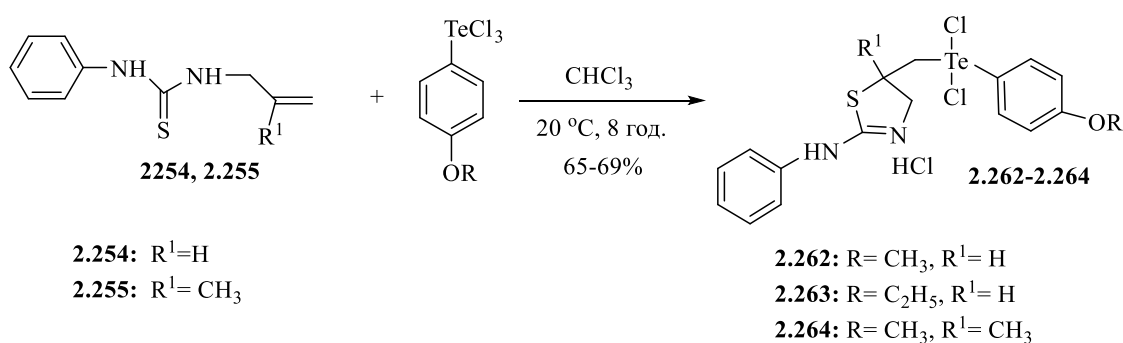


Рис 2.68. Спектр ПМР гідрохлориду 5-метил-2-феніламіно-5-дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил-1,3-тіазола **2.264**.

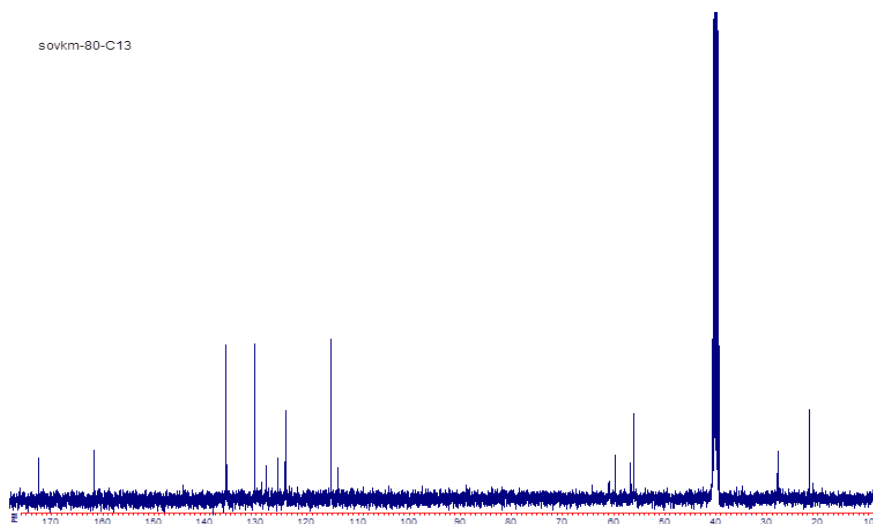


Рис 2.69. Спектр ЯМР ^{13}C гідрохлориду 5-метил-2-феніламіно-5-дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил-1,3-тіазола **2.264**.

Отже, встановлено, що, природа замісника суттєво впливає на результат реакції *n*-алкоксифенітелуртрихлоридів з *N*-алкенільними тіосечовинами. *N'*H- та *N'*-метил *N*-алкенільні тіосечовини утворюють продукти приєднання **2.256-2.261**, в той же час, введення акцепторного фенільного замісника до термінального атома нітрогену приводить до утворення продуктів циклізації – заміщених тіазолінів **2.262-2.264** [340, 341].

Для визначення імовірного механізму реакції проведено теоретичні розрахунки взаємодії арилтелуртрихлориду з наступними *N*-алкенільними тіосечовинами, які містять біля термінального нітрогену гідроген, донорний метильний та акцепторний фенільний замісники:

N-металіл-*N'*(H) тіосечовина (I);

N-аліл-*N'*(H) тіосечовина (II);

N- аліл-*N'*-феніл тіосечовина (III);

N-аліл-*N'*-метил тіосечовина (IV).

Теоретичні розрахунки включали виявлення стійких конформерів тіосечовин I-IV, моделювання будови проміжного телуронієвого катіону та пошук реакційноздатних центрів в ньому [340].

Так як виявлення найбільш стійкого конформера відіграє вирішальну роль при дослідженні реакційної здатності тіосечовин, тому вивчали чотири

можливих конформери для N-аліл-N'-фенілтіосечовини (III) (рис.2.70). Відповідно до теоретичних розрахунків методом Хартрі-Фока переважаючою (найбільш стійкою) формою тіосечовини III у розчині хлороформу є конформація b [340].

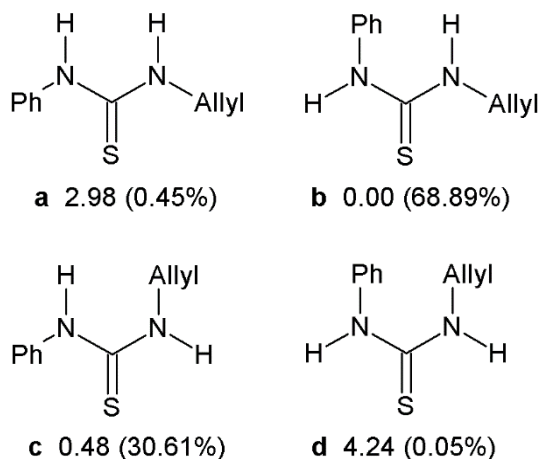


Рис 2.70. Конформери тіосечовини III з відносною різницею вільної енергії Гіббса та вмістом конформеру, згідно розподілу Больцмана.

Відомо [342], що в неполярних розчинниках арилтелуртрихлорид реагує з подвійним зв'язком алкенільного фрагменту субстрату з утворенням катіона телуронію. В наступній стадії хлорид-аніон атакує карбон катіону телуронію з іншого боку відносно атома телуру. Також відомо, що галогенідні сполуки телуру (IV) досить легко реагують з тіокарбонільною групою [343, 344]. Тому, можна припустити, що арилтелуртрихлорид буде реагувати з тіосечовинами з утворенням зв'язку Te-S і наступною координацією атома телуру з подвійним зв'язком. Такий комплекс відомий [343], де телур координується по бензеновому кільці. Імовірно, в подальшому відщеплюється хлор, що розташований навпроти сульфуру, і утворюється катіон телуронію (Рис. 2.71). Відщеплення саме цього атома хлору від телуру, підтверджується тим, що у фрагменті *m*-метоксифенілтелурдигалогеніда атоми галогенів розташовані навпроти [344-346].

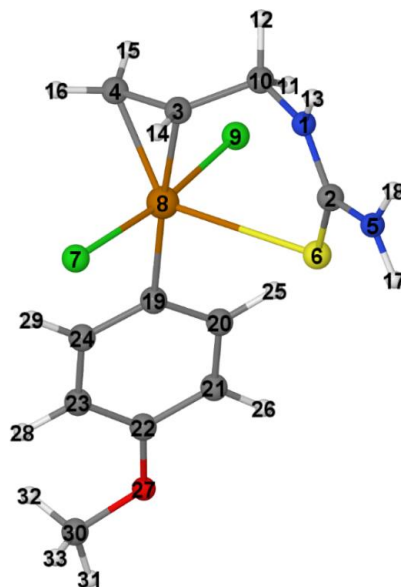


Рис 2.71. Імовірна будова телуронієвого катіона.

Хлорид-аніон, атакуючи катіон телуронію, може приєднуватися до карбону C(3) чи C(4) з утворенням продукту марковниковського або анти-марковниковського приєднання відповідно. Для прогнозування механізму атаки хлорид аніону розглядали часткові атомні заряди як дескриптори для визначення реакційної здатності та селективності. Для катіону N-металіл-N'(H) тіосечовини I розрахований частковий заряд атома C(3) становить 0,056 e^- , а частковий заряд атома C(4) відповідно -0,029 e^- . Аналогічні результати, хоча з дещо нижчими значеннями для атома C(3), прослідковуються і в катіонах тіосечовин II-IV. Так для катіона телуронію часткові заряди атомів C(3)/C(4) становлять 0,014 / -0,023 e^- для тіосечовини II, 0,009 / -0,027 e^- для тіосечовини III, 0,010 / -0,020 e^- для тіосечовини IV. Такі величини часткових зарядів свідчать про селективну атаку аніоном хлору на карбон C(3) з утворенням продукту марковниковського приєднання, що підтверджено кореляційними спектрами для сполук **2.257**, **2.259** [340].

Зважаючи на особливість реакції тіосечовини III з арилтелуртрихлоридом, проведено додаткові розрахунки, а саме розрахована енергія дисоціації телуронієвого катіона. Виявилося, що вона є найнижчою

для тіосечовини III. Звідси слідує, що зв'язок телур-сульфур є найслабшим в катіоні тіосечовини III, враховуючи, що зв'язок телур-карбон однаковий для всіх випадків. Також важливо, що частковий заряд сульфуру найбільший у телуронієвому катіоні III ($-0.224e^-$), а для катіонів структур I, II, IV заряд сульфуру відповідно становить -0.252 / -0.232 / $-0.234 e^-$. Як вказано вище, частковий заряд атома C(3) найнижчий для катіону структури III, тому він є найменш активним для атаки хлорид-аніону. З огляду на приведені розрахунки і пояснюється відмінність катіон III від інших (II-IV) [340].

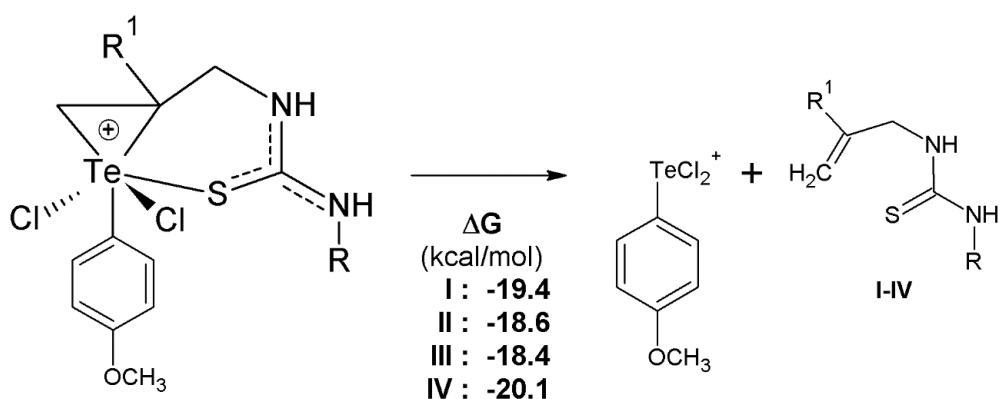


Рис 2.72. Енергія дисоціації телуронієвого катіона.

Пояснення та прогнозування реакційної здатності проводяться комбінуванням різних підходів [347, 348]. Тому розраховано конденсовану функцію Фукуї (CFF), яка є дескриптором локальної реакційної здатності та селективності. Значення CFF^- (електрофільна атака) і CFF^+ (нуклеофільна атака) наведені у таблиці 2.8. Як слідує з даних таблиці, атом сульфуру з $CFF^- = 0,253$ є найбільш реакційним нуклеофільним центром в телуронієвому катіоні тіосечовини III. Найбільш електрофільним центром є система S- $TeCl_2^+$, а атом C(3) з $CFF^+ = 0,068$ є додатковим електрофільним центром [340].

Таблиця 2.8. Конденсовані індекси функцій Фукуї для телуронієвого катіону тіосечовини III. (CFF^+ відповідає нуклеофільній атаці, а CFF^- відповідає електрофільній атаці) [340].

Atom	CFF-	CFF+	Atom	CFF-	CFF+	Atom	CFF-	CFF+	Atom	CFF-	CFF+
N1	0.016	0.008	Cl7	0.059	0.108	C20	0.022	0.025	C33	0.001	-0.001
C2	0.018	0.011	Te8	0.056	0.091	C21	0.019	0.022	C34	0.006	0.003
C3	0.047	0.068	Cl9	0.051	0.103	C22	0.017	0.023	C35	0.009	0.005
C4	0.053	0.048	C10	0.015	0.015	C23	0.014	0.024	C36	0.012	0.006
N5	0.028	0.015	C18	0.014	0.054	O26	0.022	0.016	C37	0.008	0.004
S6	0.253	0.076	C19	0.007	0.019	C29	0.006	0.006	C38	0.005	0.001

Отже, враховуючи низький частковий заряд атома C3 та його електрофільний характер, відносно високий частковий заряд атома сульфуру та його нуклеофільний характер, відносно низьку енергію зв'язку Te-S, можна вважати, що атака хлорид аніоном атома C3 є менш імовірна, ніж атака атомом сульфуру з розривом зв'язку Te-S та утворенням тіазоліну **2.264**. Таким чином, теоретичні розрахунки підтвердили отримані експериментальні дані.

Отже, регіоселективність реакції алкенілтіосечовин з арилтелуртрихлоридами залежить від наявності та природи замісника біля термінального атома нітрогену тіосечовини, що приводить до утворення як продуктів приєднання, так і продуктів гетероциклізації [340, 341, 349].

2.3.1.2. Електрофільна гетероциклізація

n-метоксифенілтелуртрихлоридом N-металіл-2-тіоксопіримідин-4-ону [350-352, 354, 355]

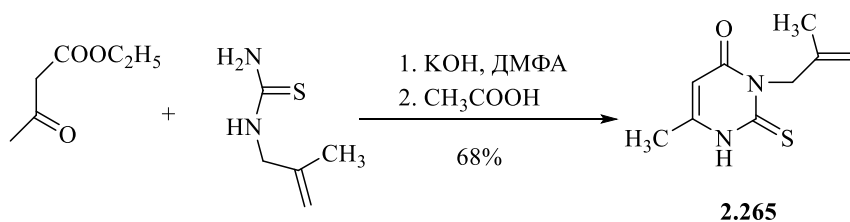
Знайдений напрямок гетероциклізації використано на N-алільних та металільних похідних 2-тіоксопіримідинону та 2-тіоксохіназолону, які також містять додатковий S-нуклеофільний центр.

Функціонально заміщені 2-тіоксопіримідин-4-они використовують як лікарські засоби, а саме психотропні препарати. Похідні 6-метил-2-тіоурацилу використовуються як препарати для лікування неврологічних захворювань, хвороб Альцгеймера та Паркінсона, засоби проти депресій, як транквілізатори, що заспокоюють нервову систему. Тіоурацили з атомами флуору в положеннях 5 та 6 використовуються як препарати при лікуванні ендокринологічних хвороб, а також є протипухлинними і противірусними лікарськими засобами.

Наявність у N-алкенільних похідних 2-тіоксопіримідинону необхідних структурних факторів для проходження процесу електрофільної гетероциклізації під дією *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів дає змогу використати їх для підтвердження знайдених закономірностей регіохімії арилтелурохлорування тіосечовин.

Для побудови модельної азинової гетероциклічної системи використано реакцію конденсації біс-електрофілів (1,3-дикарбонільні сполуки) з біс-нуклеофілами (тіосечовини). N-Металільний 2-тіоксопіримідинон **2.265** синтезували конденсацією металільної тіосечовини з ацетооцтовим естером в присутності лугу [350].

Схема 2.69



Автори [353] вказують на утворення двох ізомерів, але якщо змінити умови реакції (як розчинник використати ДМФА) вдалося отримати один ізомер **2.265**. Будову алкенільного тіону **2.265** доведено спектрами ЯМР¹H та елементним аналізом. Так, в спектрі сполуки **2.265** (рис.2.73) наявні сигнали протону тіоамідної групи в слабкому полі та характерні сигнали протонів металільного замісника [350].

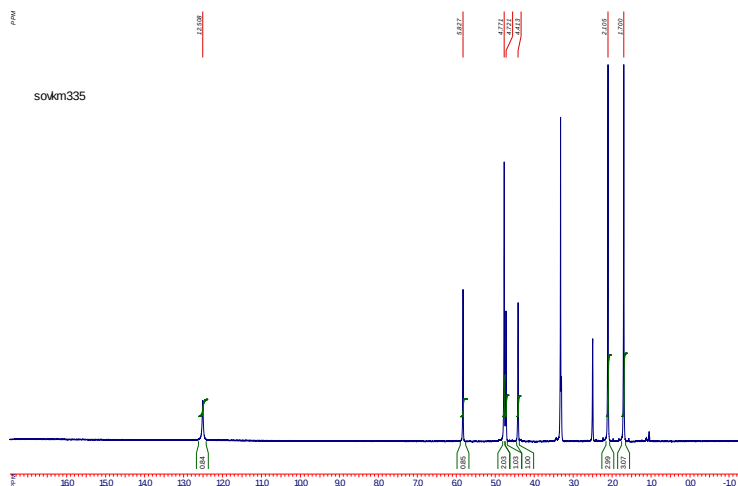
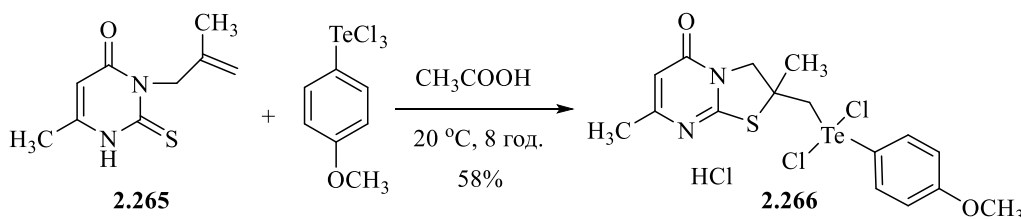


Рис. 2.73. Спектр ПМР 3-металіл-6-метил-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-ону **2.265**.

Модельний N-металільний 2-тіоксопіримідин-4-он **2.265**, маючи декілька визначальних нуклеофільних центрів (кратний зв'язок, атоми сульфуру та оксигену), здатен вступати в реакцію телуроіндукованої електрофільної циклізації під дією *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів.

Взаємодію тіону **2.265** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили в оцтовій кислоті, в результаті чого отримано продукт гетероциклізації – гідрохлорид **2.266** з анельованим тіазоліновим циклом та екзоциклічним арилтелурометильним замісником. Встановлено, що реакція телуроіндукованої гетероциклізації відбувається за участю металільного замісника та внутрішньомолекулярного нуклеофільного центру – атому Сульфуру [351, 352].

Схема 2.70



Склад та будову телурофункціоналізованого тіазолопіримідину **2.266** підтверджено елементним аналізом та спектрами ЯМР. В спектрі ЯМР¹H (Рис. 2.74) слід відмітити появу сигналів протонів арилтелуровмісного фрагменту, а саме двох дублетів протонів ароматичного кільця при 7.12 м.ч.

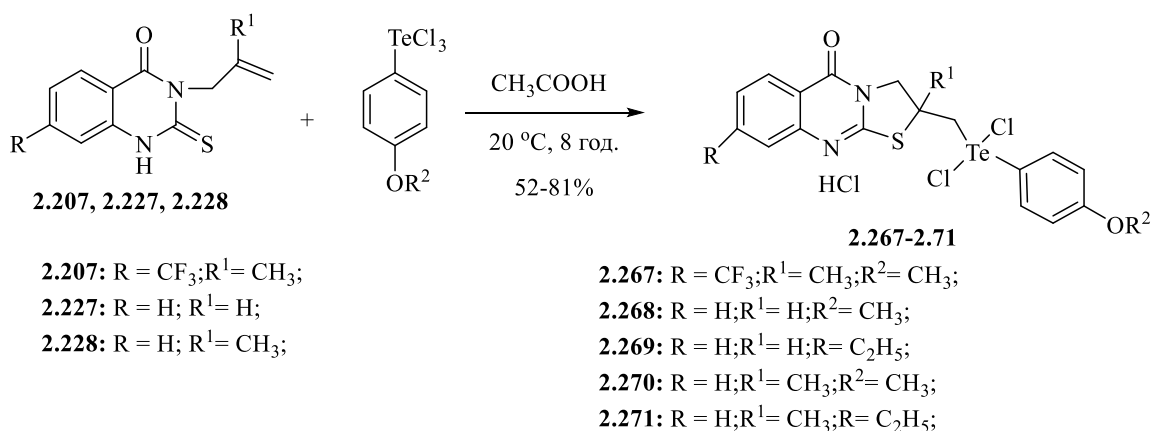
Отже, знайдений напрямок реакції арилтелурогалогенування алкенільних тіосечовин ефективно примінений і на алкенільному діазині.

2.3.1.3. Електрофільна циклізація N-алкенільних конденсованих похідних 2-тіоксопіримідинону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами [300, 302, 349, 356, 357, 359-364]

Знайдений напрямок телуроіндукованої циклізації випробуваний на N-алкенільних арил- та гетериланельованих тіоксопіримідинонах. Наявність конденсованого циклу в алкенільних тіоксопіримідинонах може вплинути на їх активність та регіонаправленість процесу ЕВЦ. Як вихідні субстрати використано N-алкенільні похідні 2-тіоксохіназолону **2.207**, **2.227**, **2.228**, які досліджувалися в реакціях з галогенами та тетрагалогенідами селену і телуру.

Циклізацію *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами 3-алкенілхіназолін-2-тіонів **2.207**, **2.227**, **2.228** проводили в аналогічних умовах, що і для моноциклічного діазину. Встановлено, що взаємодія відбувається з анелюванням тіазолінового циклу до хіназолінового остову з утворенням трициклічних систем лінійної будови **2.267-2.271** і екзоциклічним арилтелуровим фрагментом [356, 357].

Схема 2.72



Будову отриманих телуровмісних сполук **2.267-2.271** доведено спектрами ЯМР та ІЧ. В спектрі ЯМР¹H гідрохлориду **2.268** (Рис. 2.75) наявні

сигнали протонів *m*-феніленового кільця та метокси-групи арилтелуровмісного замісника, характерні сигнали протонів тiazолінового циклу та екзоциклічної телуром етиленової групи, що свідчить про утворення тiazолохіназоліну. Наявність в ІЧ-спектрі інтенсивної смуги поглинання карбонільної групи підтверджує участь атома Сульфуру в процесі гетероциклізації [356].

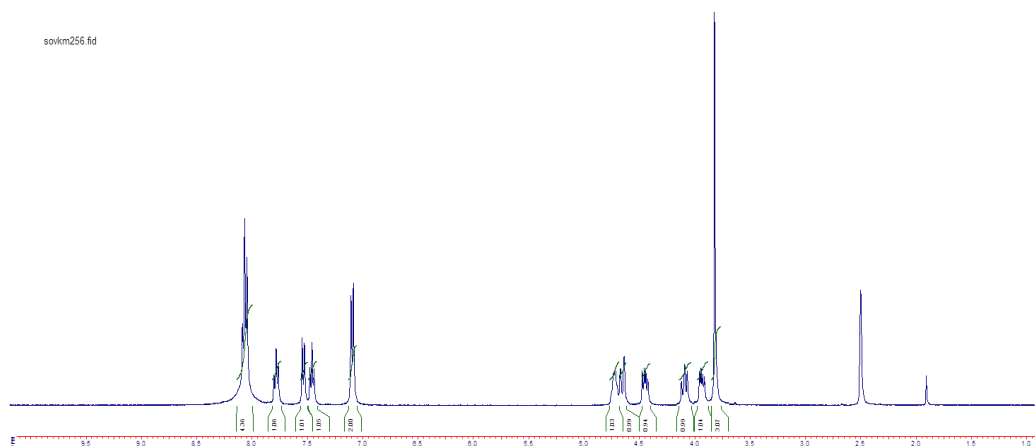


Рис 2.75. Спектр ЯМР¹H гідрохлориду 3-(дихлоро(4-метоксифеніл)-телурометил)[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолону **2.268**.

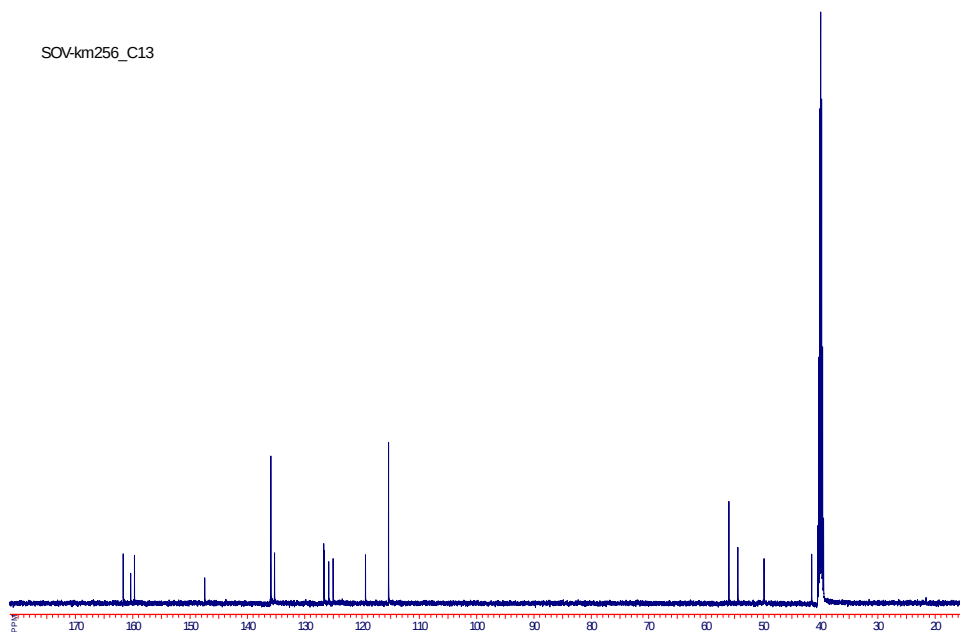


Рис 2.76. Спектр ЯМР ¹³C гідрохлориду 3-(дихлоро(4-метоксифеніл)-телурометил)[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолону **2.268**.

Будову тiazолінохіназолону **2.268** підтверджено рентгено-структурним дослідженням (РСД) (Рис. 2.77).

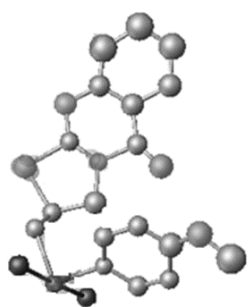
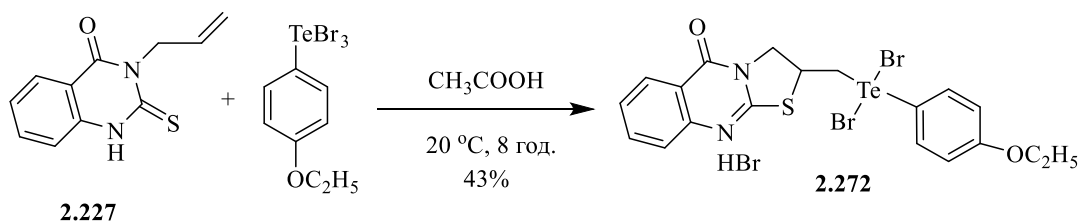


Рис 2.77. РСА гідрохлориду 3-(дихлоро(4-метоксифеніл)-телурометил)[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолону **2.268**.

Таким чином, бензеновий цикл, конденсований до піримідину не змінює регіохімію процесу електрофільної циклізації *N*-алкенільних 2-тіоксохіназolonів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами. Результатом гетероциклізації є лінійні трициклічні солі з екзоциклічним арилтелурометиловим замісником. [349, 356, 357].

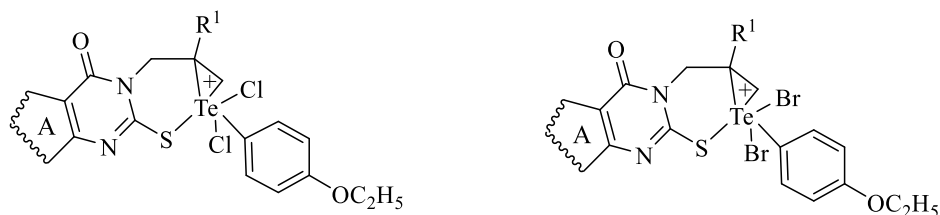
Для дослідження впливу галогену в складі електрофілу було синтезовано арилтелуртрибромід бромованням дифенілдителуриду [358]. Реакцію *N*-аліл-2-тіоксохіназолону **2.227** з *n*-етоксифенілтелуртрибромідом проводили в аналогічних умовах, що і для хлораналогів [357]. Виявилося, що арилтелуробромовання відбувається з анілюванням тіазолінового циклу – гідроброміду **2.272**, тобто напрямок циклізації не змінюється, хоча виходи дещо нижчі.

Схема 2.73



Зменшення виходу гідроброміду **2.272** пов'язано з утворенням менш стабільного проміжного бромотелуронієвого катіону, що підтверджено теоретичними розрахунками стійкості телуронієвого катіону при дії *n*-етоксифенілтелуртрихлоридів і *n*-етоксифенілтелуртрибромідів.

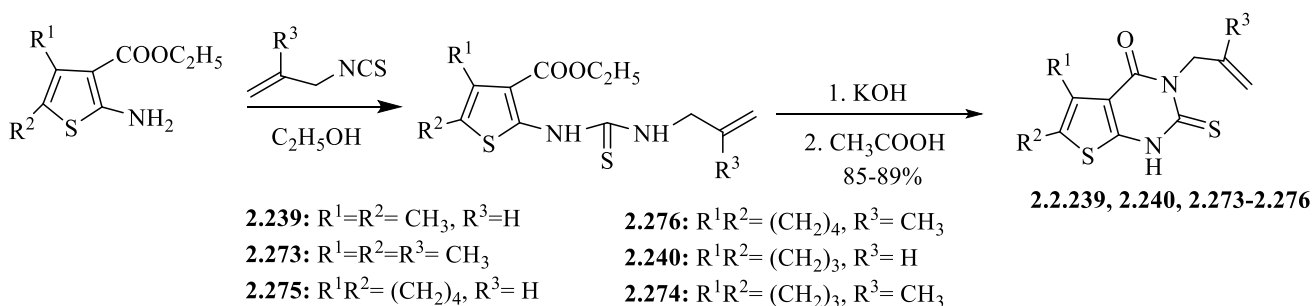
Розраховані значення енергії Гіббса реакції утворення телуронієвого катіону із модельної сполуки (пропен та ArTeX_2^+) складають $-3,8$ ккал/моль та $0,9$ ккал/моль для хлориду та бромиду відповідно (програма ORCA, метод MP2). Більша стійкість дихлоротелуронієвого катіону пов'язана, імовірно, з тим, що атоми хлору мають більшу електронегативність і утворюють водневі зв'язки з атомами гідрогену у алкенільному фрагменті пропену [357].



Таким чином, встановлено, що вплив атому галогену в арилтелуртригалогенідах на регіонаправленість електрофільної циклізації N-алкенільних похідних хіназолону мінімальний і проявляється тільки у зменшенні виходів, що зумовлено більшою стабільністю імовірних проміжних хлоротелуронієвих катіонів в порівнянні з броманалогами.

Зміна бензенового циклу на гетероцикл, який конденсований з піримідином, може вплинути на регіохімію процесу телуроіндукованої циклізації. Для визначення впливу анельованого гетероциклічного тіофенового кільця на напрямок реакції гетероциклізації алкенільних тіопіримідинонів як модельні об'єкти використано 3-алкеніл-2-тіоксотієно[2,3-*d*]піримідини **2.239**, **2.240**, **2.273-2.276**, які синтезовані за схемою:

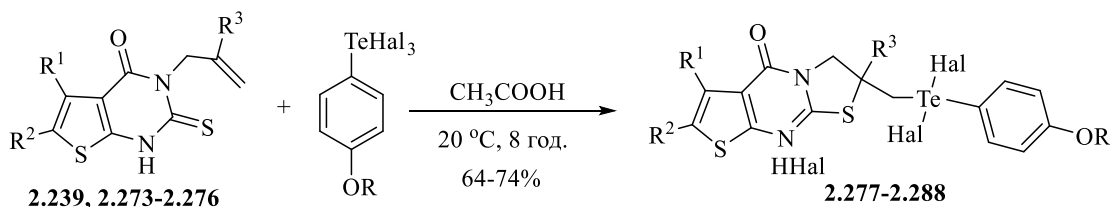
Схема 2.74



Реакції електрофільної гетероциклізації 3-алкеніл-2-тіотієно[2,3-*d*]піримідинів **2.239**, **2.273-2.276** арилтелуртригалогенідами проводили в

оцтовій кислоті. Встановлено, що телуроциклізація відбувається за знайденим напрямком і відкриває шлях до синтезу невідомих раніше тiazолінотієнопіримідинонів **2.277-2.288** лінійної будови [356, 359-362].

Схема 2.75



2.277: R= CH₃, R¹=R²= CH₃, R³=H; Hal = Cl;

2.278: $R=R^1=R^2=R^3=CH_3$; Hal = Cl;

2.279: $R = C_2H_5$, $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$; Hal = Cl;

2.280: $R = C_2H_5$, $R^1=R^2=R^3 = CH_3$; Hal = Cl;

2.281: R=CH₃, R¹R²=(CH₂)₄, R³=H; Hal=Cl;

2.282: R= CH₃, R¹R²= (CH₂)₄, R³= CH₃; Hal = Cl;

2.283: R= C₇H₅, R¹R²= (CH₂)₄, R³= H; Hal = Cl;

2.284: $R = C_2H_5$, $R^1R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = CH_3$; Hal = Cl;

2.285: $R = \text{CH}_3$, $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_3$, $R^3 = \text{CH}_3$; $\text{Hal} = \text{Cl}$;

2.286: $R = C_2H_5$, $R^1R^2 = (CH_2)_3$, $R^3 = CH_3$; Hal = Cl;

2.287: $R = \text{CH}_3$, $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_4$, $R^3 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Br}$:

2.288: $R = \text{CH}_3$, $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_4$, $R^3 = \text{CH}_3$; Hal = Br;

Будову та склад арилдигалогенотелуromетил заміщених тіазолінотієнопіримідинів **2.277-2.288** доказано спектрами ЯМР та елементним аналізом. В спектрі ПМР (Рис. 2.78) сполуки **2.277** наявні характерні сигнали протонів *n*-феніленового кільця у вигляді двох дублетів та синглет протонів метокси-групи, що разом із зміною характеру прояву аліфатичних протонів вказує на правильність запропонованої структури [359].

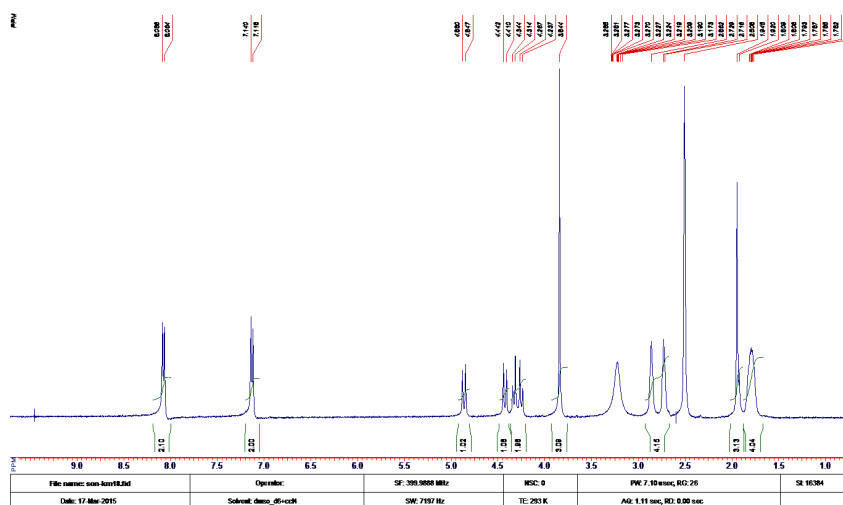


Рис. 2.78. Спектр ЯМР¹H гідрохлориду 2-дихлоро(4-метоксифеніл)-телурометилбензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.277**.

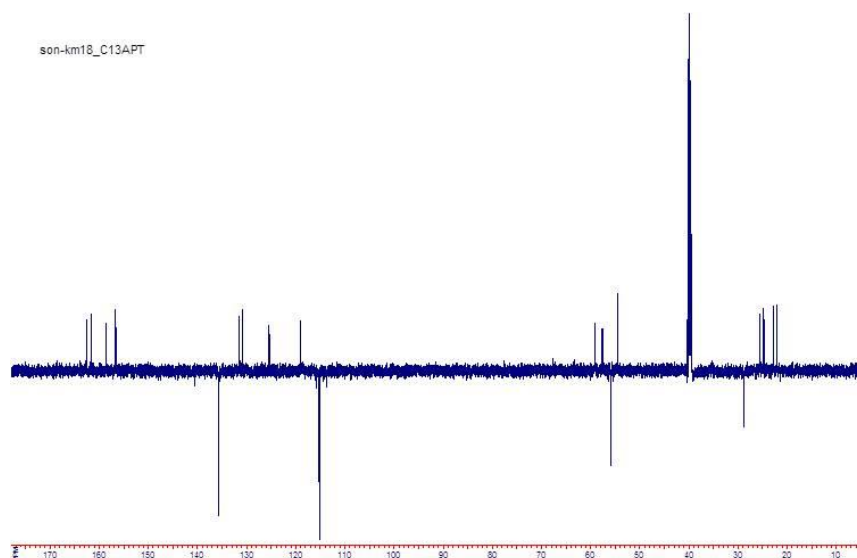


Рис. 2.79. Спектр ЯМР¹³C гідрохлориду 2-дихлоро(4-метоксифеніл)-телуromетилбензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.277**.

У хромато-маспектрі **2.277** (Рис. 2.80) наявний пік тіазолінотієнопіримідинового фрагменту з M^+ 292 [359].

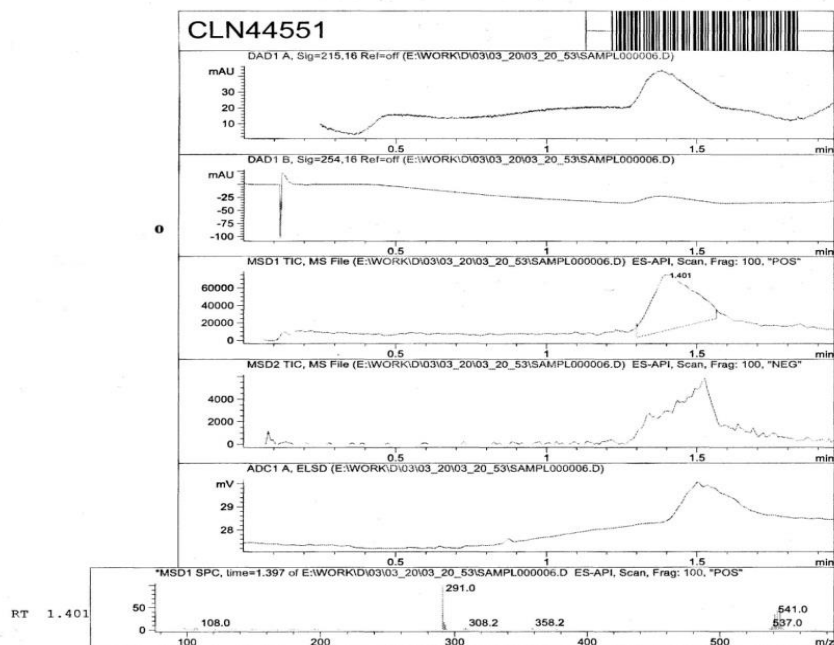
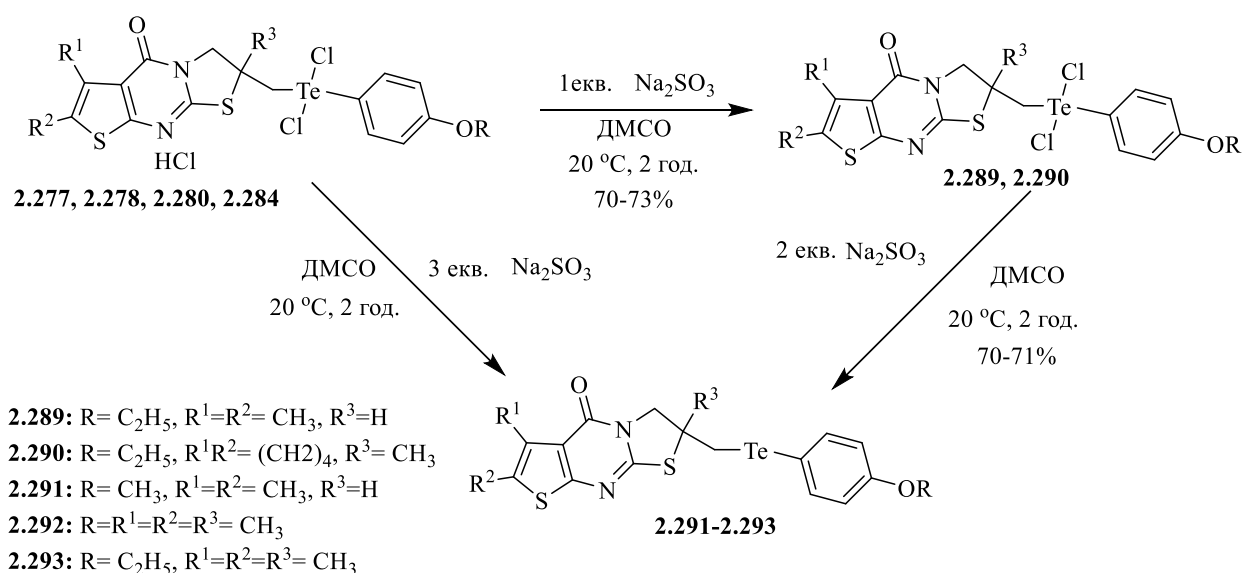


Рис. 2.80. Хроматомас-спектр гідрохлориду 2-дихлоро(4-метоксифеніл)-телуromетилбензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.277**.

Виходи продуктів циклізації **2.277-2.288** корелюють з виходами телуровмісних хіназолінів, причому бромопохідні мають менші виходи.

Солі тiazолінопіримідину **2.277, 2.278, 2.280, 2.284** є стабільними речовинами. Однак, при дії еквімолярної кількості сульфиту натрію в середовищі ДМСО-вода гідрохлориди нейтралізуються з утворенням вільних основ **2.289, 2.290**. Надлишок відновника дозволяє отримати гетероцикли **2.291-2.293** з двокоординованим атомом телуру. Відмінність електронної природи 4- і 2-координованого атома телуру проявляється у спектрах ЯМР ^1H у зсуві сигналів протонів ароматичного ядра та протонів телурометиленової групи у більш сильне поле [363].

Схема 2.76



Будову сполук **2.289-2.293** доведено спектрами ЯМР, а склад елементним аналізом. Так, в спектрі ЯМР ^1H сполуки **2.292** (рис.2.81) спостерігається сильнопольне зміщення сигналів протонів *p*-феніленового кільця електрофіла на 0.3 м.ч. і 0.25 м.ч, що пояснюється відсутністю впливу атомів хлору біля атома телура [363].

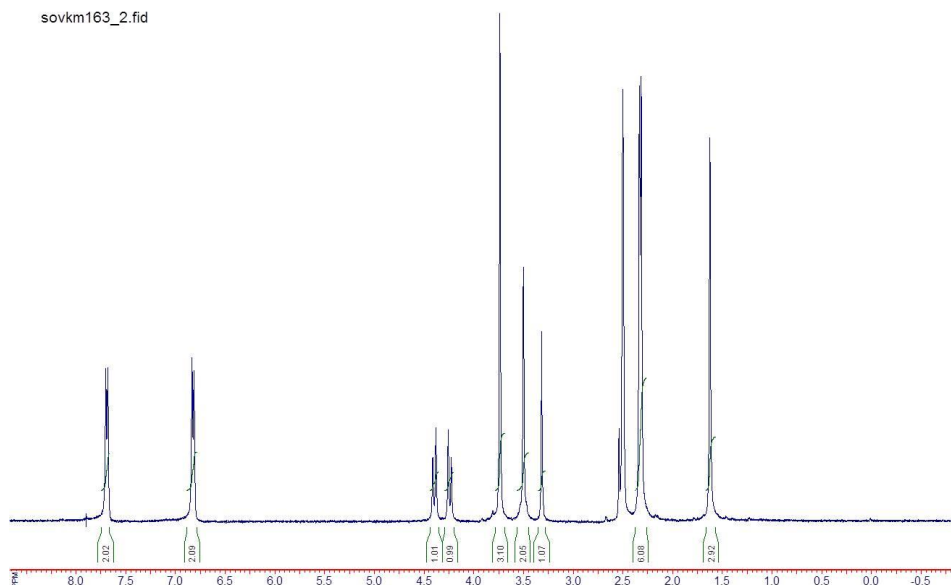
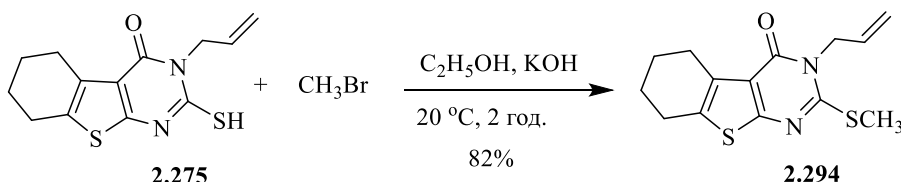


Рис. 2.81. Спектр ЯМР¹H 2,6,7-триметил-2-(4-метоксифеніл)телурометил [1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинону **2.292**.

Отже, при дії сульфїту натрію в залежності від співвідношення реагентів відбувається дегідрогалогенування та дегалогенування гідрохлоридів 2-дихлоро(4-алкоксифеніл)телурометил[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинонів [359-363].

Для дослідження зміни напрямку процесу електрофільної циклізації арилтелуртрихлоридами ми заблокували тїонний атом Сульфуру, який був залучений у телуроіндукованій циклізації N-алкенільних 2-тіоксотієнопіримідинонів. Це відкриває шлях до участі в циклізації іншого нуклеофільного центру – атома Оксигену карбонільної групи. Для цієї мети синтезовано тіоетер **2.294** [364].

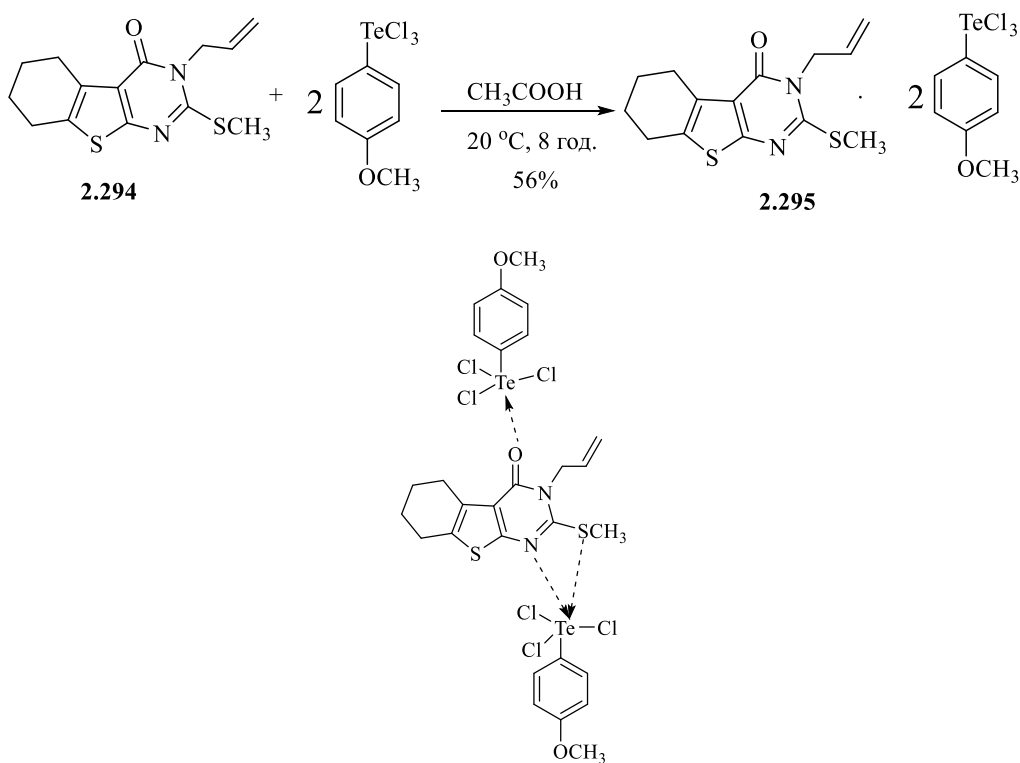
Схема 2.77



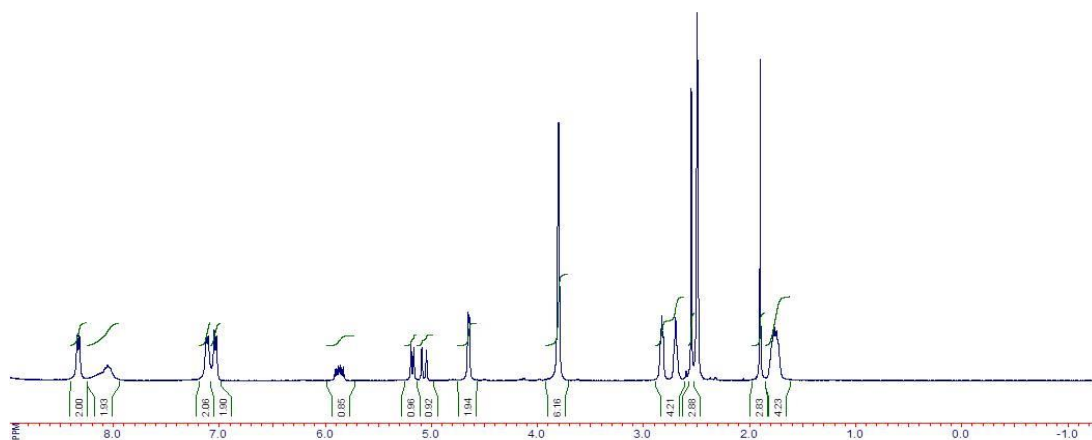
Реакцію N-алїл-2-метилтіотієнопіримідину **2.294** з *n*-метоксифенїлтелуртрихлоридом проводили в знайдених умовах. Встановлено, що циклізація не відбувається, а утворюється молекулярний

комплекс **2.295** у співвідношенні субстрат-електрофіл – 1:2 незалежно від співвідношення реагентів (1:1 чи 1:2). При надлишку електрофільного реагента отримуються молекулярні адукти з кращими виходами. В спектрі ПМР відсутнє зміщення сигналів алільних протонів, що спостерігалось при утворенні комплексів N-аліл-2-етилтіотієнопіримідину з тетрагалогенідами телуру. Однак, в ІЧ спектрі комплексу **2.295** спостерігається зміщення смуги поглинання карбонільної групи на 40 см^{-1} в сильнопольну область спектру в порівнянні N-аліл-2-метилтіотієнопіримідином **2.294**. Імовірно, одна молекула арилтелуртрихлориду координується по $\text{C}=\text{O}$ групі тієнопіримідинону, а інша по атому нітрогена в положенні 1 піримідину та атому сульфуру [364].

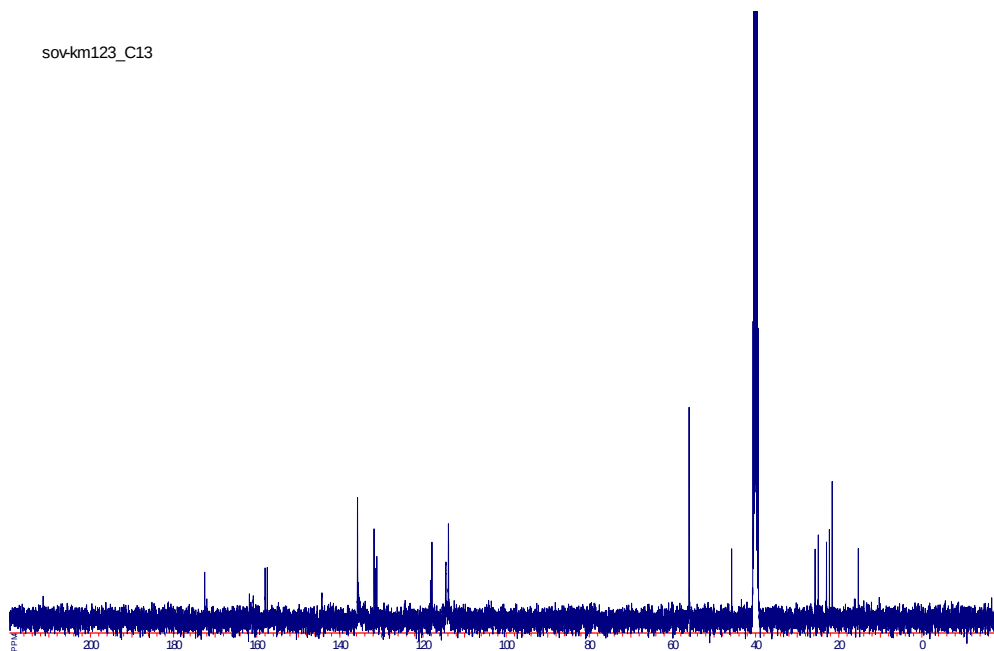
Схема 2.78



sovkm-123

Рис. 2.82. Спектр ЯМР¹H комплексу 2.295.

sovkm123_C13

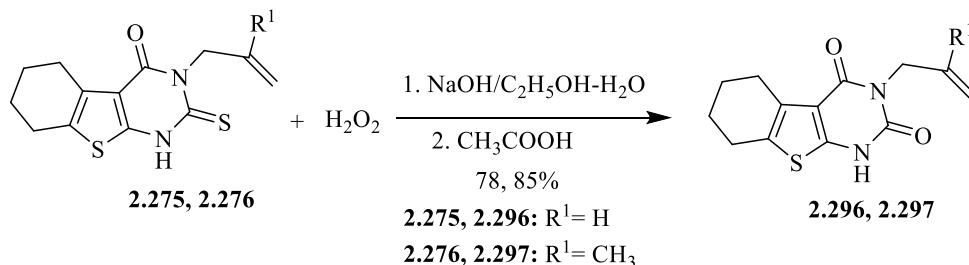
Рис. 2.83. Спектр ЯМР ¹³C комплексу 2.295.

Зміна умов проведення реакції (збільшення часу, підвищення температури, зміна полярності розчинника) не привели до утворення продукту приєднання чи гетероциклізації. Нагрівання реакційної суміші спричиняло руйнування комплексу з екструзією елементарного телуру [364].

Для реалізації напрямку анелювання оксазолінієвого циклу за реакцією ЕВЦ замінили екзоциклічний атом Сульфуру положення 2

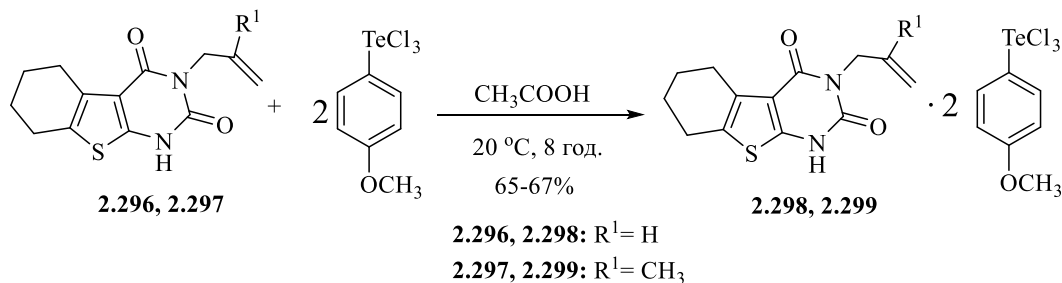
тієнопіримідинону на атом Оксигену. Для цього вперше синтезовано N-алкенільні піримідин-2,4-диони **2.296**, **2.297** за схемою [364]:

Схема 2.79

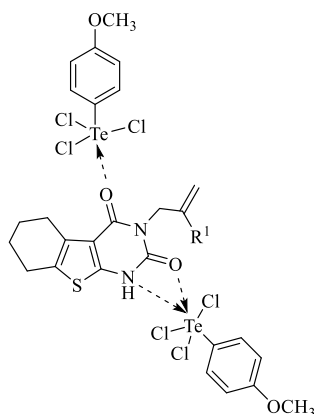


Взаємодія *n*-метоксифенілтелуртрихлориду з N-алкенільними тієнопіримідиндіонами **2.296**, **2.297** відбувається з утворенням молекулярних комплексів **2.298**, **2.299** у співвідношенні 1:2, що доведено спектрально. Нагрівання реакційної суміші, як і у випадку N-алільного 2-метилтієнопіримідинону призводило до розкладання комплексів з екструзією елементарного телуру [364].

Схема 2.80



Імовірно, як і у випадку алкенільного 2-метилтієнопіримідинону, координування електрофілу відбувається по карбонільній групі та гетероатомам оксоамідного фрагменту тієнопіримідинону [364].



Отже, блокування тіонного нуклеофільного центру в N-алкенільному тієнопіримідині чи заміна його на карбонільний не приводить до процесу циклізації при дії арилтелуртрихлоридів. Імовірно, причиною є менша нуклеофільність атома Оксигену в порівнянні з атомом Сульфуру [364].

Як раніше встановлено, конденсоване карбоароматичне чи тіофенове кільце до N-алкенільного тіоксопіримідину не впливає на напрямок циклізації арилтелуртригалогенідами. Ми дослідили можливість телуроіндукованої циклізації N-алкенільних тіоксопіримідинів з іншим анельованим п'ятичленним фармакоформним гетероциклом — піразолом. Як модельні об'єкти обрано N-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он **2.120**, який був використаний при галогеноциклізації, так і новосинтезовані алільний та металільний 6-тіоксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они **2.300**, **2.301**, що містять метил в положенні 1 піразолу. Арилтелуртригалогенування таких субстратів може призвести до утворення телуровмісних біологічно активних аналогів пурину.

Реакцію алкенільних піразолопіримідинів **2.120**, **2.300**, **2.301** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили, як і в попередніх реакціях, в середовищі льодяної оцтової кислоти. Виявилось, що вплив піразольного циклу, як і тіофенового чи бензенового, на процес телуроіндукованої циклізації є мінімальний і відображається тільки на виходах продуктів циклізації. В результаті реакції отримано гідрохлориди телуровмісних піразолотіазолопіримідинів **2.302-2.304**, будову яких доведено комплексом спектральних досліджень. Виходи солей **2.302-2.304** корелюють з телуровмісними тіазолінохіназолінами та тіазолінотієнопіримідинами [300, 302, 356, 360, 361].

Схема 2.81

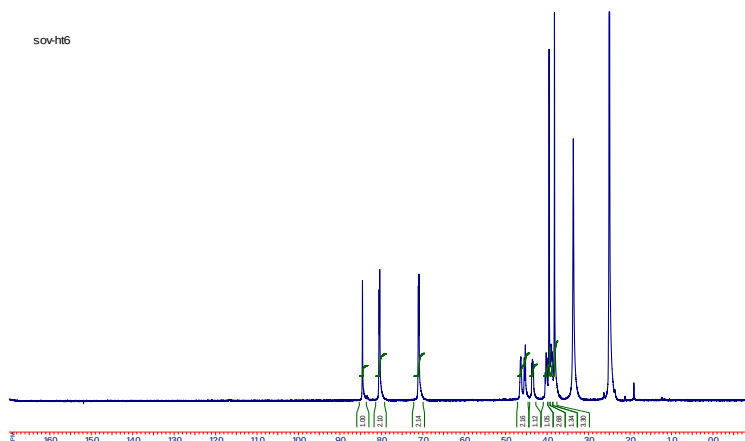
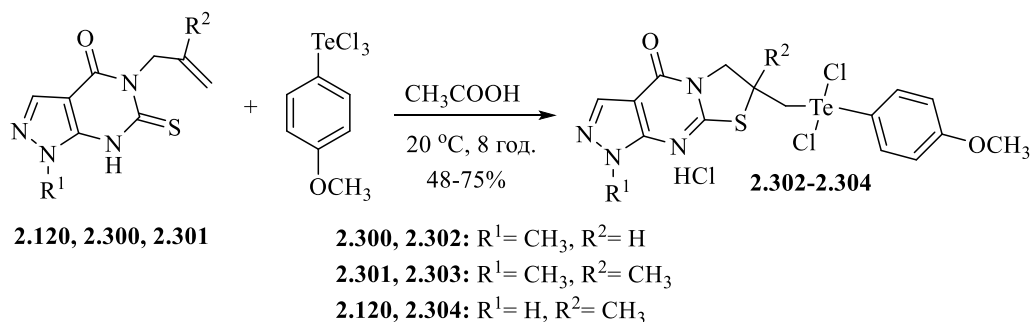


Рис 2.84. Спектр ЯМР¹H гідрохлориду 1,7-диметил-7-дихлоро(4-метокси-фенілтелуromетил}піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.303**.

З даних мас-спектра **2.302** (рис 2.85) ідентифіковано молекулярний пік арилтелуromетилтіазолопіразолопіримідину та пік фрагменту тіазолопіразолопіримідину, що підтверджує запропоновану структуру [365].

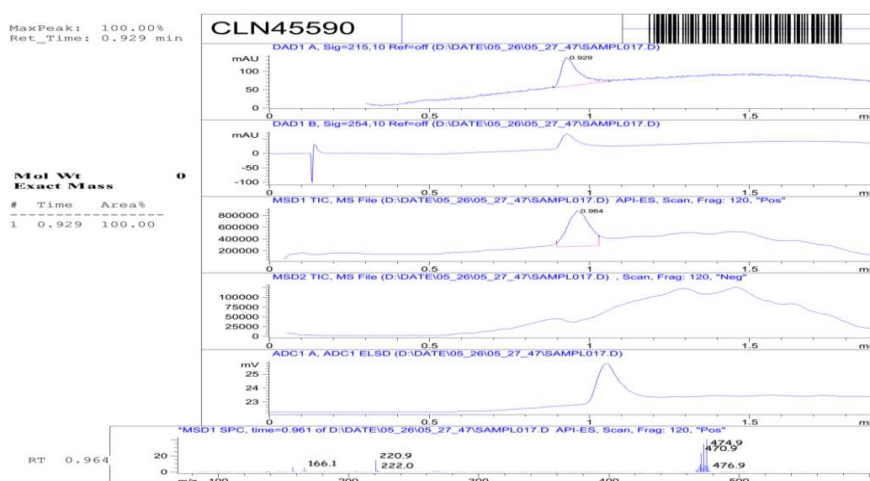
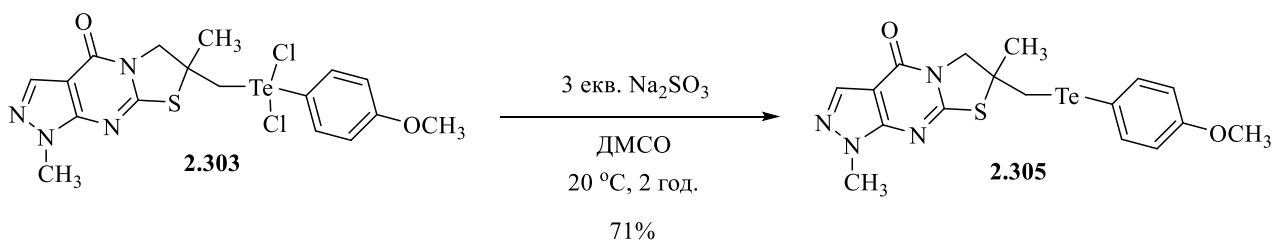


Рис 2.85. Хроматомас-спектр гідрохлориду 1-метил-7-дихлоро(4-метокси-фенілтелуromетилпіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.302**.

При обробці гідрохлориду **2.303** триеквівалентним надлишком натрій сульфіту в середовищі ДМСО-вода отримано телурид **2.305** з двокоординованим атомом телуру, що підтверджують дані елементного аналізу [363].

Схема 2.82



В спектрі ЯМР¹H (Рис. 2.86), як і для відповідних арилтелуротієнопіримідинів спостерігається сильнопольне зміщення сигналів протонів ароматичного кільця та тіазолінового циклу.

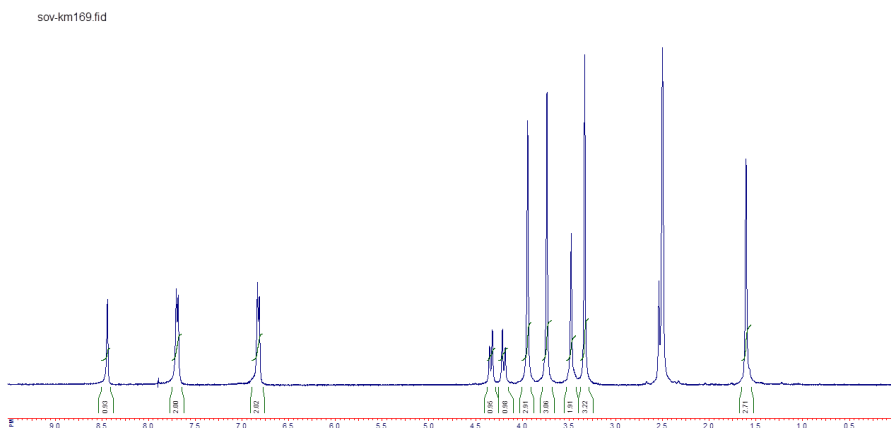


Рис 2.86. Спектр ЯМР¹H 1,7-диметил-7-(4-метоксифеніл)телурометилпіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинону **2.305**.

Отже, телуроіндукована циклізація N-алкенільних азинів відбувається за участі алкенільного замісника та внутрішньомолекулярного нуклеофільного центру атома сульфуру. Арильний чи гетерильний анельований цикл до піримідину впливає тільки на виходи азоанельованих піримідинів[349, 356, 357, 359-365].

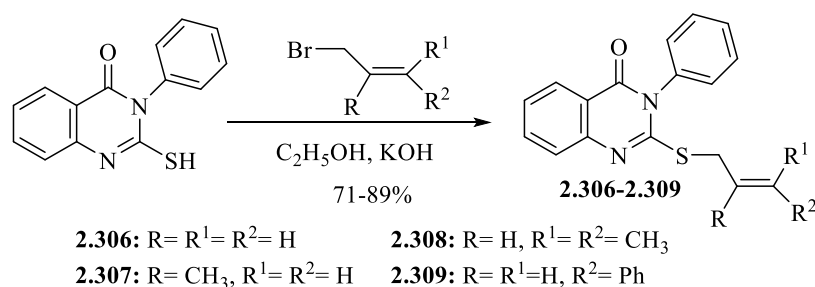
2.3.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних) похідних азинів *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом

2.3.2.1. Електрофільна гетероциклізація алкенільних тіоестерів хіназолону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом [366, 367]

При дослідженні реакцій галогено- та халькогеногетероциклізації положення алкенільного замісника суттєво впливає на регіохімію процесу. Тому, для дослідження регіохімії процесу телуроіндукованої гетероциклізації алкенільних азинів перемістили алкенільний фрагмент від ендоециклічного атома нітрогену до екзоциклічного сульфуру.

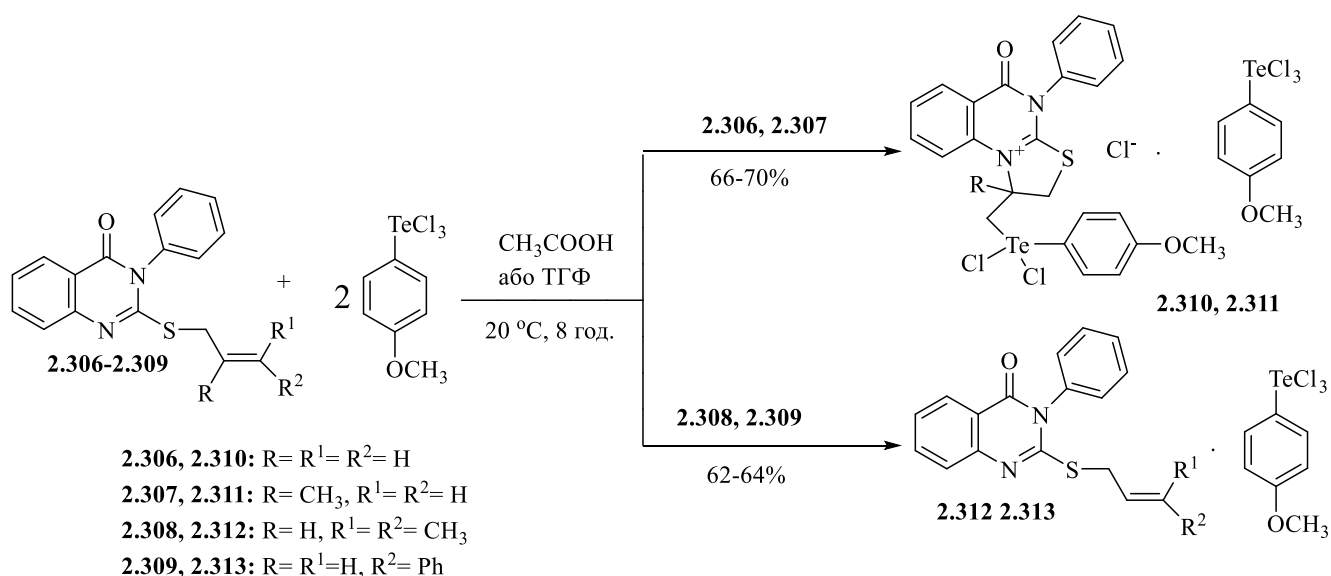
В якості субстратів для досліджень використано 3-феніл-2-S-алкенільні похідні хіназолону **2.306-2.309**. Вибір таких об'єктів мотивується наявністю тільки одного додаткового нуклеофільного центру для циклізації, а саме ендоециклічного атому Нітрогену в положенні 1 піримідинового циклу, що передбачає його участь у процесі. Тіоестери **2.306-2.309** синтезували алкілуванням тіону аліл(металіл, метилкротил, цинаміл)бромідами в присутності луку [350].

Схема 2.83



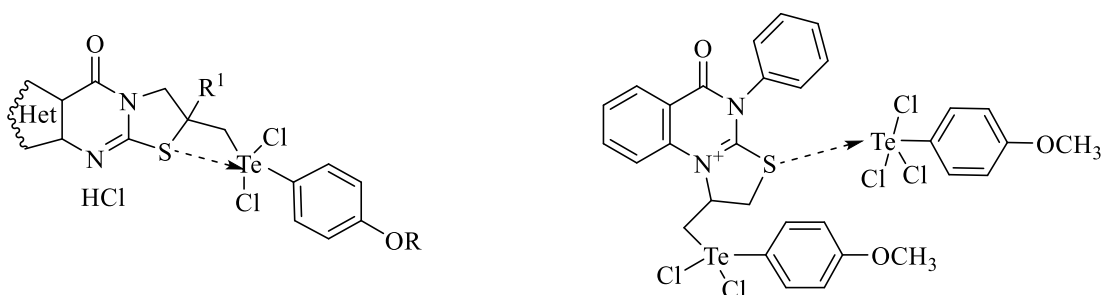
Взаємодію термінальних аліл(металіл) тіохіназолонів **2.306**, **2.307** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили 8 годинним перемішуванням реакційної суміші в середовищі оцтової кислоти чи тетрагідрофурані (ТГФ) за кімнатної температури. В результаті реакції відбувається анелювання тіазолінового циклу до хіназолону з утворенням трициклічних конденсованих солей **2.310**, **2.311** ангулярної будови. Встановлено, що утворюється комплекс тіазолохіназоліній хлориду з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом незалежно від співвідношення реагентів.

Схема 2.84



Для збільшення виходів комплексу реакцію доцільно проводити у співвідношенні алкенілтїохіназолон: *n*-метоксифенілтелуртрихлорид 1:2 [366].

Очевидно, відбувається утворення молекулярного комплексу арилтелуртрихлориду з атомом Сульфуру тіазолінохіназолону. Можливість такої координації пояснюється відсутністю внутрішньомолекулярного координування сульфуру на телур, що має місце в лінійних тіазолінохіназолонах [366].



Зміна розчинника оцтової кислоти на ТГФ не впливає на регіохімію процесу гетероциклізації.

Будову та склад отриманих продуктів циклізації підтверджено спектрами ЯМР (Рис. 2.87), ІЧ та елементним аналізом.

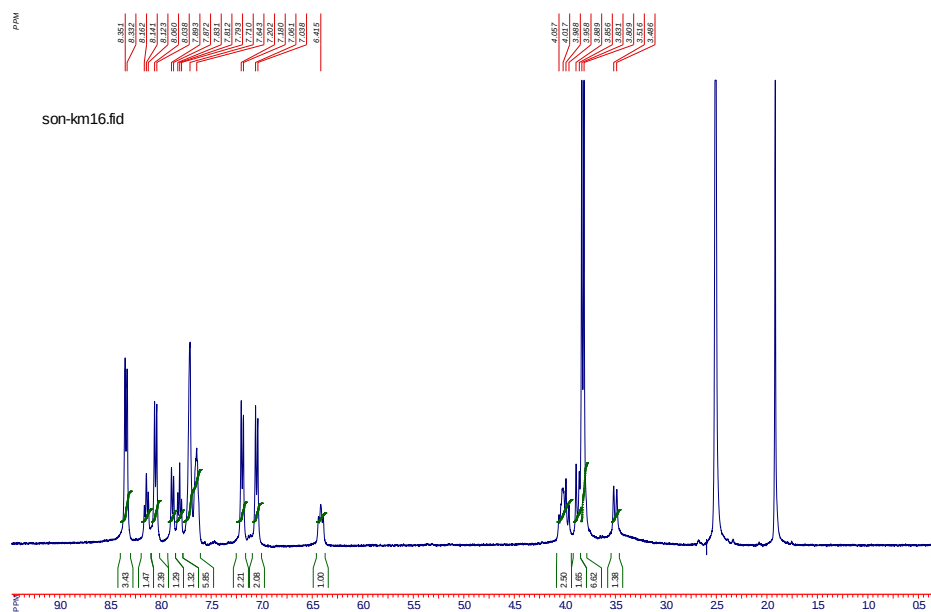
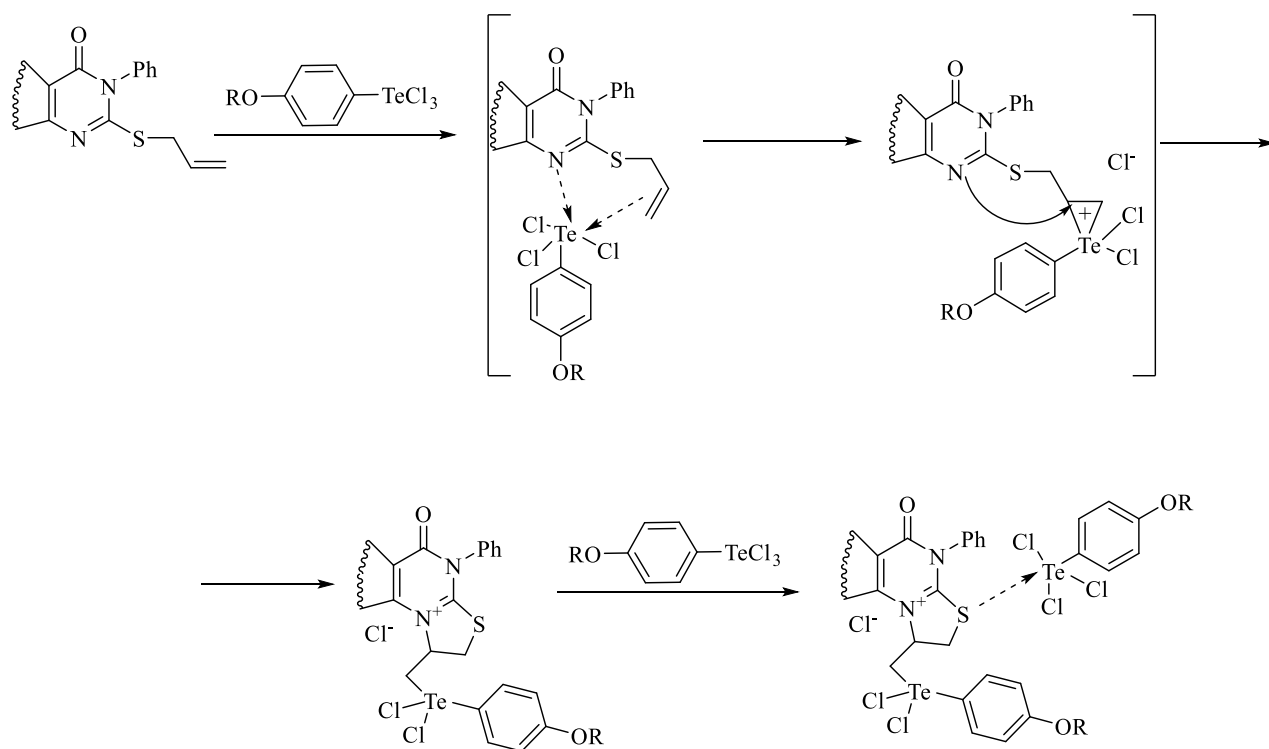


Рис. 2.87. Спектр ЯМР ^1H хлориду 1-(дихлоро(4-метоксифеніл)телуromетил)[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіназолінію **2.310**.

Імовірний механізм реакції можна представити наступною схемою:

Схема 2.85



На першій стадії утворюється π -комплекс, який переходить в катіон телуронію. Пара електронів нітрогену положення 1 піримідину атакує карбон

C(2) катіону із замиканням тiazолінового циклу. Інша молекула *n*-алкоксифенілтелуртрихлориду координується з ендоеиклічним атомом сульфору тiazолінового кільця [366-368].

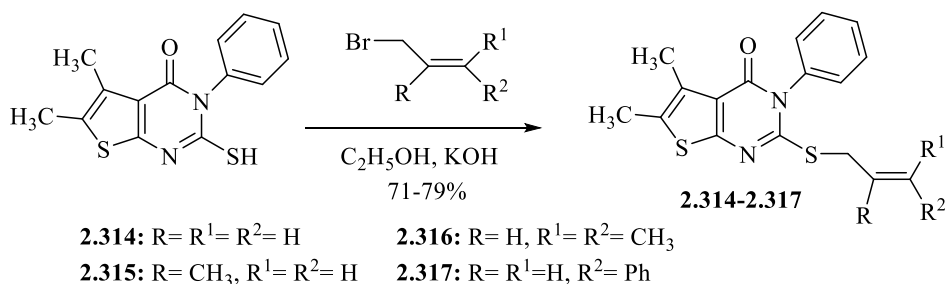
Натомість, метилкротильний та цинамільний тіоетери хіназолону **2.308** та **2.309** в аналогічних умовах утворюють тільки молекулярні комплекси **2.312**, **2.313**, що, імовірно, пояснюється просторовим екрануванням реакційного центру по відношенню до об'ємного телуровмісного електрофіла [367, 368].

Таким чином, термінальні аліл(металіл) тіоксохіназолони зазнають електрофільної гетероциклізації з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом і утворюють тiazолінохіназолони ангулярної будови. Введення до термінального атома карбону алілу двох метильних замісників або фенільної групи змінює регіонапрямленість реакції і веде до утворення молекулярних комплексів [366-368].

2.3.2.2. Електрофільна гетероциклізація алкенільних тіоетерів тієнопіримідинону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом [361, 362, 367-369]

Як і для N-алкенільних піримідинонів досліджено вплив тіофенового циклу в алкенільному тіоетері піримідину на напрямок реакції з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом. Для цього як модельні об'єкти використано 3-феніл S-алкенільні похідні тієнопіримідинону, які синтезували за схемою:

Схема 2.86

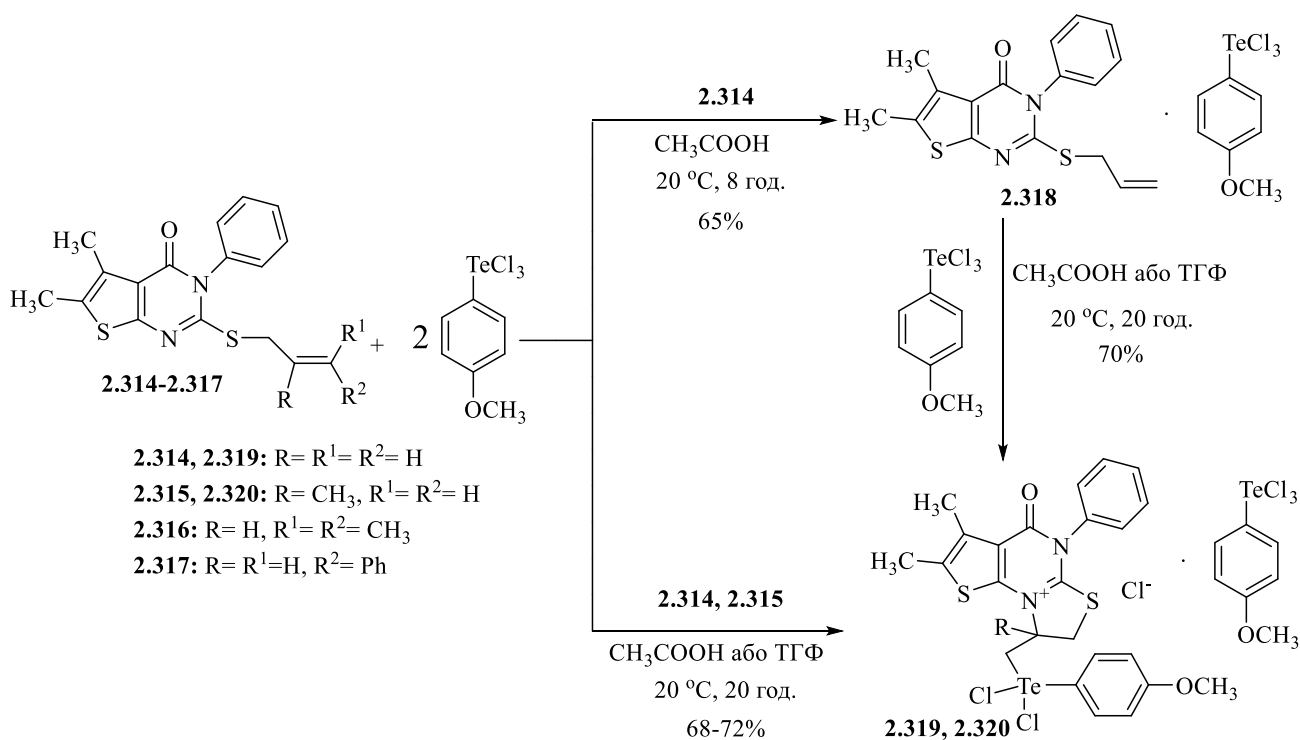


Встановлено, що при 8 годинному перемішуванні та кімнатній температурі в середовищі льодяної оцтової кислоти реакція алільного

тіоетеру **2.314** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проходить з утворенням молекулярного комплексу **2.318** у співвідношенні тіоетер-електрофіл 1:1 незалежно від співвідношення реагентів. Нагрівання реакційної суміші руйнує комплекс [367, 368].

Продукт циклізації **2.319** вдалось отримати з комплексу **2.318** при збільшенні часу перемішування реагентів до 20 годин та додаванні надлишку електрофільного агента. Тіазолотієнопіримідинові солі **2.319**, **2.320** вдалося отримати одностадійно в результаті збільшення часу проведення реакції арилтелуртрихлориду та тіоетерів тієнопіримідинону **2.314**, **2.315** до 20 годин в оцтовій кислоті чи нагріванні реагентів в ТГФ протягом 8 годин. Слід зазначити, що також утворюється молекулярний комплекс азолоанельованого трициклу з молекулою арилтелуртрихлориду незалежно від співвідношення реагентів. Натомість, інтернальні метилкротильний **2.316** чи цинамільний **2.317** тіоетери з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом не реагують, що, можливо, пояснюється стеричним фактором [367, 368].

Схема 2.87



Спектральні характеристики (Рис.2.88) тiazоліноанельованих солей тієнопіримідинонів **2.319**, **2.320** корелюють із спектральними характеристиками тiazолінохіназолонів.

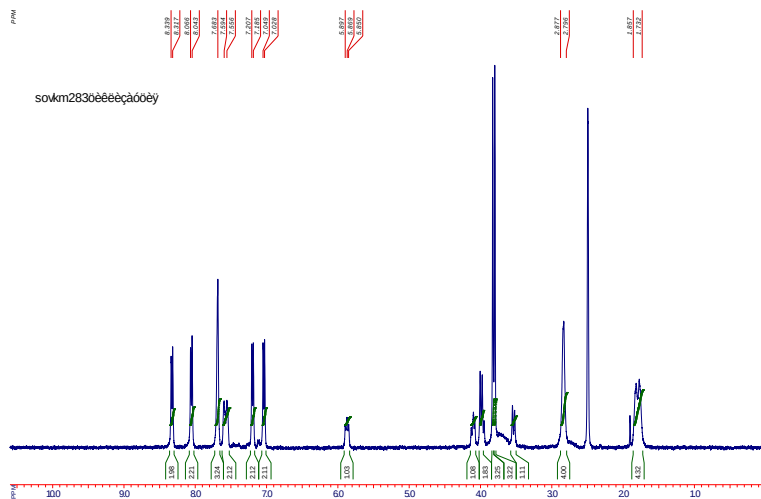


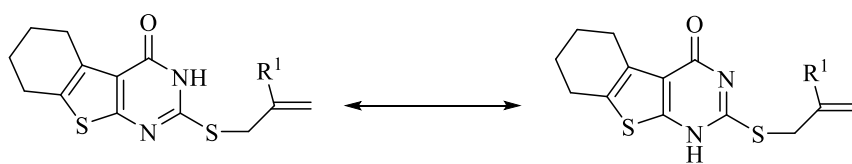
Рис. 2.88. Спектр ЯМР¹H хлориду 5-оксо-4-феніл-1-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометил[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинію **2.319**.

Отже, встановлена менша активність алкенільних тіоетерів тіофеноанельованих піримідинонів в реакціях з арилтелуртрихлоридами в порівнянні з аналогічними тіоетерами бензеноанельованих піримідинонів. Напрямок процесу електрофільної гетероциклізації не змінюється [361, 362, 367, 368].

При телуроіндукованій циклізації 2-алкенілтїо-1,3*H*-тієнопіримідинонів регіонапрямленість процесу гетероциклізації може змінюватися. В даному субстраті наявні два додаткових внутрішньомолекулярних нуклеофільних центри – атоми нітрогену в положенні 1 та 3 піримідинового кільця. Такі структурні фактори створюють передумови в реакціях з електрофільними реагентами для альтернативного анелювання тіазолінового циклу як лінійно, так і ангулярно.

Для визначення напрямку процесу електрофільної циклізації *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом як модельні об'єкти використано термінальні алільні та металільні тіоетери N(1,3)-незаміщених тієнопіримідинонів **2.321**, **2.322**, які перебувають у таутомерній рівновазі:

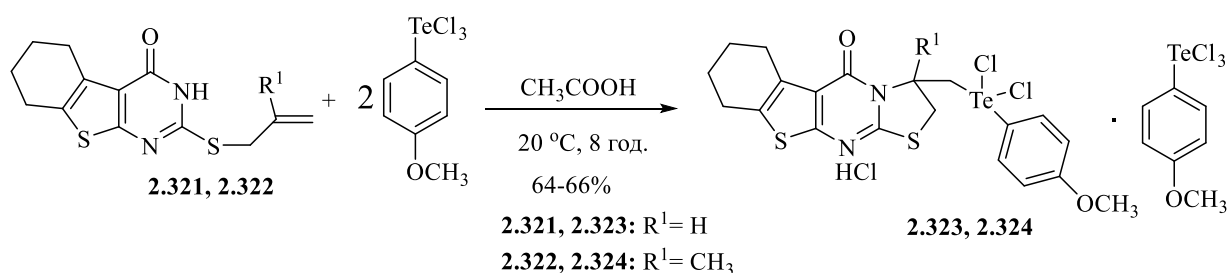
Схема 2.88



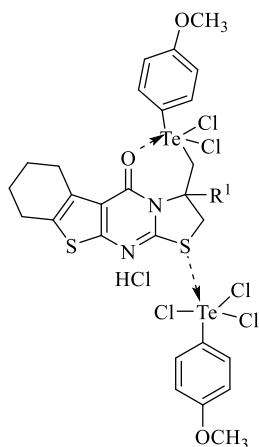
Арилтелуртрихлорид як електрофільний агент здатен утворювати π -комплекси з різними нуклеофільними центрами таких алкенільних тіоетерів тієнопіримідинону: ендоциклічними атомами нітрогену положення 1 і 3 піримідину, алкенільним замісником або екзоциклічним киснем, що впливає на регіохімію процесу гетероциклізації.

Взаємодію алкенільних тіоетерів **2.321**, **2.322** з арилтелуртрихлоридами проводили в оцтовій кислоті за кімнатної температури. Встановлено, що в результаті 8-годинного перемішування реагентів у вказаних умовах утворюються тіазолінотієнопіримідин **2.323**, **2.324** з лінійно анельованим тіазоліновим циклом у вигляді молекулярних комплексів незалежно від співвідношення реагентів [361, 362].

Схема 2.89



Утворення продукту лінійної будови може бути пояснене внутрішньомолекулярним координуванням атома Оксигену на атом Телуру [361, 362].



В спектрі ЯМР¹H (Рис. 2.89) **2.323** наявні дублети екзо- і ендациклічних метиленових протонів, дублети протонів *n*-феніленового кільця, синглет протонів метокси-групи. Про утворення молекулярного комплексу свідчить наявність двох пар сигналів ароматичних протонів та інтегральна інтенсивність сигналу метокси-групи.

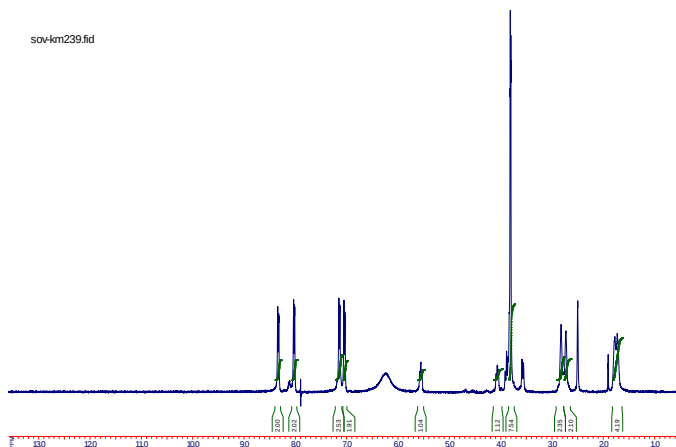


Рис 2.89. Спектр ЯМР¹H 3-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометил-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинону **2.323**.

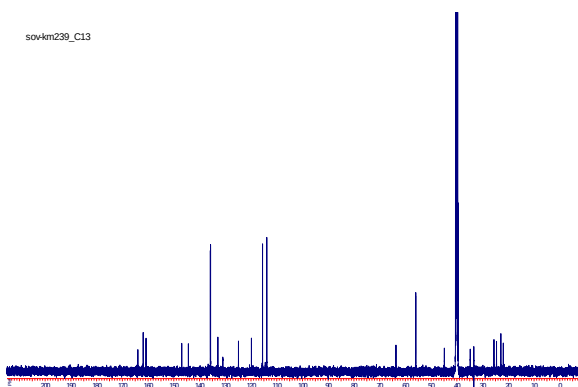


Рис 2.90. Спектр ЯМР ¹³C 3-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометил-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинону **2.323**.

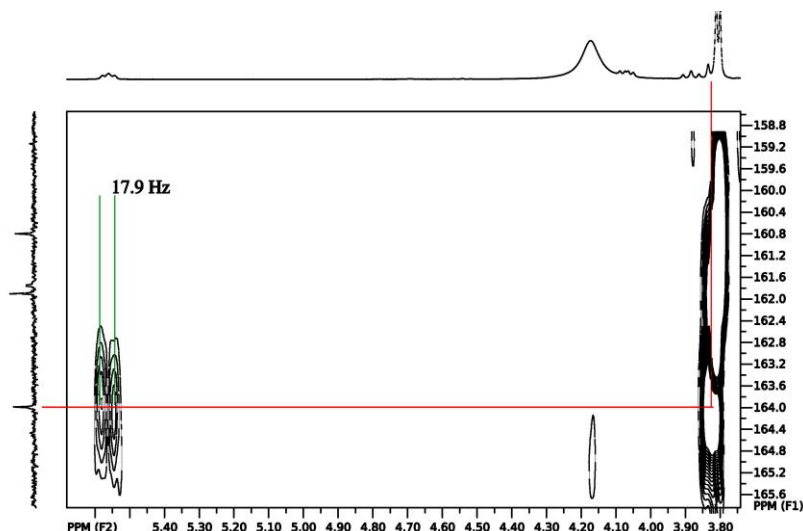
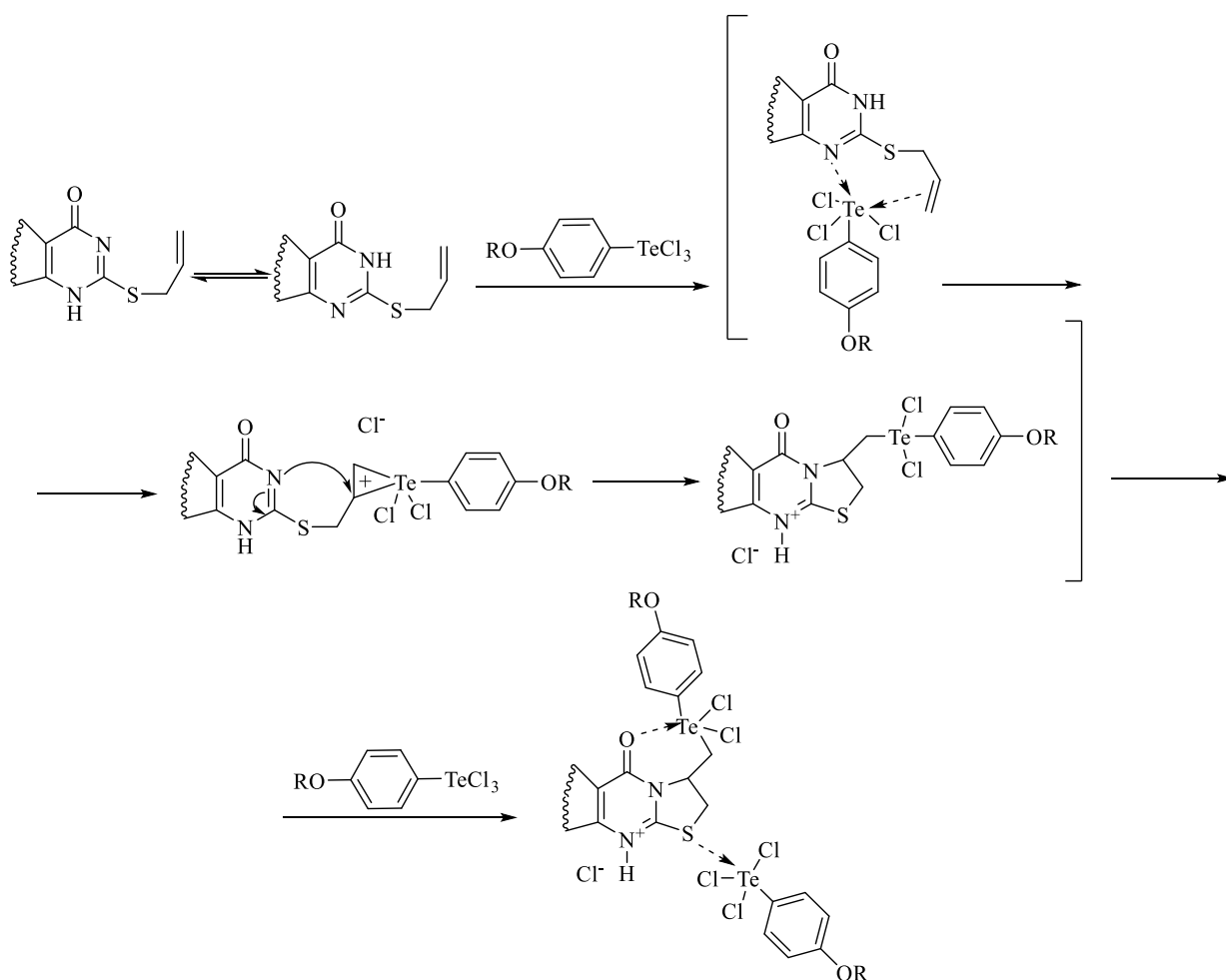


Рис. 2.92. Далека ССВ на амідному атомі карбону експерименті НМВС
сполуки **2.323**.

В ІЧ-спектрі інтенсивна смуга поглинання карбонільної групи при 1707cm^{-1} характерна для лінійноанельованої структури.

Імовірний механізм реакції можна представити запропонованою схемою (схема 2.90). Спочатку проходить атака молекули *n*-метоксифенілтелуртрихлорида на атом Нітрогену в положенні 1 піримідинового циклу та подвійний зв'язок алкенільного замісника з утворенням π -комплексу, який переходить в катіон телуронію. Пара електронів амідного атома нітрогену положення 3 піримідину атакує С(2)-карбон телуронієвого катіона із лінійним замиканням тіазолінового циклу. Можливо, участь саме амідного нітрогену у процесі гетероциклізації пояснюється утворенням внутрішньомолекулярної координації атома оксигену з атомом телуру в підтвердженій лінійній структурі. Така координація неможлива для альтернативної ангулярної структури. Друга молекула *n*-метоксифенілтелуртрихлориду координується з ендочиклічним атомом сульфуру тіазолінового кільця [369].

Схема 2.90



Отже, виявлена та доведена регіоселективна телуроциклізація 2-S-алкенільних N(1,3)-незаміщених тієнопіримідинів з утворенням комплексу лінійного тіазолотієнопіримідину з арилтелуртрихлоридом.

2.3.2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних 1,3H-піримідинонів *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом [352, 354-356]

Знайдений напрямок телуроіндукованої циклізації алкенільних тіоетерів 1,3H-тієнопіримідинонів підтверджений і на моноциклічних S-алкенільних N(1,3)-незаміщених піримідинонах.

Встановлено, що S-алкенільні тіоурацили **2.325**, **2.326** в середовищі оцтової кислоти циклізуються *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом за участю нуклеофільного центру — атома N(3) піримідину, що підтверджує знайдений напрямок реакції. Спектральні дані ЯМР спектроскопії гідрохлоридів

тіазолопіримідинів **2.327**, **2.328** (Рис. 2.93) корелюють із спектральними даними лінійних тіазолінотієнопіримідинів [352].

Схема 2.91

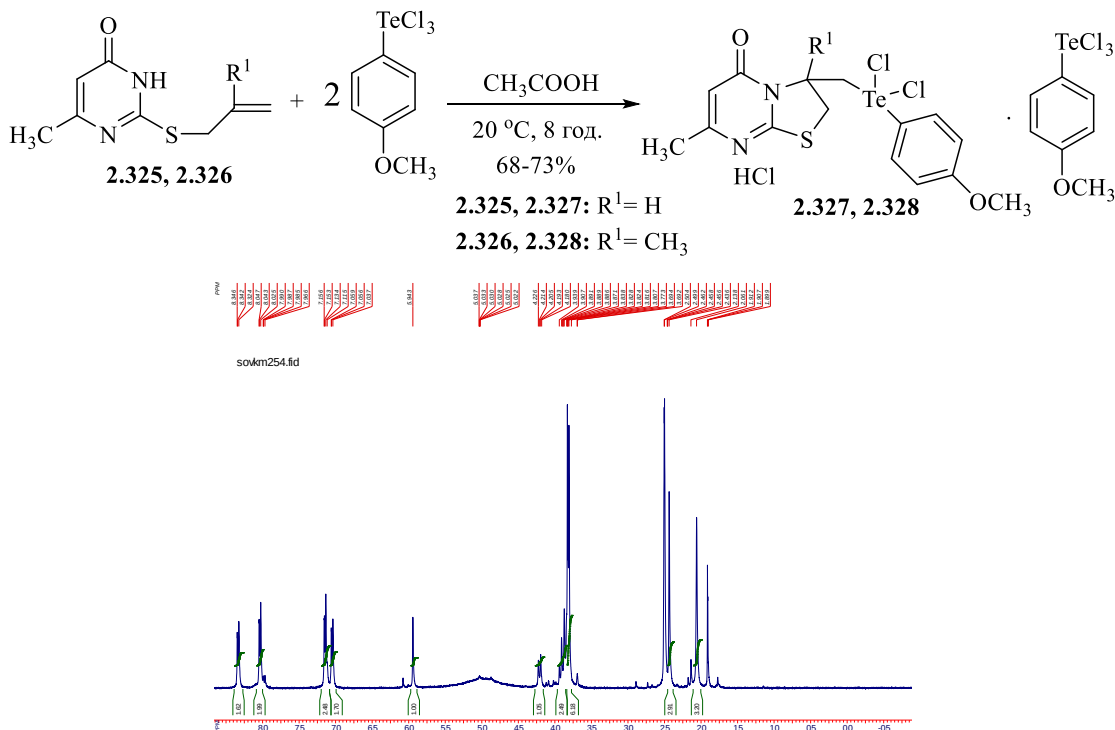
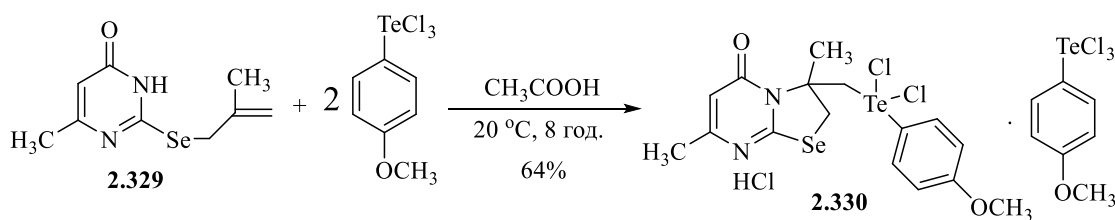


Рис.2.93. Спектр ЯМР¹H 7-метил-3-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометил[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **2.327**.

Для визначення впливу природи екзоциклічного халькогену в положенні 2 піримідину на регіонаправленість арилтелуроциклізації в реакцію з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом введено металільний селеноестер 6-метилпіримідин-4-ону **2.329**. Реакцію проводили в середовищі оцтової кислоти [352].

Встановлено, що напрямок телуроциклізації не змінюється, а відбувається анелювання селеназольного циклу до піримідину за участю атома нітрогену положення 3 піримідину з утворенням молекулярного комплексу **2.330**. Інтенсивна смуга поглинання карбонільної групи при 1705 см^{-1} в ІЧ-спектрі сполуки **2.330** корелює з аналогічними смугами поглинання $\text{C}=\text{O}$ групи в тіазолінотієнопіримідинонах та тіазолінопіримідинонах [352].

Схема 2.92



Отже, моноциклічні NH-піримідинони циклізуються із залученням атома Нітрогену в положенні 3 піримідинону. Показано, що знайдений напрямок циклізації може бути використаний і на селенових аналогах, а це відкриває простий шлях до синтезу поліядерних селеновмісних гетероциклів з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Природа халькогену в положенні 2 піримідинону не впливає на напрямок телуроциклізації [352].

2.3.2.4. Електрофільна гетероциклізація 2-S-пропаргільних похідних піримідин-4-ону та тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом [354]

Використання алкінільних тіоетерів піримідинонів відкриває додаткові синтетичні можливості. Для дослідження регіо- та стереоселективності процесу електрофільної гетероциклізації арилтелуртрихлоридами як об'єкт використано пропаргільний тіоетер піримідин-4-ону **2.331**, одержаного з 2-тіоксопіримідинону та пропаргил броміду в присутності етаноліату натрію.

Встановлено, що циклізація пропаргільного тіоетеру **2.331** *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом в льодяній оцтовій кислоті відбувається за участю нітрогена положення 3 піримідину, як і для алільного аналога. Слід відзначити, що процес циклізації є стереоселективний з утворенням тільки одного конфігураційного ізомеру, а саме *Z*-ізомеру. В ЯМР¹H-спектрі (рис. 2.94) величина хімічного зсуву сигналу екзоциклічного метінового протону підтверджує утворення *Z*-ізомеру, що добре корелює з величиною хімічного зсуву метінового протону продукту галогенування пропаргільного тіоетеру піразолопіримідинону, якому приписана *Z*-конфігурація [281].

Схема 2.93

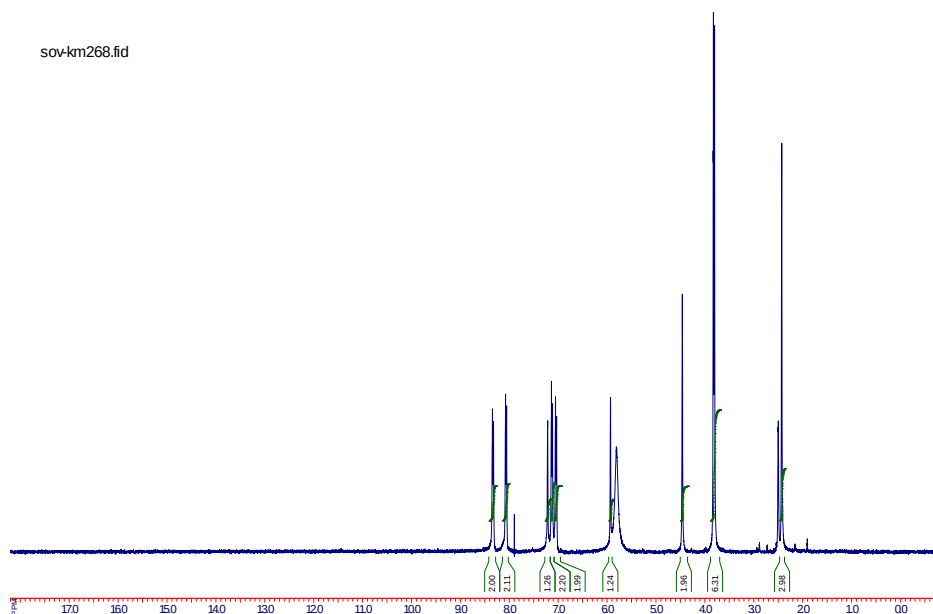
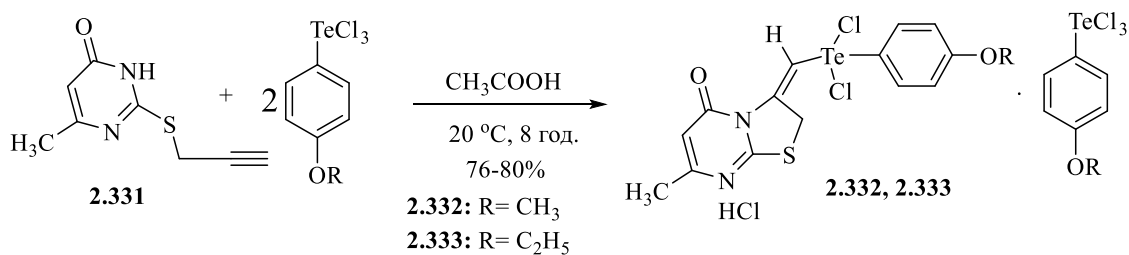


Рис 2.94. Спектр ЯМР¹H 7-метил-3-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометиліден[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **2.332**.

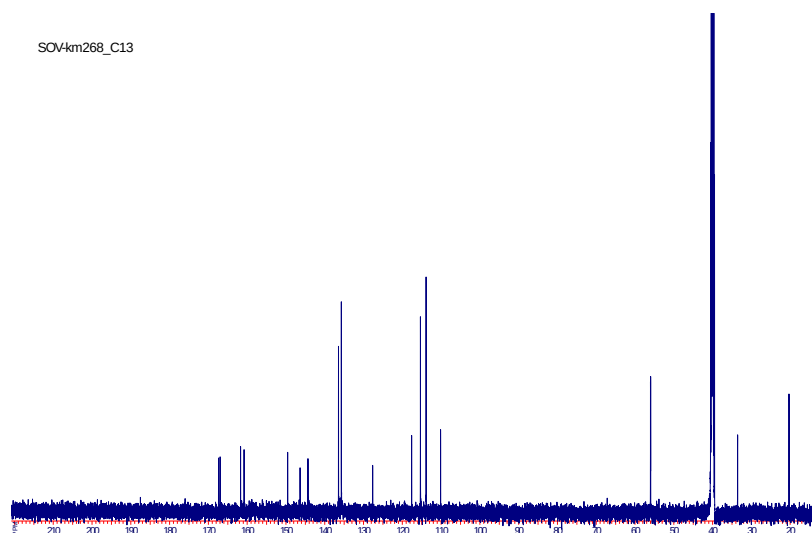
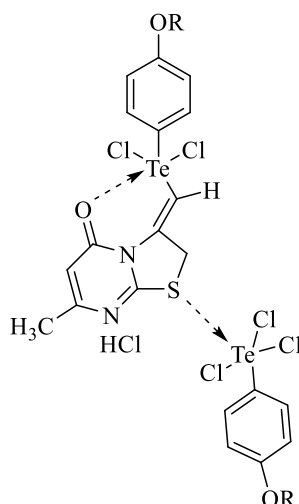


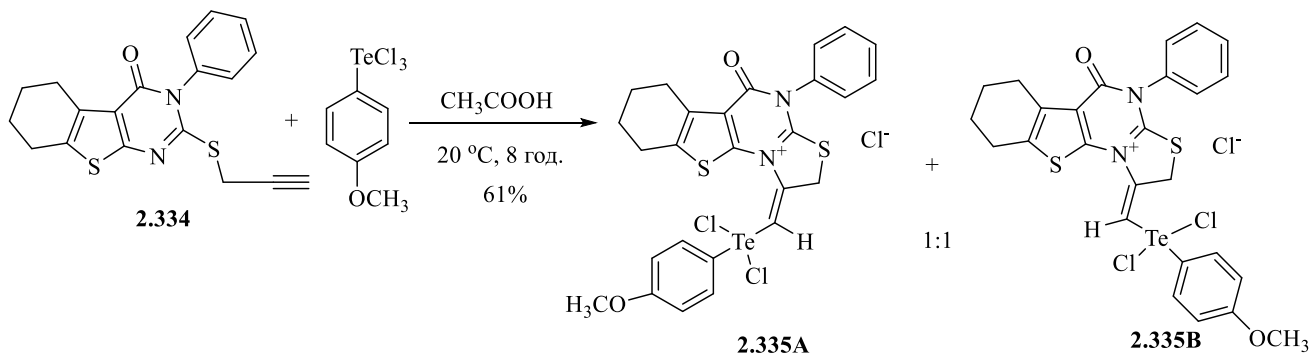
Рис 2.95. ЯМР ¹³C-спектр 7-метил-3-дихлоро(4-метоксифеніл)телурометиліден[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **2.332**.

Формування саме *Z*-ізомера пояснюється утворенням внутрішньомолекулярного комплексу за рахунок координації атома оксигену на атом телуру гетероциклічного фрагменту. Друга молекула 4-метоксифенілтелуртрихлориду координується по ендочиклічному атому сульфуру, що спостерігалось і для продуктів телуроциклізації алкенільних аналогів [354].



В той же час, при телуроіндукованій циклізації *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом 2-*S*-пропаргільного тієнопіримідинону **2.334**, встановлено, що процес є регіоселективний, але нестереоселективний. В результаті гетероциклізації утворюються два конфігураційні стереоізомери у співвідношенні 1:1. Очевидно, напрямок циклізації визначає стереоселективність процесу [354].

Схема 2.94



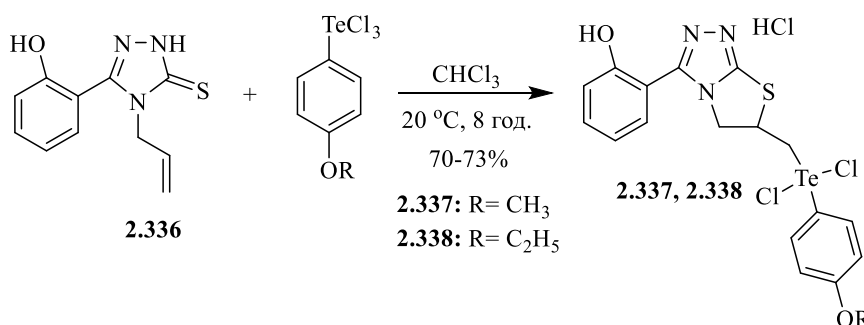
Отже, стереоселективність арилтелуроохлорювання 2-пропаргілтіопіримідин-4-онів залежить від структури тіоетерів та регіохімії гетероциклізації [354].

2.3.3. Електрофільна гетероциклізація 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами [370, 371]

У попередніх дослідженнях процесу електрофільної телуроіндукованої гетероциклізації використовувалися електронодефіцитні діазини. Для визначення впливу електронної густини базового гетероциклу на регіохімію процесу електрофільної гетероциклізації арилтелуртригалогенідами в якості об'єкту обрано 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіон **2.336**.

При проведенні арилтелурогалогенування N-алільного триазолу **2.336** в оцтовій кислоті реакційна суміш осмолювалася і виділити з неї індивідуальні речовини не вдалося. Проведення реакції в хлороформі дало змогу виділити з реакційної суміші індивідуальні речовини – телуровмісні тіазолінотриазольні системи **2.337**, **2.338**, що підтверджує запропонований напрямок гетероциклізації [370, 371].

Схема 2.95



Таким чином, знайдений метод телуроіндукованої електрофільної циклізації алкенільних та алкінільних похідних азинів арилтелуртрихлоридами можна використати і для інших гетероциклічних систем, незалежно від електронної густини базового гетероциклу.

Отже, *n*-алкоксифенілтелуротригалогеніди виявилися ефективними електрофільними реагентами для лінійного чи ангулярного анелювання халькогеназолінового циклу до остова діазину.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІАДЕРНИХ АЗИНІВ

3.1. Біологічна активність синтезованих трициклічних гетероциклів на основі піразолопіримідину

На кафедрі мікробіології з курсом інфекційних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено дослідження впливу галогено- та селеновмісних поліадерних гетероциклів ряду піразолопіримідину на такі бактеріальні культури, як клінічні штами-збудники внутрішньолікарняних інфекцій і коменсальні мікроорганізми слизових оболонок кишківника людини.

Для первинного біоскринінгового дослідження синтезованих речовин використано еталонні тест-культури грампозитивних та грамнегативних бактерій, які відносяться до клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань з різними морфологічними властивостями. У якості набору стандартних тест-культур використано *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia paracoli*, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Enterobacter faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Визначення антимікробної дії йодо- та селеновмісних гетероциклів проводили у рідких поживних середовищах за методом 2-кратних серійних розведень. Середнє мікробне навантаження до музейних штамів становило 96 КУО/мл. Визначали мінімальні інгібуючу, бактерицидну, фунгіцидну концентрації (МІК, МБцК, МФцК). Як контроль протимікробної дії йодо- та селеновмісних гетероциклічних сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанції протибактеріальних препаратів, які перевіряли на середовищі Мюллера-Хілтона диско-дифузійним методом за Кірбі-Бауер з використанням дисків у автоматичному режимі їх нанесення (диски фірм BioRad та OXOID). В залежності від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками штами відносили до

чутливих, помірно стійких або стійких (резистентних). Для визначення активності антибіотиків використовували критерії виробника дисків і стандарти EUCAST (2009).

Чашки з культурами та внесеними дисками інкубувалися в термостаті при температурі $36 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 18 ± 2 годин. Аналіз росту мікроорганізмів на чашках з середовищем проведено на темному фоні з дна чашки, що освітлюється відбитим світлом. Краї зони затримки росту вимірювали з точок, де неозброєним оком видно повну відсутність росту.

Додатково проведено контроль стерильності поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

У ході первинного скринінгового дослідження протимікробної активності синтезованих трициклічних систем відносно референтних штамів грам позитивних і грамнегативних бактерій, результати якої наведені у табл. 2.7, встановлено, що серед досліджених речовин найбільш активними виявились сполуки **2.114**, **2.118**.

Таблиця 3.1. Результати первинного скринінгового дослідження протимікробної активності синтезованих трициклічних систем

№	Речовини	Культури							
		<i>Staphylococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia paracoli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter faecalis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Candida albicans</i>
1.	Суміш 2.217A та 2.217B	++	+	-	-	-	-	-	++
2.	2.214B	++	-	+	-	-	-	-	++
3.	2.214A	++	+	+	+	+	+	-	+++
4.	2.118	+++	+++	+	+++	++	+	-	++++
5.	2.114	++	++	+	++	++	+	-	++++
6.	2.52	+	+	+	+	+	+	-	++

7.	2.126	+	+	+	++	+	-	+	++
----	--------------	---	---	---	----	---	---	---	----

Діаметр зони затримки росту: +++++ більше 25 мм; +++ до 20 мм; ++ до 15 мм; + до 10 мм; - не чутливі

Вони виявили помірну протимікробну активність до усіх референтних тест-штамів (крім капсульної групи – *Klebsiella oxytoca*) у МІК в межах 8–32 мкг/мл, були активнішими за антибіотичні препарати порівняння.

Високоактивною сполука **2.118** виявилась до тест-штаму грампозитивних мікроорганізмів – *S. aureus* ATCC 25923. Щодо тест-штамів грамнегативних бактерій, активнішою за контрольні препарати відносно штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 також була сполука **2.118**, яка співвідносилась за антимікробною активністю з контролем відносно тест-штаму *E. coli* ATCC 25922.

Середню бактерицидну дію виявила сполука **2.114**, як до грамнегативних, так і до грампозитивних бактерій.

За результатами первинного мікробіологічного скринінгу 7 синтезованих речовин встановлено, що серед них за протимікробною активністю безперечними лідерами виявилися сполуки **2.114**, **2.118**. Вони були активнішими за інші препарати цієї дослідної групи та препарати порівняння (антибіотики цефалоспоринового ряду, найбільш рекомендованих на практиці).

Відносно всіх референтних тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів необхідно зазначити, що речовини **2.214A**, **2.214B** та суміш **2.217A** і **2.217B** не виявили чіткої бактерицидної та бактеріостатичної дії. Помірна бактерицидна активність відмічалася лише до грам позитивних бактерій *S. aureus* ATCC 25923 та грампозитивних грибів *C. albicans* ATCC 885-653.

Речовини **2.52** та **2.126** також не виявляли високої бактерицидної та фунгіцидної дії до тестованих об'єктів.

Найчутливішими до всіх сполук виявилися дріжджеподібні грибки роду кандіда (*C. albicans*) .

Отже, первинний мікробіологічний скринінг новосинтезованих речовин дозволив виявити сполуки-лідери з високим рівнем антибактеріальної та антикандидозної активності. Речовини, **2.214A**, **2.214B** та суміш **2.217A** і **2.217B** виявляли більш високу активність відносно грамнегативних бактерій, порівняно з грампозитивними. Можливо це пов'язано із різним вмістом компонентів клітинної стінки (пептидогліканів). Всі речовини, які були взяті в експеримент, виявилися не активними до клебсієл. Цей феномен імовірно пояснюється наявністю у останніх капсули, яка складається із товстого шару екзополісахаридів. Проведені дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення властивостей гетероциклічних сполук для створення на їх основі нових антимікробних та антифунгіцидних засобів.

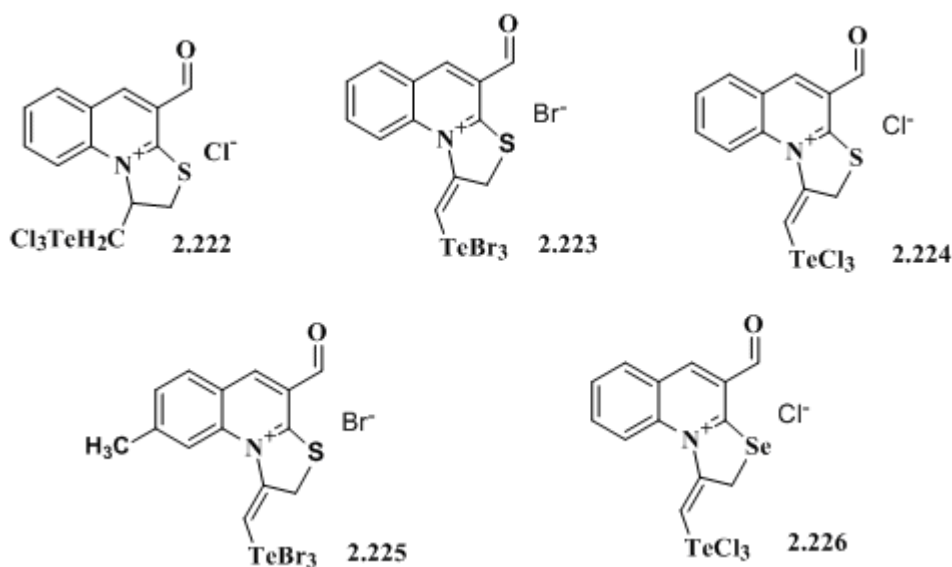
3.2. Біологічні властивості телуровмісних

тіазоло(селеназоло)хіноліній галогенідів 2.222-2.226 [333-335]

У боротьбі з внутрішньолікарняними інфекціями одним із важливих напрямків є переривання ланцюгу передачі інфекції. Для цього необхідно проводити дезінфекцію та стерилізацію медичних інструментів і поверхонь. Спалахи нозокоміальних інфекцій є наслідками недостатньої антисептичної обробки чи дезінфекції інструментів і поверхонь.

Представники родини *Enterobacteriaceae* займають важливе місце серед збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Для цих представників характерна тенденція до зростання резистентності до антибіотиків, дезінфікуючих та антисептичних засобів. Тому актуальною проблемою є розробка нових речовин із антимікробною активністю до збудників інфекційних захворювань. Як виявилось, вираженою бактерицидною дією володіють телуровмісні похідні хіноліну.

З попередніх даних слідує, що халькогеновмісні солі ряду піразолопіримідинів проявляють бактерицидний та бактериостатичний ефект на грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми, включаючи збудники нозокоміальних інфекцій, але виявляють помірну бактериостатичну та бактерицидну дію на бактерії родини *Enterobacteriaceae* [333]. Ми дослідили бактерицидну дію солей 1-тригалогенотелурометил-(тригалогенотелурометиліден)-4-форміл-[1,3]тіазоло(селеназоло)-[3,2-*a*]хінолінію **2.222-2.226**, які відрізняються від досліджуваних солей піразолопіримідинотіаселеназинію **2.214** та **2.217** типом базового гетероциклу для циклізації та халькогеном елетрофільного агента [333-335].



Для визначення бактерицидної та бактериостатичної дії телуровмісних солей хінолінію **2.222-2.226** по відношенню до представників родини бактерій *Enterobacteriaceae*, досліджували бактериостатичну та бактерицидну активність даних солей по відношенню до антибіотикорезистентних штамів *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enteritidis*, які виділені з хворих та з повітря стаціонарних відділень лікарні, і колекційного тест-штаму *Esherichia coli* ATCC 25922. Визначення проводили за допомогою диско-дифузійного методу. Стерильні диски (діаметр 5 мм) виготовляли із фільтрувального паперу, просочували зразками речовин безпосередньо перед їхнім внесенням на посів бактеріальної культури у чашку Петрі з подальшим

культивуванням у термостаті при температурі 37°C протягом 24 год. Для посіву використовували 5-6-годинні бульйонні культури мікроорганізмів чи 16-24-годинні агарові культури мікроорганізмів, які доводили до стандарту мутності 0,5 за Мак-Фарландом. Вимірювали зони затримки росту мікроорганізмів навколо дисків, в тому числі діаметр самих дисків. За результатами досліджень спостерігалася найбільш виражена бактерицидна дія по відношенню до *Salmonella enteritidis* [333, 334].

У табл. 3.2. наведено статистично оброблені дані про зони затримки росту мікроорганізмів навколо дисків із речовинами **2.222-2.226**.

Таблиця 3.2. Розміри зон затримки росту мікроорганізмів, мм [333,334].

Вид мікроорганізмів	Досліджувана речовина				
	2.222	2.223	2.224	2.225	2.226
<i>Esherichia coli</i>	8,8±1,78	17,4±3,20	15,4±2,30	15,4±2,03	15,8±1,92
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	20,6±2,31	21,8±2,58	21,2±2,38	22,6±2,07	21,8±2,38
<i>Klebsiella pneumonia</i>	18,4±2,70	18±3,08	16,2±2,58	16,4±2,61	13,4±2,07
<i>Salmonella enteritidis</i>	18,6±2,07	21,4±2,41	23,2±2,38	22,6±1,68	23±1,87

Отже, результати досліджень розширили асортимент антимікробних препаратів, що проявляють високу активність по відношенню до клінічних ізолятів *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, і до колекційного тест-штаму *Esherichia coli* ATCC 25922 [333, 334].

Дане мікробіологічне дослідження запатентоване [333, 334] і винахід може бути застосований при створенні нових протимікробних препаратів, як дезінфектанти та антисептики для ефективної обробки поверхонь та

медичних інструментів, а це дозволить перервати ланцюг передачі внутрішньолікарняних інфекцій.

3.3. Біологічні властивості телуровмісних тіазолотієнопіримідиній галогенідів 2.243, 2.245 та комплексів 2.247-2.250 [336-338]

В продовження визначення біологічної активності телуровмісних гетероциклів проведено мікробіологічні дослідження телуроциклізованих похідних тієнопіримідинів **2.243, 2.245** та комплексів субстрат-тетрагалогенід телуру **2.247-2.250**.

Для дослідження впливу сполук **2.243, 2.245, 2.247-2.250** на проникність мембрани були обрані з бази кафедри мікробіології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» наступні культури бактерій: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinomicetes israelie*, *Salmonella derbie*, *Bacillus subtilis* 6633, *Enterobacter faecalies* та грибки *Candida albicans*. Як і в попередніх дослідженнях дію антимікробних речовин визначали дифузійним методом за зонами затримки росту мікроорганізмів та грибків. Висіювання проводили на середовище МПА. Вирощування проводили в термостаті при температурі 37°C протягом 48 годин, а потім вимірювали діаметри зон затримки росту бактерій. Визначення активності визначали за діаметрами зон затримки росту бактерій та грибків розчинів сполук **2.243, 2.245, 2.247-2.250** з концентрацією 1 мг/мл. Саме така концентрація, в разі високої активності, дозволяє розглядати досліджувані сполуки як активні складові антибактеріальних засобів [336]. Результати по біоактивності синтезованих сполук приведено в табл.3.3.

Таблиця 3.3. Біологічна активність синтезованих сполук **2.243**, **2.245**, **2.247-2.250**. [336].

№	2.243	2.245	2.247	2.248	2.249	2.250
<i>Staphylococcus lentus</i>	CP	CP	++	CP	+	CP
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CP	CP	++	CP	CP	CP
<i>Enterobacter faecalies</i>	+	+	++	CP	++	CP
<i>Staphylococcus aureus</i>	CP	CP	+	CP	CP	CP
<i>Escherichia coli</i>	+++	++	+++	+	+++	++
<i>Candida albicans</i>	+	+	+++	+	++	+
<i>Salmonella derbie</i>	CP	CP	+	+	+	CP
<i>Actinomicetes israelie</i>	+	CP	++	++	++	+
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	+++	+++	+++	++	+++	++

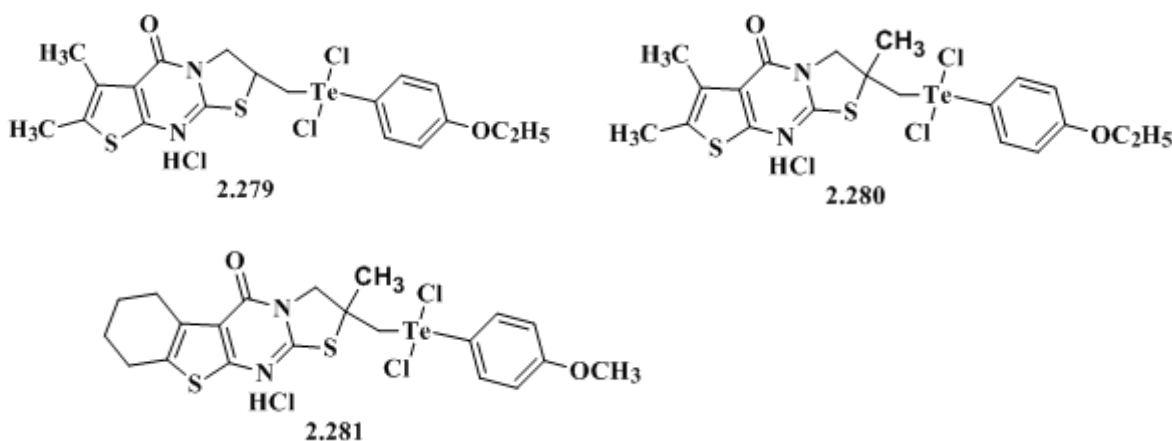
Примітка. CP – суцільний ріст мікроорганізмів; + – слабка протимікробна активність (1-5 мм зони затримки росту); ++ – помірна протимікробна активність (6-15 мм зони затримки росту); +++ – сильна протимікробна активність (16-25 мм зони затримки росту); ++++ – дуже сильна протимікробна активність (більше 25 мм зони затримки росту).

З даних таблиці видно, що сполукою-лідером є телуровмісний комплекс **2.247**, який перспективний для використання в якості антибактеріального засобу.

3.4. Дослідження протигрибкової активності арилтелуrowмісних тіазолінотієнопіримідинонів 2.279-2.281

Телуrowмісні гетероцикли чи комплекси тієнопіримідинового ряду виявили антимікробну активність, хоча протигрибкова активність є доволі помірною. Цікаво було визначити вплив арильного замісника, зв'язаного з телуrowм, на прояв телуrowмісних тіазолотієнопіримідинів протигрибкової активності.

Дослідження протигрибкової активності проводили на зразках **2.279-2.281** на грибки сімейства *Aspergillus* і *Penicillium*.



Ріст грибків контролювали при різних концентраціях досліджуваних зразків протягом різного часу інкубації (15 хв, 180 хв і 300 хв). Телуrowмісні солі розчиняли в органічних розчинниках (ДМСО та ТГФ). Оптична щільність грибової суспензії становила 0,5 McFarland у всіх експериментах. Контролем являлися культури грибків в середовищі органічних розчинників (ДМСО, ТГФ).

Встановлено, що телуrowмісні гетероцикли тієнопіримідинового ряду **2.279-2.281** проявляють антигрибкову активність на грибки сімейства *Aspergillus* і *Penicillium*. Первинний біоскрінінг дозволяє прослідкувати залежність «структура-активність». Як видно з даних таблиці (табл.3.4), введення метильного замісника в тіазоліновий цикл сполуки **2.280** приводить до зменшення протигрибкової активності, натомість, аелювання

циклогексанового циклу до тіофенового гетероциклу приводить до того, що сполука **2.281** проявляє протигрибкову активність і до грибка *Aspergillus*, а також до грибка *Penicillium*.

Таблиця 3.4. Протигрибкова активність сполук **2.279-2.281**

№	Досліджувана сполука	<i>Aspergillus</i>			<i>Penicillium</i>			Концентрація, мг/мл
		Час інкубації, хв			Час інкубації, хв			
		15	180	300	15	180	300	
1	2.279	---	---	---	+	+	+	1,92
		---	---	---	+	+	+	3,84
		--	--	--	+	+	+	5,78
2	2.280	---	---	---	--	---	---	3,12
		---	---	---	--	--	---	6,24
		-	-	-	-	+	+	9,36
3	2.281	+	+	+	+	+	+	5,44
		+	+	+	+	+	+	10,88
		+	+	+	+	+	+	16,32

--- - не інгібує; -- - затримка росту; - + відсутній ріст

3.5. Дослідження протималярійної активності телуровмісних тіазолінопіримідинонів [372]

Малярія — це гостра фебрилярна хвороба, яка викликана найпростішими з роду *Plasmodium*, яка передається людям при укусах інфікованих комарів-переносників роду *Anopheles*. З п'яти видів паразитів, які викликають малярію у людей найбільш смертоносним є *Plasmodium falciparum*. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала, що

малярія є одним з ендемічних тропічних захворювань, особливо в Латинській Америці. Азії та Африці.

Малярія щороку викликає мільйони жертв у всьому світі. У Бразилії з 2017 року кількість випадків малярії значно збільшилася і це привертає увагу органів влади щодо контролю цього захворювання. Серед розглянутих препаратів для розробки нових хіміотерапевтичних препаратів проти малярії, протеолітичні ферменти є дуже привабливими завдяки їх критичній ролі в життєвому циклі паразитів малярії [373]. Під час еритроцитарної стадії інфекції плазмодієві протеази обробляють гемоглобін господаря, а також сприяють інвазії паразитів та виходу з них еритроцитів. Таким чином, інгібітори протеази є перспективними терапевтичними засобами для лікування малярії. Органотелурани - це клас селективних та потужних інгібіторів цистеїнової протеази, як показано раніше для катепсинів [374] та каспаз [375]. У рамках програми дослідження біологічної активності органотелуранів було оцінено дію набору споріднених органотелуранів у малярійній моделі [376]. Тут ми оцінювали групу гетероциклічних органотелуранів проти штаму 3D7 *Plasmodium falciparum in vitro*, інгібування рекомбінантного фальципаїну-2 та внутрішньоклітинної протеолітичної активності ізольованих паразитів та вплив на виділені еритроцити та клітини HUVEC як підхід до вивчення токсичності сполук. Всі сполуки змогли зменшити паразитемію через 72 години, супроводжуючись значним гальмуванням внутрішньоклітинного протеолізу (значення IC_{50} до 10 μM). Ці сполуки не призводили до значної цитотоксичності або гемолізу в концентраціях, близьких до EC_{50} або IC_{50} . Група аналізованих сполук також була здатна інгібувати *Falcipain II* зі значеннями K_i приблизно 1 μM . Незважаючи на певні побоювання щодо використання сполук телуру в якості хіміотерапевтичних препаратів, деякі сполуки виявили незначні гострі токсичності. Таким чином, наші результати демонструють важливість

органічних частин органотелуранів для модуляції їх діяльності. У сукупності наші результати свідчать про те, що ці сполуки мають потенціал для подальшого вдосконалення та посилення потенціалу протималярійних препаратів на основі телуру [372]. В таблиці 3.5. наведені дані для телуровмісних сполук тіазолінотієнопіримідинового **2.277-2.280, 2.283, 2.284, 2.287, 2.289** та тіазолінохіназолінового **2.234, 2.235, 2.272, 2.310** ряду як протималярійних маркерів [372].

In vitro протималярійна активність. Культури *P.falciparum* 3D7 і W2 синхронізували на кільцевій стадії (0,5% паразитії) і піддавали впливу сполук протягом 72 год. Клітини фіксували 2% р-ну формальдегіду в PBS (v/v) протягом 24 год при кімнатній температурі. Для визначення паразитії додавали розчин з 5 нМ YOYO-1 (молекулярні зонди) і 0,1% тритон X-100 в PBS (v/v) перед отриманням даних в проточному цитометрі FACS Calibur (BD Biosciences, Franklin Lakes, New Jersey , США). Кількість флуоресцентних подій в 10000 клітин являє собою відсоток паразитування. Значення EC₅₀ отримували, використовуючи аналіз нелінійної кривої доза-відповідь з допомогою програмного забезпечення Graph Pad Prism v.5.0 (San Diego, CA, USA).

Індекс селективності Celular (SI_C), що відповідає співвідношенню між цитотоксичністю і антиплазмодіальній активності та індекс гемолітичної селективності (SI_H), що відповідає співвідношенню між гемолітичною активністю і антиплазмолітичною активністю, розраховували для тестових зразків за наступною формулою [189]:

$$SI_C: CC_{50}/EC_{50}$$

$$SI_H: HC_{50}/EC_{50}$$

Таблиця 3.5. Протималярійна активність телуровмісних сполук тіазолінотієнопіримідинового **2.277-2.280, 2.283, 2.284, 2.287, 2.289** та тіазолінохіназолінового **2.234, 2.235, 2.272, 2.310** ряду [372].

№	Сполука	IC ₅₀ (μM)	HC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
1	2.234	3.28	>25.0	>25.0
2	2.235	1.21	<0.19	2.58
3	2.277	4.88	>3.0	25
4	2.278	0.92	>3.0	25
5	2.279	2.01	>3.0	25
6	2.280	0.80	>3.0	25
7	2.283	0.75	1.94	25
8	2.284	1.02	>3.0	25
9	2.289	2.50	1.28	25
10	2.310	0.46	<0.19	0.55
11	2.272	1.11	3.20	2.06
12	2.287	1.73	1.80	4.40

Отже, дослідження антималярійної активності телуровмісних сполук тіазолінотієнопіримідинового та тіазолінохіназолінового ряду показали їх високу активність до збудника тропічної малярії *Plasmodium falciparum* і є перспективними як протималярійні засоби.

Таким чином, експериментальні біологічні дослідження вказали на важливість цілеспрямованого синтезу поліядерних азинів методом електрофільної гетероциклізації з метою одержання біоперспективних гетероциклічних сполук, що володіють протимікробними, протигрибковими та протималярійними властивостями.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР вимірювали на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц, а для ^{13}C – 100 МГц. Експерименти по гомоядерному ЯЕО здійснювались методом різнісної спектроскопії ЯМР. При цьому час насичення сигналу, що подався складає 4с. Спектри COSY-90 вимірювались в спектральному діапазоні 6КГц, кількість інкрементів - 128. Релаксаційний проміжок – 1с. Розмір матриці даних 2048x2048. Аподизація здійснювалась з допомогою функції колокола. Величини хімічних зсувів сигналів ^{13}C одержані виходячи з спектру з повною розв'язкою CCB з протонами, а величини KCCB знайдені з спектру з переривчатим декаплінгом, включеним під час релаксаційного проміжку, рівного 3с. Час збору даних 2с. Час реєстрування спектру високої роздільної здатності складає 12 год. Рентгеноструктурне дослідження монокристалів проведено при кімнатній температурі на дифрактометрі Bruker Smart ApexII (MoK α -випромінювання). ІЧ-спектри записували на приладі UR-20 в таблетках KBr чи на приладі Shimadzu IRPrestige-21 FTIR у вигляді порошку. Хроматомас-спектрометричне дослідження проводилося на приладі Agilent 1100 LCMSD SL. Елементний аналіз проводили за допомогою приладу Elementar Vario MICRO cube analyser. Температури топлення визначалися на приладі Stuart SMP30.

4.1. Синтез 4-оксо(іміно)піразоло[3,4-*d*]піримідин тіонів

4.1.1. Синтез заміщених тіосечовин 2.4-2.9.

До розчину 0.018 моль піразолу **2.1-2.3**, розчиненого в 10 мл етанолу додають 0.018 моль ізотіоціанату. Суміш кип'ятять 4 год. Після охолодження одержаний осад фільтрують та перекристалізують з етанолу.

Етил 5-[(фенілкарбамоїлтіо)аміно]-1*H*-піразол-4-карбоксилат **2.4**

Вихід 55%. $T_{\text{пл}}$ 165-171 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 1.32 (3H, т, CH $_3$); 4.30 (2H, м, -CH $_2$ -); 7.26 (1H, т J=6.0, C $_6$ H $_5$); 7.42 (2H, т J

=6.0, C₆H₅); 7.64 (2H, д J =6.0, C₆H₅); 8.45(1H, с, -CH); 9.51 (1H, с, HN-Ph); 11.50 (1H, с, HN); 13.49 (1H, с, HN піразол). Знайдено, %: N 19.37. Вирахувано для C₁₃H₁₄N₄O₂S, %: N 19.30.

Етил 5-([4-(1-ізопропіл)феніл]карбамоїлтіо)аміно)-1H-піразол-4-карбоксилат 2.5. Вихід 71%. Т_{пл} 192-193°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м. д., J (Гц): 1.22 (6H, дд, J = 7, J = 2.5, 2CH₃ ізопропіл); 1.32 (3H, т, J = 7, CH₂CH₃); 3.04 – 2.83 (1H, м, CH ізопропіл); 4.31 (2H, дд, J = 13, J = 7, OCH₂); 7.28 (2H, J = 8, 3,5 Н-аром.); 7.55 (2H, д, J = 7, 2,6 Н-аром.); 8.44 (1H, с, CH піразол); 9.48 (1H, с, NH); 11.44 (1H, с, NH); 13.49 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: C 58.78, H 6.49, N 16.22: Вирахувано для C₁₆H₂₀N₄O₂S, %: C 58.94, H 6.40, N 16.17.

Етил 1-феніл-5-[(фенілкарбамоїлтіо)аміно]-1H-піразол-4-карбоксилат 2.6. Вихід 75%. Т_{топл} = 150-155°C. Знайдено, %: N 15.23. Вирахувано для C₁₉H₁₈N₄O₂S, %: N 15.29.

Етил 5-[(алілкарбамоїлтіо)аміно]- 1H-піразол-4-карбоксилат 2.7

Вихід: 41%. Т_{топл} = 145-147°C. [377]. Знайдено, %: N 22.06. Вирахувано для C₁₀H₁₄N₄O₂S, %: N 22.03.

Етил 3-метил-5-[(фенілкарбамоїлтіо)аміно]-1H-піразол-4-карбоксилат 2.8. Вихід: 85%. Т_{топл} = 177-180°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 1.33 (3H, т, CH₃ карбетокси); 2.45 (3H, с, CH₃ піразол); 2.30 (2H, м, CH₂); 7.26 (1H, т J =6.0, C₆H₅); 7.42 (2H, т J =6.0, C₆H₅); 7.65 (2H, д J =6.0, C₆H₅); 9.57 (1H, с, HN-Ph); 11.56 (1H, с, HN); 13.24 (1H, с, HN піразол). Знайдено, % N: 18.51. Вирахувано для C₁₄H₁₆N₄O₂S, % N: 18.47.

Етил 5-([4-(1-нітро)феніл]карбамоїлтіо)аміно)-1H-піразол-4-карбоксилат 2.9. Вихід 98%. Т_{топл} 228-231°C За літературними даними [378] Т_{топл} 228-230°C.

4.1.2. Синтез 4-оксо-піразоло[3,4-*d*]піримідинтіонів 2.10-2.14

До 0.017 моль тіосечовини **2.4-2.9**, розчиненої в 20 мл етанолу, додають 1.9 г (0.034 моль) КОН, розчиненого в 3мл Н₂O. Суміш нагрівають протягом

8 год, охолоджують, виливають у трикратний об'єм води, підкислюють до pH=5. Осад фільтрують, очищують переосадженням з водного розчину КОН оцтовою кислотою.

5-Феніл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.10.

Вихід: 85%. $T_{\text{топл}}$ 300°C. За літературними даними [379] $T_{\text{топл}}$ 255-260°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 7.32 (5H, м, C_6H_5); 8.58 (1H, с, СН-піразол); 13.40 (1H, с, HN піразол); 13.74 (1H, с, HN піримідин). Знайдено, %: N 23.00. Вираховано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$, %: N 22.94.

5-(4-Ізопропілфеніл)-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.11. Вихід 91%. $T_{\text{топл}}$ 279-284 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , J (Гц): 1.26 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH_3 -ізопропіл); 2.95 (1H, м, СН-ізопропіл); 7.46 – 7.10 (4H, м, C_6H_5); 8.54 (1H, с, СН-піразол); 13.37 (1H, с, HN піразол); 13.71 (1H, с, HN піримідин). Знайдено, %: N 19.15. Вираховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$, %: N 19.57

1,5-Дифеніл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.12. Вихід: 63%. $T_{\text{топл}}$ 194-195°C. За літературними даними [380] $T_{\text{топл}}$ 193-194°C. Знайдено, %: N 17.52. Вираховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$, %: N 17.49.

5-Аліл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.13. Вихід: 56%. $T_{\text{топл}}$ 184-186 °C. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч., J (Гц): 5.05 (4H, м, $-\text{CH}_2- + \text{CH}_2=$); 5.87 (1H, м, $-\text{CH}=$); 6.49 (1H, с, СН піразол); 13.35 (1H, с, HN піразол); 13.73 (1H, с, HN піримідин). Знайдено, % N: 26.83. Вираховано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$, %: N 26.90.

3-Метил-5-феніл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.14. Вихід 99%. $T_{\text{топл}}$ 267-268 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., $\text{DMSO}-d_6$, J (Гц): 2.44 (3H с, CH_3); 7.15 (1H д, $J = 7.5$); 7.34 (2H, т, $J = 7.5$); 7.42 (2H т, $J = 7.5$); 13.24 (2H, с, NH). Знайдено, %: N 21.65. Вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$, %: N 21.69.

1-[4-Ціано-1-метил-3-(метилтіо)-1H-піразол-5-іл]-3-фенілтіосечовина

2.16. До розчину 3.02 г (0.018 моль) піразолу **2.15**, розчиненого в 10 мл

етанолу додають 2.14 мл (0.018 моль) фенілізотіоціанату. Суміш кип'ять 8 год. Після охолодження одержаний осад фільтрують та перекристалізують з етанолу. Вихід 81%. $T_{\text{топл}}$ 113°C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.55 (3H, с, N-CH₃); 4.05 (3H, с, S-CH₃); 7.45 (5H, м, C₆H₅); 13.15 (2H, с, 2NH). Знайдено, %: N 22.75. Вирахувано для C₁₃H₁₃N₅S₂, %: N 23.08.

4-Іміно-1-метил-3-метилтіо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-d]піримидин-6-тіон 2.17. До 0.01 моль тіосечовини **2.16**, розчиненої в 20 мл етанолу, додають 1.12 г (0.02 моль) КОН. Суміш нагрівають протягом 8 год, охолоджують, розводять трикратним об'ємом води і підкислюють до pH 5. Осад фільтрують. Очищують переосадженням з водного розчину КОН оцтовою кислотою. Вихід: 71%. $T_{\text{топл}} > 300$ °C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d₆, δ , м.ч., J (Гц): 2.50 (3H, с, N-CH₃); 4.12 (3H, с, S-CH₃); 7.55 (5H, м, C₆H₅); 8.70 (1H, с, =NH); 11.80 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 20.12. Вирахувано для C₁₃H₁₃N₅S₂, %: N 20.51.

4.1.3. Синтез 4-іміно-піразоло[3,4-d]піримідин тіонів 2.21-2.24 [276,277].

До 0.17 моль вихідного піразолу **2.18-2.20** додають 50 мл ДМФА, 0,205 моль відповідного ізотіоціанату і 9.52 г (0.17 моль) сухого КОН. Утворену суміш нагрівають протягом 2.5 годин. Після чого суміш розводять водою, додають оцтову кислоту до pH= 5. Осад, що утворився відфільтровують і промивають оцтовою кислотою. Очищують переосадженням з водного розчину КОН оцтовою кислотою.

4-Іміно-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіон 2.21. Вихід 61%. $T_{\text{топл}}$ 280 °C [381].

4-Іміно-1-метил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіон 2.22. Вихід 60%. $T_{\text{топл}}$ 228-230°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.82 (3H, с, N-CH₃); 7.05 (1H, т, CHаром); 7.36 (2H, т, C₆H₅); 7.68 (2H,

д, СНаром); 7.91 (1H, с, СН-піразол); 9.05 (1H, с, C=NH); 11.83 (1H, м, NH).
Знайдено, %: N 27.19. C₁₂H₁₁N₅S. Вирахувано для C₁₂H₁₁N₅S, %: N 27.22.

4-Іміно-1,5-дифеніл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-[3,4-d]піримідин-6-тіон

2.23. Вихід 61%. T_{топл} 240-242 °C За літературними даними [381] T_{топл} 242-244°C.

4-Іміно-5-метил-1-феніл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіон **2.24.** Вихід 72%. T_{топл} 195-198 °C. [382].

**4.2.Алкілювання 4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів
ненасиченими галогенопохідними [276-280]**

Метод А

До 0.0078 моль піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону **2.10-2.14, 2.17** або **2.21-2.24**, додають 0.44 г (0.0078 моль) КОН, розчиненого у 1 мл води і 20 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають до розчинення, додають 0.0094 моль алкеніл(алкініл)галогеніду. Реакційну суміш нагрівають протягом 1 год при температурі 50 °C. Осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

Метод В

До 15 мл етилового спирту додають 0.23 г (0.01 моль) металічного Na. До розчину додають 0.0078 моль піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону **2.10-2.14, 2.17** або **2.21-2.24** і перемішують до повного розчинення, додають 0.0094 моль алкеніл(алкініл)галогеніду і нагрівають на киплячій водяній бані 1 год. Після охолодження осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

Метод С

До 0.0078 моль піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону **2.10-2.14, 2.17** або **2.21-2.24**, додають 0.44 г (0.0078 моль) КОН, розчиненого у 1 мл води і 20 мл етанолу. Суміш нагрівають до повного розчинення і охолоджують до кімнатної температури, після чого додають 0.0094 моль алкеніл(алкініл)галогеніду. Реакційну суміш залишають стояти 12 год при кімнатній температурі. Осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

6-Алілтію-5-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он

2.25. Вихід 64 % (A); 57 % (B); 68 % (C). $T_{\text{топл}}$ 203-205 °C. Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.76 (2H, д, $J = 6.8$, 1-Н, аліл); 5.12 (1H, д, $J = 10$, 3-Н, аліл); 5.30 (1H, д, $J = 16.8$, 3-Н аліл); 5.89 (1H, м, 2-Н, аліл); 7.37 (2H, с, уширений, 2,5-Н C_6H_5); 7.54 (3H, с, 3,4,5-Н C_6H_5); 8.1 (1H, с, уширений, С-Н піразол); 13.7 (1H, с, уширений, NH). Спектр ^1H , ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФК: 3.76 (2H, д, $J = 6.8$, 1-Н, аліл); 5.12 (1H, д, $J = 10$, 3-Н, аліл); 5.30 (1H, д, $J = 16.8$, 3-Н аліл); 5.89 (1H, м, 2-Н, аліл); 7.37 (2H, с, уширений, 2,5-Н C_6H_5); 7.54 (3H, с, 3,4,5-Н C_6H_5); 8.17 (1H, с, С-Н піразол). Спектр ^{13}C , ДМСО- d_6 : 35.47; 119.57; 130.08; 130.44; 133.24; 136.66. Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФК: 35.4; 103.13; 119.58; 130.09; 130.40; 133.23; 134.72; 136.64; 157.00; 158.13; 160.97. Знайдено, %: N 19.72. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$, %: N 19.70.

5-(4-Ізопропілфеніл)-6-алілтію-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піри-

мідин-4-он 2.26. Вихід 46 % (A); 44 % (B); 50 % (C). $T_{\text{топл}}$ 225-227 °C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: J (Гц): 1.25 (6H, д, $J = 6.8$ 2 CH_3 ізопропіл); 2.98 (1H, сеп, $J = 8.0$, СН ізопропіл); 3.75 (2H, д, $J = 6.6$ 1-Н, аліл); 5.12 (1H, д, $J = 9.6$, 3-Н, аліл); 5.31 (1H, д, $J = 16.8$, 3-Н аліл); 5.90 (1H, м, 2-Н аліл); 7.27 (2H, д, $J = 7.6$, 2,6-Н, арил); 7.40 (2H, д, $J = 7.6$, 3,5-Н, арил); 8.05 (0.7H, с, СН піразол); 8.57 (0.27H, с, СН піразол); 13.71 (0.7H, с, NH); 13.83 (0.27 Н, с, NH). Знайдено: % N 17.19. Вирахувано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: % N 17.16.

6-Алілтію-3-метил-5-феніл-1,5-дигідро-піразоло[3,4-d]піримідин-4-

он 2.27. Вихід 67% (A); 65% (B); 70% (C). $T_{\text{топл}}$ 202-203 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.43 (3H, с, CH_3); 3.75 (2H, д, $J = 6.8$, 1-Н, аліл); 5.12 (1H, д, $J = 10$, 3-Н, аліл); 5.28 (1H, д, $J = 16.8$, 3-Н аліл); 5.90 (1H, м, 2-Н, аліл); 7.44 (5H, м, C_6H_5); 13.34 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 18.72. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$, %: N 18.78.

6-Металілтію-5-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он

2.28. Вихід 60 % (A); 55 % (B); 62 % (C). $T_{\text{топл}}$ 205-206 °C. Спектр ЯМР ^1H : δ ,

м.ч., J (Гц): 1.72 (3H, с, CH₃); 3.79 (2H, с, SCH₂); 4.86 (с, 1H); 5.02 (с, 1H); 7.30 - 7.59 (5H, м, C₆H₅); 8.05 (1H, с, C-H піразол); 13.73 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 18.29. Вирахувано для C₁₅H₁₄N₄OS, %: N 18.78.

5-(4-Ізопропілфеніл)-6-металітїо-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2.29. Вихід 70% (A); 70% (B); 77% (C). $T_{\text{топл}}$ 193-195°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, 293 К: δ , м.ч., J (Гц): 1.12 (6H, д, J = 8.0, 2CH₃ ізопропіл); 1.73 (3H, с, CH₃, металіл); 2.50 (1H, сеп, J = 8.0, CH, ізопропіл); 3.31 (2H, с, 1-CH₂, металіл); 4.38 (1H, с, 3-Н, металіл); 4.55 (1H, с, 3-Н, металіл); 6.80 (2H, д, J = 8.0, 2,6-Н арил); 6.93 (2H, д, J = 8.0, 3,5-Н арил); 7.57 (0.6H, с, уширений, CH піразол); 8.05 (0.28H, с, уширений, CH піразол); 13.26 (0.7H, с, HN); 13.43 (0.28H, с, NH). Спектр ¹H, ДМСО-d₆, 363К: δ , м.ч., J (Гц): 1.14 (6H, д, J = 8.0, 2CH₃ ізопропіл); 1.77 (3H, с, CH₃, металіл); 2.87 (1H, сеп, J = 8.0, CH, ізопропіл); 3.68 (2H, с, 1-CH₂, металіл); 4.73 (1H, с, 3-Н, металіл); 4.89 (1H, с, 3-Н, металіл); 7.13 (2H, д, J = 8.0, 2,6-Н арил); 7.27 (2H, д, J = 8.0, 3,5-Н, арил); 7.90 (0.7H, с, уширений, CH піразол); 13.50. (0.9H, с, NH). Спектр ¹³C, ДМСО-d₆: 22.00; 24.40; 33.67; 39.42; 115.53; 127.96; 130.21; 132.24; 136.56; 134.24; 136.45; 140.34; 150.61. Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆ + 1 капля ТФК: 21.92; 24.32; 33.84; 40.27; 103.08; 115.42; 127.91; 130.19; 134.23; 134.64; 140.37; 150.67; 153.95; 158.24; 161.39. Знайдено, %: N 16.49. Вирахувано для C₁₈H₂₀N₄OS, %: N 16.46.

5-Феніл-6-цинамілтіо-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2.30. Вихід 68 % (A); 61 % (B); 75 % (C). $T_{\text{топл}}$ 165-170°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆: δ , м.ч., J (Гц): 3.95 (2H, д J = 5.0, S-CH₂); 6.21 (1H, м, -CH=); 6.63 (1H, д, J = 15.1, Ph-CH=); 7.39 (10H, м, 2C₆H_{5аром}); 8.26 (1H, с, C-H піразол); 10.08 (1H, с, HN). Знайдено, %: N 15.49. Вирахувано для C₂₀H₁₆N₄OS, %: N 15.54.

5-(4-Ізопропілфеніл)-6-цинамілтіо-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2.31. Вихід 83% (A); 80% (B); 88% (C). $T_{\text{топл}}$ 210-213°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆: δ , м.ч., J (Гц): 1.25 (6H, д, J = 8.0, 2CH₃,

ізопропіл); 2.98 (1H, сеп., $J = 8.0$, CH, ізопропіл); 3.95 (2H, д, $J = 7.1$, 1-Н, цинаміл); 6.44 – 6.28 (1H, м, 2-Н, цинаміл); 6.70 (1H, д, $J = 15.6$, 3-Н цинаміл); 7.22-7.42 (9H, м, арил); 8.07 (0.7H, с, CH піразол); 8.59 (0.28H, с, CH піразол); 13.77 (0.70H, с, HN); 13.86 (0.28H, с, NH). Знайдено, %: N 14.44. Вирахувано для $C_{22}H_{20}N_4OS$, %: N 14.42.

6-Пропаргілтію-5-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.32. Вихід 67 % (A); 63 % (B); 78 % (C). $T_{\text{топл}}$ 210°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.17 (1H, с, $\equiv CH$); 3.91 (2H, с, S- CH_2); 7.40 (2H, м, C_6H_5); 7.51 (3H, м, C_6H_5); 8.06 (1H, с, CH); 13.84 (1H, с, HN). Знайдено, %: N 19.85. Вирахувано для $C_{14}H_{10}N_4OS$, %: N 19.91.

3-Метил-6-пропаргілтію-5-феніл-1,5-дигідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.33. Вихід 80% (A); 78% (B); 84% (C). $T_{\text{топл}}$ 174-175°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.44 (3H, с, CH_3); 3.18 (1H, с, $\equiv CH$); 3.91 (2H, с, S- CH_2); 7.43 (5H, м, C_6H_5); 13.46 (1H, с, HN-). Знайдено, %: N 18.89. Вирахувано для $C_{15}H_{12}N_4OS$, %: N 18.91.

6-Алілтію-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.34. Вихід 45% (A); 51% (B); 40% (C). $T_{\text{топл}}$ 192-195 °C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.80 (2H, д, $J = 7.0$, 1-Н, аліл); 5.07 (1H, д, $J = 10.2$, 3-Н, аліл); 5.26 (1H, д, $J = 16.3$, 3-Н аліл); 5.97 (1H, м, 2-Н, аліл); 7.11 - 7.78 (5H, м, C_6H_5); 8.19 (1H, с, CH-піразол); 10.19 (1H, с, $=NH$). Знайдено, %: N 24.47. Вирахувано для $C_{14}H_{13}N_5S$, %: N 24.72.

6-Алілтію-1-метил-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.35. Вихід 72% (A); 93% (B). $T_{\text{топл}}$ 134-136°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч., J (Гц): 4.00 (3H, с, N- CH_3); 4.05 (2H, с, 1-Н аліл); 5.23 (1H, д, $J = 10.0$, 3-Н, аліл); 5.35 (1H, д, $J = 17.0$, 3-Н аліл); 6.05 (1H, м, 2-Н, аліл); 7.11 (1H, т, $J = 8.0$, 4-Н C_6H_5); 7.29 (2H, т, $J = 8.0$, 3,5-Н C_6H_5); 7.41 (2H, д, $J = 8.0$, 2,6-Н C_6H_5); 7.78 (1H, м, CH-піразол); 7.89 (1H, с, $=NH$). Знайдено, %: N 23.15. Вирахувано для $C_{15}H_{15}N_5S$, %: N 23.55.

6-Алілтію-1-метил-3-метилтію-5-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-імін 2.36. Вихід 62% (А); 68% (В); 54% (С). $T_{\text{топл}}$ 155-157°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.5 (3H, с, N-CH $_3$); 3.8 (2H, д, J = 5.0, 1-H, аліл); 4.15 (3H, с, S-CH $_3$); 5.19 (2H, д.д, J = 15, J = 9, 3-H аліл); 6.0 (1H, м, 2-H, аліл); 7.1-7.8 (5H, м, C $_6$ H $_5$); 8.75 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 19.96.. Вирахувано для C $_{16}$ H $_{17}$ N $_5$ S $_2$, %: N 20.39.

6-Алілтію-1,5-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-імін 2.37. Вихід: 39% (А); 42% (В). $T_{\text{топл}}$ 92-95 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 4.09 (2H, д, J = 6.5, 1-H, аліл); 5.17 (1H, д, J = 10.0, 3-H аліл); 5.41 (1H, д, J = 17.5, 3-H аліл); 6.03 (1H, м, 2-H аліл); 7.01-8.19 (10H, м, 2C $_6$ H $_5$); 8.27 (1H, с, CH піразол); 9.90 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 19.27. Вирахувано для C $_{20}$ H $_{17}$ N $_5$ S, %: N 19.48.

6-Алілтію-5-метил-1-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-імін 2.38. Вихід: 85% (А); 90% (В). $T_{\text{топл}}$ 143-145°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.53 (3H, с, N-CH $_3$); 3.89 (2H, д, J = 6.5, 1-H аліл); 5.16 (1H, д, J = 10.0, 3-H аліл); 5.33 (1H, д, J = 17.0, 3-H аліл); 5.90 - 6.01 (1H, м, 2-H, аліл); 7.35 (1H, т, J = 7.0, 4-H C $_6$ H $_5$ аром); 7.51 (2H, т, J = 7.9, 3,5-H C $_6$ H $_5$ аром); 8.00 (2H, д, J = 7.9, 2,6-H C $_6$ H $_5$ аром); 8.35 (1H, с, CH-піразол); 9.98 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 23.17. Вирахувано для C $_{15}$ H $_{15}$ N $_5$ S, %: N 23.55.

6-Металітію-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-імін 2.39. Вихід 49% (А); 55% (В); 43% (С). $T_{\text{топл}}$ 205-207 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 1.76 (3H, с, CH $_3$); 3.84 (2H, с, 1-CH $_2$, металіл); 4.86 (1H, с, 3-H, металіл); 5.02 (1H, с, 3-H, металіл); 7.25 - 7.67 (5H, м, C $_6$ H $_5$); 8.09 (1H, с, CH-піразол); 8.63 (1H, с, =NH); 13.77 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 23.42. Вирахувано для C $_{15}$ H $_{15}$ N $_5$ S, %: N 23.55.

6-Металітію-1-метил-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-імін 2.40. Вихід 67% (А); 78% (В). $T_{\text{топл}}$ 130-132°C. Спектр ЯМР ^1H , CDCl $_3$, δ , м.ч., J (Гц): 1.88 (3H, с, C-CH $_3$); 3.98 (3H, с, N-CH $_3$); 4.01 (2H, с, 1-CH $_2$, металіл); 4.94 (1H, с, 3-H, металіл); 5.08 (1H, с, 3-H, металіл);

7.09 - 7.40 (5H, м, C₆H₅); 7.76 (1H, с, СН-піразол); 7.87 (1H, с, =NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.65; 33.82; 34.80; 105.85; 114.85; 119.87; 122.29; 128.95; 131.77; 140.70; 141.13; 153.38; 157.35; 164.20. Знайдено, %: N 22.19. Вирахувано для C₁₆H₁₇N₅S, %: N 22.49.

6-Металітгіо-1,5-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.41. Вихід: 56% (A); 60% (B). T_{топл} 89-90 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., J (Гц): 1.83 (3H, с, CH₃); 4.12 (2H, с, 1-CH₂, металіл); 4.91 (1H, с, 3-Н, металіл); 5.13 (1H, с, 3-Н, металіл); 7.01-8.19 (10H, м, 2C₆H_{5аром}); 8.27 (1H, с, СН піразол); 9.88 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 19.03. Вирахувано для C₂₁H₁₉N₅S, %: N 18.75.

1-Метил-5-феніл-6-цинамілтіо-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.42. Вихід 64% (A); 81% (B). T_{топл} 162-164°C. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ, м.ч., J (Гц): 3.99 (3H, с, N-CH₃); 4.18 (2H, д, J = 7.0, 1-Н цинаміл); 6.33 – 6.43 (1H, м, 2-Н цинаміл); 6.64 (1H, д, J = 15.4, 3-Н цинаміл); 7.08 - 7.38 (10H, м, 2C₆H_{5аром}); 7.77 (1H, с, СН-піразол); 7.87 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 18.23. Вирахувано для C₂₁H₁₉N₅S, %: N 18.75.

6-Пропаргілтіо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.43. Вихід 49% (A); 57% (B); 46% (C). T_{топл} 211-212 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., J (Гц): 2.58 (1H, с, ≡CH); 3.96 (2H, с, CH₂); 7.13 - 7.82 (5H, м, C₆H₅); 8.17 (1H, с, СН-піразол); 9.91 (1H, с, =NH); 10.51 (1H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 25.05. Вирахувано для C₁₆H₁₇N₅S₂, %: N 24.89.

1-Метил-6-пропаргілтіо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-імін 2.44. Вихід 88% (A); 92% (B). T_{топл} 155-157°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., J (Гц): 3.04 (1H, с, ≡CH); 3.87 (3H, с, N-CH₃); 4.21 (2H, с, CH₂); 6.96 - 7.86 (5H, м, C₆H₅); 7.90 (1H, с, СН-піразол); 9.71 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 23.27. Вирахувано для C₁₄H₁₃N₅S, %: N 22.45.

4.3. Синтез 4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів [278, 282, 286]

(загальна методика)

Метод А. До розчину 0.0008 моль тіоетеру **2.25-2.44** у 30 мл льодяної оцтової кислоти прикапують при постійному перемішуванні розчин 0.0016 моль галогену у 10 мл льодяної оцтової кислоти. Після прикапування суміш перемішують (Br – 3 год, I – 72 год). Осад фільтрують. Промивають льодяною оцтовою кислотою.

Метод В. Аналогічний методу А лише як розчинник використовують хлороформ.

8-Бромометил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.45. Вихід 79% (А); 82% (В). $T_{\text{розкл}}$ 179-181°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.78 (1H, дд, $J = 12$; $J = 4$, CH_2Br); 4.25 – 4.03 (2H, м, CH_2 тіазоліній + CH_2Br); 4.35 (1H, д, $J = 11.0$, CH_2 тіазоліній); 5.97 – 5.79 (1H, м, CH тіазоліній); 7.74 – 7.52 (5H, м, C_6H_5); 9.10 (1H, с, CH піразол); 14.78 (1H, с, NH). Знайдено, %: C 27.88, H 2.02, Br 52.67, N 9.29. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}_5$, %: C 27.84, H 2.00, Br 52.92, N 9.28.

8-Йодометил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.46. Вихід 82% (А); 85% (В). $T_{\text{розкл}}$ 148-150°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.70 (1H, дд, $J = 12.0$; $J = 4.0$, CH_2I); 3.84 (1H, дд, $J = 12.0$; $J = 4.0$, CH_2I); 3.95 (1H, дд, $J = 11$; $J = 8$, CH_2 тіазоліній); 4.13 (1H дд, $J = 11.0$; $J = 8.0$, CH_2 тіазоліній); 5.86 – 5.51 (1H, м, CH тіазоліній); 7.75 – 7.48 (5H, м, C_6H_5); 9.10 (1H, с, CH піразол); 14.76 (1H, с, NH). Знайдено, %: C 21.30, H 1.54, I 64.02, N 7.06. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{I}_4\text{N}_4\text{O}_5$, %: C 21.23, H 1.53, I 64.10, N 7.07.

8-Бромметил-8-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.47. Вихід 85% (А); 89% (В). $T_{\text{розкл}}$ 186-188 °C. Спектр ЯМР ^1H : DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц):

2.04 (3H, с, CH₃); 3.77 (1H, д, $J = 12.4$, CH₂Br); 3.94 (1H, д, $J = 12.4$, CH₂Br); 4.30 (1H, д, $J = 11.3$, CH₂ тіазоліній); 4.66 (1H, д, $J = 11.3$, CH₂ тіазоліній); 7.67 (5H, с, C₆H₅); 9.12 (1H, с, CH піразол); 14.79 (1H, с, HN). Знайдено, %: N 9.23, Br= 50.34. Вираховано для C₁₅H₁₄Br₄N₄OS, %: N= 9.07, Br= 51.72.

8-Йодометил-8-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.48. Вихід 85% (А); 89% (В). Т_{топл} 130-131°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., J (Гц): 2.10 (3H, с, CH₃); 3.81 (2H, дд, $J = 12.0$; $J = 4.0$, CH₂I); 4.12 (1H, д, $J = 10.8$, CH₂ тіазоліній); 4.34 (1H, д, $J = 10.8$, CH₂ тіазоліній); 7.65 (5H, м, C₆H₅); 9.12 (1H, с, CH піразол); 14.75 (1H, с, HN). Спектр ЯМР ¹³C: 13.14; 23.62; 43.19; 77.52; 104.09; 128.65; 128.76; 130.99; 132.15; 133.20; 136.45; 146.97; 155.32; 172.13. Знайдено, %: C 22.30, H 1.72, I 63.02, N 7.97. Вираховано для C₁₅H₁₄I₄N₄OS, %: C 22.35, H 1.75, I 62.98, N 6.95.

8-(Бромометил)-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.49. Вихід 60% (А); 64% (В). Т_{розкл} 176-178°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆: δ, м.ч., J (Гц): 1.26 (6H, д, $J = 8.0$, 2CH₃ ізопропіл); 3.02 (1H, септ, $J = 8.0$, CH ізопропіл); 3.75 (1H, дд, $J = 12$, $J = 4$, CH₂Br); 4.12 (2H, м, CH₂ тіазоліній + CH₂Br); 4.33 (1H, дд, $J = 11.0$, $J = 6.0$, CH₂ тіазоліній); 5.86 (1H, с, CH тіазоліній); 7.47 (2H, д, $J = 8.0$, 2,6-Н, арил); 7.54 (2H, д, $J = 8.0$, 3,5-Н, арил); 9.10 (1H, с, CH піразол); 14.75 (1H, с, HN). Знайдено, %: C 31.70, H 2.85, Br 48.44, N 8.73. Вираховано для C₁₇H₁₈Br₄N₄OS, %: C 31.61, H 2.81, Br 49.47, N 8.67.

8-Йодометил-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.50. Вихід 90% (А); 93% (В). Т_{розкл} 120-122°C. Спектр ¹H, ДМСО-*d*₆: δ, м.ч., J (Гц): 1.26 (6H, д, $J = 8.0$, 2CH₃ ізопропіл); 3.02 (1H, септ, $J = 8.0$, CH ізопропіл); 3.67 (1H, дд, $J = 12$, $J = 4$, CH₂I); 3.84 (1H, дд, $J = 12$, $J = 4$, CH₂I); 3.95 (1H, дд, $J = 11$, $J = 6$, CH₂ тіазоліній); 4.10 (1H, дд, $J = 11$, $J = 6$, CH₂ тіазоліній); 5.67 (1H, с, уширений, CH тіазоліній); 7.78 – 7.26 (4H, м, арил); 9.10 (1H, с, CH піразол);

14.73 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 24.40, Н 2.23, І 60.63, N 6.68. Вирахувано для $C_{17}H_{18}I_4N_4OS$, %: С 24.48, Н 2.18, І 60.86, N 6.72.

8-Бромометил-8-метил-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній трибромід 2.51. Вихід 85% (А); 85% (В). $T_{розкл}$ 155-157°C. Спектр 1H , ДМСО- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 1.27 (6H, д, $J = 8.0$, $2CH_3$ ізопропіл); 2.05 (3H, с, CH_3); 3.17 – 2.90 (1H, септ, $J = 8.0$, СН ізопропіл), 3.76 (1H, д, $J = 12.0$, CH_2I), 3.93 (1H, д, $J = 12.0$, CH_2I), 4.32 (1H, д, $J = 11.0$, CH_2 тіазоліній), 4.67 (1H, д, $J = 11.0$, CH_2 тіазоліній) 7.57 (4H, м, арил); 9.13 (1H, с, СН піразол); 14.76 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 32.68, Н 2.98, Br 48.55, N 8.56. Вирахувано для $C_{18}H_{20}Br_4N_4OS$, %: С 32.75, Н 3.05, Br 48.42, N 8.49.

8-Йодометил-8-метил-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній трийодид 2.52. Вихід 79% (А); 83% (В). $T_{топл}$ 149-150°C. Спектр ЯМР 1H , ДМСО- d_6 , 293 К: δ , м.ч., J (Гц): 1.28 (6H, д, $J = 8.0$, $2CH_3$ ізопропіл); 2.12 (3H, с, CH_3); 3.04 (1H, сеп, $J = 8.0$, СН ізопропіл); 3.78 (1H, д, $J = 12.0$, CH_2I); 3.84 (1H, д, $J = 12.0$, CH_2I); 4.13 (1H, д, $J = 11.0$, тіазоліній); 4.36 (1H, д, $J = 11.0$, тіазоліній); 7.55-7.53 (4H, м, арил); 9.11 (1H, с, СН-піразол); 14.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР 1H , ДМСО- d_6 - C_6D_6 2:1, 293 К: δ , м.ч., J (Гц): 1.04 (6H, д, $J = 8.0$, $2CH_3$ ізопропіл); 2.01 (3H, с, CH_3); 2.73 (1H, септ, $J = 8.0$, СН ізопропіл); 3.79 (2H, дд, $J = 12$, $J = 4$, CH_2I); 3.99 (1H, д, $J = 11.0$, CH_2 тіазоліній); 4.34 (1H, д, $J = 11.0$, CH_2 тіазоліній); 7.25 (2H, м, 3,5-Н, арил); 7.34 (1H, д, $J = 8$, 6-Н арил); 7.54 (1H, м, уширений, 2-Н арил); 8.95 (1H, с, СН піразол); 14.8 (1H, с, уширений, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , 293 К: 13.0; 23.4; 24.2; 33.8; 42.9; 77.3; 103.9; 128.3; 128.4; 128.6; 133.0; 134.0; 146.8; 152.3; 155.2; 172.1. Знайдено, %: С 25.55, Н 2.42, І 59.60, N 6.71. Вирахувано для $C_{18}H_{20}I_4N_4OS$, %: С 25.49, Н 2.38, І 59.86, N 6.61.

8-Бромометил-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній трибромід 2.53. Вихід 96%

(A); 98% (B). $T_{\text{розкл}}$ 177-178°C. Спектр ^1H , DMCO-d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.62 (3H, с, CH_3); 3.75 (1H, м, CH_2Br); 4.12 (2H, м, CH_2 тіазоліній + CH_2Br); 4.34 (1H, м, CH_2 тіазоліній); 5.83 (1H, м, CH тіазоліній); 7.62 (5H, м, C_6H_5); 14.43 (1H, с, NH). Знайдено, %: C 29.21, H 2.29, Br 51.64, N 9.08. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: C 29.15, H 2.28, Br 51.72, N 9.07.

8-Йодометил-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.54. Вихід 77% (A); 79% (B). $T_{\text{топл}}$ 157-158°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , 293 K: δ , м.ч., J (Гц): 2.62 (3H, с, CH_3); 3.65-4.11 (4H, м, CH_2 + CH_2I тіазоліній); 5.64, (1H, уширений, CH тіазоліній); 7.57-7.68 (5H, м, C_6H_5); 14.39 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMCO-d_6 : 5.67; 11.27; 37.54; 66.65; 100.87; 128.51; 128.65; 139.95; 132.09; 136.45; 145.44; 147.33; 155.82; 172.8. Знайдено, %: C 22.39, H 1.73, N 6.99, I 62.75. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{I}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: C 22.35, H 1.75, N 6.95, I 62.98.

8-Бромометил-4-іміно-1-метил-3-метилтіо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.55. Вихід 43% (A); 45% (B). $T_{\text{топл}}$ 192-193°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.66 (3H, с, N- CH_3); 3.72 (2H, д.д, $J = 7$, $J = 8$, CH_2Br); 4.15 (2H, д, $J = 5$, CH_2 тіазоліній); 4.25 (3H, с, S- CH_3); 5.74 (1H, м, CH тіазоліній); 7.8 (5H, м, C_6H_5); 10.36 (1H, с, =NH). Знайдено, %: N 10.26, Br 47.45. Вирахувано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 10.56, Br 48.20.

8-Бромометил-4-іміно-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.56. Вихід 44% (A); 47% (B). $T_{\text{топл}}$ 150-155°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.81 (2H, д, $J = 12.3$, CH_2Br); 4.14 - 4.21 (2H, м, CH_2 тіазоліній); 5.89 (1H, м, CH тіазоліній); 7.45-7.85 (5H, м, C_6H_5); 9.16 (1H, с, CH -піразол); 12.07 (1H, с, =NH); 14.43 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 11.49, Br 52.93. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 11.61, Br 53.01.

8-Йодометил-4-іміно-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.57. Вихід 41% (A); 47% (B).

$T_{\text{топл}}$ 165°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.51 – 3.73 (2H, м, CH_2I); 4.04-4.12 (2H, м, CH_2 тiazоліній); 5.73 (1H, м, CH тiazоліній); 7.37-7.70 (5H, м, C_6H_5); 8.93(1H, с, CH піразол); 11.91 (1H, с, $=\text{NH}$); 14.62 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 8.89, I 64.00. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{I}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 8.85, I 64.18.

8-Бромометил-4-іміно-8-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.58. Вихід 45% (A); 48% (B). $T_{\text{топл}}$ 165-167. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$: δ , м.ч., J (Гц): 3.41 – 3.63 (2H, м, CH_2Br); 4.10-4.19 (2H, м, CH_2 тiazоліній); 7.30-7.73 (5H, м, C_6H_5); 8.97(1H, с, CH піразол); 11.82 (1H, с, $=\text{NH}$); 14.62 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 11.41, Br 51.55. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 11.35, Br 51.80.

8-Йодометил-4-іміно-8-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.59. Вихід 52% (A); 56% (B). $T_{\text{топл}}$ 187-189 °C. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$: δ , м.ч., J (Гц): 3.34 – 3.56 (2H, м, CH_2I); 4.05-4.18 (2H, м, CH_2 тiazоліній); 7.32-7.78 (5H, м, C_6H_5); 8.90 (1H, с, CH піразол); 11.81 (1H, с, $=\text{NH}$); 14.60 (1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 8.77, I 62.93. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{I}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 8.70, I 63.03.

8-Бромометил-4-іміно-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.60. Вихід 67% (A); 70% (B). $T_{\text{топл}}$ 155-158 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.29 (2H, д, $J = 6.5$, CH_2Br); 3.43 (2H, с, CH_2 тiazоліній); 4.24 (1H, м, CH тiazоліній); 6.98 – 7.57 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.31 (1H, с, CH -піразол); 10.11 (1H, с, $=\text{NH}$). Знайдено, %: N 10.37, Br 46.89. Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 10.31, Br 47.07.

4-Іміно-8-йодометил-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.61. Вихід 68% (A); 73% (B). $T_{\text{топл}}$ 130 – 132 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 4.28 (2H, д $J = 8.0$, CH_2I); 4.65 – 4.50 (2H, м, CH_2 тiazоліній); 5.05 (1H, м, CH тiazоліній); 7.15 – 8.13 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.86 (1H, с, CH -піразол); 10.65 (1H, с, $=\text{NH}$). Знайдено, %: N 8.15, I 58.26. Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{I}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 8.08, I 58.54.

8-Бромометил-4-іміно-8-метил-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.62. Вихід 43% (A); 47% (B). $T_{\text{топл}}$ 140-142 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 1.97 (3H, с, CH_3); 4.14 (2H, с, CH_2Br); 4.50 (2H, с, CH_2 тіазоліній); 7.37 – 8.16 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.32 (1H, с, CH -піразол); 9.95 (1H, с, $=\text{NH}$). Знайдено, %: N 10.27, Br 46.03. Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 10.10, % Br 46.11

8-Йодометил-4-іміно-8-метил-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.63. Вихід 52% (A); 55% (B). $T_{\text{топл}}$ 167-168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 1.87 (3H, с, CH_3); 3.91 (2H, с, CH_2Br); 4.09 (2H, с, CH_2 тіазоліній); 7.27 – 8.02 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.88 (1H, с, CH -піразол); 9.94 (1H, с, $=\text{NH}$). Знайдено, %: N 8.01, I 57.26. Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{I}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 7.95, I 57.61.

8-Бромометил-4-іміно-5-метил-1-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.64. Вихід 56% (A); 58% (B). $T_{\text{топл}}$ 157-158°C. Спектр ЯМР ^1H : δ , м.ч., J (Гц): 3.75 (3H, с, NCH_3); 3.97 – 4.09 (4H, т, CH_2 тіазоліній + CH_2Br); 4.79 – 4.84 (CH тіазоліній); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, 4-Н C_6H_5); 7.64 (2H, т, $J = 7.6$, 3,5-Н C_6H_5); 8.04 (2H, д, $J = 8.3$, 2,6-Н C_6H_5); 8.70 (1H, с, CH піразол); 10.47 (1H, с, $=\text{HN}$). Знайдено, %: N 11.24, Br 51.63. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$, %: N 11.35, % Br 51.80.

4.4. 8-Бромометил-4-гідрокси-8-метил-5-феніл-7,8-дигідро-2H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній дибромід 2.65. До розчину 0.001 моль триброміду **2.47** в 5 мл ДМСО дадуть 5 %-й розчин Na_2SO_3 до знебарвлення розчину. Осад фільтрують та промивають водою. Вихід 0.46 г (86 %), біла мілкокристалічна речовина, $T_{\text{топл}}$ 196-198 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J , Гц: 1.41 (3H, с, CH_3); 3.43 (1H, д, $J_2 = 11.6$, CH_2Br); 3.63 (1H, д, $J_2 = 11.6$, CH_2Br); 3.74 (1H, д, $J_2 = 10.4$, SCH_2); 3.98 (1H, д, $J_2 = 10.4$, SCH_2); 7.06 (т, $J_3 = 8$, 4'-H); 7.32 (2H, т, $J_3 = 8$, 3',5'-H); 7.65 (2H, д, $J_3 = 8$, 2',6'-H); 8.46 (1H, с, CH піразол); 9.78 (1H, с, OH); 13.35, (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., J , Гц: 23.71 (к, $J_1 = 129$, 8- CH_3); 35.4–35.7 (м, 8- CH_2Br); 36.8–37.3 (м)

и 38.5–38.7 (м); 41.13 (т, J 1 =132, 7-CH₂); 65.34 (м, 8-С); 113.6 (д, J 3 =7; 3a-С); 119.5–119.8 (м, 3',5'-С); 121.1—121.5 (м); 123.9 (дт J 1 =158, J 2 =8; 4'-С); 129.3 (дд, J 1 =165, J 2 =2, 9-С); 131.9 (дд, J 1 =189, J 3 =5; 3-С); 139.7 (т, J 2 =10, 1'-С); 144.7 (т, J 3 =9, 9a-С); 160.5 (д, J 3 =3, 5a-С); 170.8 (д, J 2 =4, 4-С).
Знайдено, %: С 33.52, Н 2.84, Br 44.32, N 10.48. Вирахувано для C₁₅H₁₅Br₃N₄OS, %: С 33.42, Н 2.80, Br 44.47, N 10.39.

4.5. Синтез та гетероциклізація 6-алкенілокси(аміно)піразоло[3,4-d]піримідинонів

4.5.1. Синтез етил 5-(фенілкарбамоїл)аміно-1H-піразол-4-карбоксилатів 2.69-2.71 [290, 291, 294]

(загальна методика)

До 0,01 моль піразолу **2.66-2.68**, розчиненого в 10 мл безводного толуену, додають 0,01 моль фенілізоціанату. Реакційну суміш кип'ятять 4 год. Охолоджують, осад фільтрують і перекристалізовують з етанолу.

Етил 5-(фенілкарбамоїл)аміно-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат 2.69. Вихід 68%. Ттопл 160-161°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 1.34 (3H, т J 7.1 CH₂CH₃); 2,31 (3H, с., CH₃), 4,23 (2H, к, J= 7,1 OCH₂), 7,74 – 6,90 (5H, м., C₆H₅), 8,77 (2H, с., 2NH). Знайдено: % N 17.61. Вирахувано для C₁₄H₁₅N₃O₃: % N 17.55.

Етил 5-(фенілкарбамоїл)аміно-3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат 2.70. Вихід 69%. Ттопл 182-183°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 1.33 (3H, т J = 7.1 CH₂CH₃), 2,32 (3H, с, CH₃), 4,21 (2H, к, J = 7,1 OCH₂), 7,86 – 7,02 (10H, м., 2C₆H₅), 8,78 (2H, с, 2NH). Знайдено: % N 14.55. C₂₀H₂₀N₃O₃. Вирахувано для C₂₀H₂₀N₃O₃: % N 14.68.

Етил 5-(фенілкарбамоїл)аміно-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат 2.71. Вихід 61%. Ттопл 168-170°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 1.33 (3H, т J = 7.1 CH₂CH₃), 2,30 (3H, с., CH₃), 3,74 (3H, с.,

NCH₃), 4,25 (2H, к, J = 7,1 OCH₂), 7,75 – 6,93 (5H, м., C₆H₅), 8,78 (2H, с., 2NH).
Знайдено: % N 16.82. Вирахувано для C₁₅H₁₇N₃O₃: % N 16.62.

4.5.2. Синтез 5-феніл-1,7-дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дионів 2.72-2.74 [290, 291, 294]

(загальна методика).

До розчину натрій метилату (0,002 моль металічного натрію у 10 мл метанолу) додають 0,002 моль сечовини **2.69-2.71**. Утворену суміш кип'яють протягом 2 год. Охолоджують, виливають у трикратний об'єм води, підкислюють до рН 5. Осад білого кольору фільтрують, очищують переосадженням.

1-Метил-5-феніл-1,7-дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дион 2.72.
Вихід 54%. T_{топл} 299-300°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч., J (Гц): 3,75 (3H, с, NCH₃), 7, 45 - 7,28 (5H, м, C₆H₅), 8.00 (1H, с, CHпіразол), 12,20 (1H, с, HN). Знайдено: % N 21.85. Вирахувано для C₁₂H₁₀N₄O₂: % N 21.93.

1,5-Дифеніл-1,7-дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дион 2.73.
Вихід 43%. T_{топл} >300°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч., J (Гц): 7, 65 - 7,24 (10H, м, 2C₆H₅), 8.03 (1H, с, CHпіразол), 12,15 (1H, с, HN). Знайдено: % N 18.34. Вирахувано для C₁₇H₁₂N₄O₂: % N 18.45.

1,3-Диметил-5-феніл-1,7-дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дион 2.74.
Вихід 69%. T_{топл} 297-298°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч., J (Гц): 2.30 (3H, с, CH₃), 3.74 (3H, с, NCH₃), 7.47 – 7.24 (5H, м, C₆H₅), 12.19 (1H, с, HN). Знайдено: % N 21.64. Вирахувано для C₁₃H₁₂N₄O₂: % N 21.86.

4.5.3. Синтез суміші 6-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів 2.75- 2.77 та 7-аліл-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дионів 2.78-2.80 [294]

(загальна методика).

До 0,0026 моль диону **2.72-2.74** додають 0,0034 моль алілброміду та 10 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівають до повного розчинення і додають 0.0026 моль триетиламіну. Осад фільтрують. Ізомери розділені

дробною кристалізацією з етанолу для **2.75** і **2.78**, із толуолу **2.77** і **2.80** або хроматографічно для ізомерів **2.76** і **2.79**.

Суміш 1-метил-5-феніл-6-алілокси-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону 2.75 та 1-метил-5-феніл-7-аліл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону 2.78.

Загальний вихід 61%. Т_{топл} 196-197°C, Т_{топл} (6) 160- 162°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., J (Гц): 3.90 (3H, с., NCH₃ ізомер **2.75**), 4.03 (3H, с., NCH₃ ізомер **2.78**), 4.83 (2H, с., NCH₂ ізомер **2.75**), 4.87 (2H, с., OCH₂ ізомер **2.75**), 5.17 – 5.05 (2H, м., =CH₂ ізомер **2.75**), 5.20 (1H, д., J = 17.1 =CH₂ ізомер **2.78**), 5.36 (1H, д, J = 10,4 =CH₂ ізомер **2.78**), 5.86 (1H, м, =CH ізомер **2.75**), 6.04 (1H, м, =CH ізомер **2.78**), 8.11 (1H, с., CH ізомер **2.78**), 7.45 – 7.12 (10H, м, C₆H₅ ізомери), 8.05 (1H, с., CH ізомер **2.75**). Знайдено: % N 19.15. Вирахувано для C₁₅H₁₄N₄O₂: % N 19.07.

Суміш 1,5-дифеніл-6-алілокси-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону 2.76 та 1,5-дифеніл-7-аліл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону 2.79.

Загальний вихід 45%. Т_{топл} (**2.79**) 220-223°C, Т_{топл} (**2.76**) 172- 173°C. Знайдено: % N 14.69. Вирахувано для C₂₁H₁₉N₄O₂: % N 14.45.

Суміш 1,3-диметил-5-феніл-6-алілокси-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону 2.77 та 1,3-диметил-5-феніл-7-аліл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону 2.80.

Загальний вихід 68%. Т_{топл} (**2.80**) 192-193°C, Т_{топл} (**2.77**) 152- 154°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч., J (Гц): 2.46 (3H, с., CH₃ ізомер **2.80**), 2.56 (3H, с., CH₃ ізомер **2.77**), 3.90 (3H, с., NCH₃ ізомер **2.77**), 4.03 (3H, с., NCH₃ ізомер **2.80**), 4.83 (2H, с., NCH₂ ізомер **2.77**), 4.88 (2H, с., OCH₂ ізомер **2.77**), 5.17 – 5.05 (2H, м., =CH₂ ізомер **2.77**), 5.20 (1H, д., J = 17.1 =CH₂ ізомер **2.80**), 5.36 (1H, д, J = 10,4 =CH₂ ізомер **2.80**), 5.86 (1H, м, =CH ізомер **2.77**), 6.04 (1H, м, =CH ізомер **2.80**), 7.46 – 7.11 (10H, м, 2C₆H₅_{аром} ізомери). Знайдено: % N 18.75. Вирахувано для C₁₆H₁₆N₄O₂: % N 18.91.

4.5.4. Синтез 6-алілокси-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів 2.75, 2.77, 2.105 [291]

(загальна методика)

Розчиняють металічний Na (0,004моль) в 5 мл алілового чи кротонілового спирту, додають 6-хлоропіразоло[3,4-*d*]пірамідинону 1 (0,002 моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 8 год., розчинник випарюють, обробляють діетиловим етером. Білий осад фільтрують, промивають водою.

6-Алілокси-1-метил-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.75. Вихід 97%. Ттопл 160-161°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.92 (с, 3H), 4.88 (с, 2H), 5.13 (дд, J = 26.5, 13.9 Гц, 2H), 6.05 – 5.65 (м, 1H), 7.21 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.47 (дт, J = 24.4, 7.0 Гц, 3H), 8.00 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 33.93, 69.31, 102.06, 118.26, 128.53, 128.89, 129.38, 131.12, 135.16, 135.70, 158.15, 151.07, 155.53. Знайдено: % N 20.42. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: % N 20.74.

6-Алілокси-1,3-диметил-5-феніл--1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.77. Вихід 85%. Ттопл 152-153°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.33 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 4.88 (с, 2H), 5.14 (дд, J = 26.5, 13.8 Гц, 2H), 6.08 – 5.62 (м, 1H), 7.20 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.46 (дт, J = 24.4, 7.0 Гц, 3H). Знайдено: % N 19.54. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: % N 19.72.

6-[Бут-2-енілокси]-1-метил-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.105. Вихід 89%. Ттопл 199-200°C. Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 17.95, 33.94, 69.76, 102.07, 124.23, 128.59, 128.84, 129.37, 131.84, 133.67, 135.17, 135.74, 151.22, 155.74, 158.33. Знайдено: % N 19.38. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: % N 19.72.

4.5.5. Синтез 6-аліламінопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів **2.83**, **2.84** (загальна методика) [291]

До 0.01 моль 6-хлоропіразоло[3,4-*d*]піримідинону **2.81** або **2.82**, розчиненого в 20 мл етанолу, додають при кімнатній температурі 0.03 моль аліламіну. Реакційну суміш нагрівають 4 год при 78°C. Розчиник випарюють, додають воду і перемішують 30 хв. Осад фільтрують та промивають водою.

6-Аліламіно-1-метил-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он **2.83.** Вихід 95%. Ттопл 185-186°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.65 (с, 3H), 3.89 (с, 2H), 5.06 (дд, J = 27.1, 13.5 Гц, 2H), 5.85 (ддд, J = 15.3, 10.0, 4.9 Гц, 1H), 6.00 (т, J = 5.2 Гц, 1H), 7.33 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.55 (дт, J = 23.5, 7.1 Гц, 3H), 8.05 (с, 1H). Знайдено: % N 25.69. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$: % N 26.02.

6-Аліламіно-1,3-диметил-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он **2.84.** Вихід 93%. Ттопл 182-184°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.29 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.89 (с, 2H), 5.06 (дд, J = 27.1, 13.5 Гц, 2H), 5.85 (ддд, J = 15.3, 10.0, 4.9 Гц, 1H), 6.08 (т, J = 5.2 Гц, 1H), 7.29 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.54 (дт, J = 23.5, 7.1 Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 12.9, 31.2, 32.8, 50.5, 71.3, 79.0, 98.2, 128.8, 129.6, 130.2, 134.0, 145.9, 151.5, 152.4, 158.4. Знайдено: % N 24.26. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: % N 24.73.

4.5.6. Галогеноциклізація 6-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів (загальна методика)

До 0.001 моль 6-алілоксипіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.75**, **2.77**, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, додають 0.002 моль галогену, розчиненого в 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 6 год для бромової чи 48 год для йодової. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

8-Бромометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]оксазоло[3,2-а]піримідиній трибромід 2.85. Вихід 62%. Ттопл 222-224°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.59 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 4.65 (м, 1H), 4.71 (м, 2H), 7.30 (м, 2H), 7.53 (м, 3H), 8.23 (с, 1H). Знайдено: % N 9.12. Вирахувано для C₁₄H₁₄Br₃N₄O₂: % N 9.49.

8-Йодометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]оксазоло[3,2-а]піримідиній трийодид 2.86. Вихід 58%. Ттопл 228-230°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.87 (с, 3H), 4.88 (д, J 4.0, 2H), 5.06 (дд, J 1.6, 12.4, 1H), 5.12 (дд, J 1.6, 7.6, 1H), 5.89 (м, 1H), 7.33 (д, J 6.0, 2H), 7.50 (м, 3H), 8.00 (с, 1H). Знайдено: % N 6.98. Вирахувано для C₁₄H₁₄I₃N₄O₂: % N 7.20.

8-Бромометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]оксазоло[3,2-а]піримідиній трибромід 2.87. Вихід 64%. Ттопл 212-213°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 2.38 (с, 3H), 3.54 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 4.61 (м, 1H), 4.72 (м, 2H), 7.32 (м, 2H), 7.50 (м, 3H). Знайдено: % N 9.01. Вирахувано для C₁₅H₁₆Br₃N₄O₂: % N 9.27.

8-Йодометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]оксазоло[3,2-а]піримідиній трийодид 2.88. Вихід 71%. Ттопл 221-222°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 2.41 (с, 3H), 3.55 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 4.51 (м, 1H), 4.83 (м, 2H), 7.33 (м, 2H), 7.54 (м, 3H). Знайдено: % N 6.89. Вирахувано для C₁₅H₁₆I₃N₄O₂: % N 7.07.

4.5.7. Галогеноциклізація 6-аліламінопіразоло[3,4-*d*]піримідинонів (загальна методика)

До 0.001 моль 6-алілоксиамінопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.83**, **2.84**, розчиненого в 15 мл хлороформу, додають 0.002 моль галогену, розчиненого в 10 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують 8 год для хлору, 6 год для бромово чи 48 год для йоду. Осад фільтрують, промивають хлороформом.

8-Хлорометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідрохлорид 2.89. Вихід 63%. Ттопл 231-232°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.65 (м, 2H), 3.89 (м, 1H), 4.12 (м, 1H), 4.28 (с, 3H), 5.65 (м, 1H), 7.43 (м, 2H), 7.66 (м, 3H), 8.25 (с, 1H). Знайдено: % N 20.08. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: % N 20.59.

8-Бромометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідробромід 2.90. Вихід 68%. Ттопл 241-242°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.88 (д, J 8.2, 2H), 4.06 (м, 3H), 4.16 (с, 3H), 5.94 (м, 1H), 7.48 (м, 2H), 7.64 (м, 3H), 8.26 (с, 1H). Знайдено: % N 15.88. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$: % N 16.32.

8-Йодометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідройодид 2.91. Вихід 71%. Ттопл 238-239°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.76 (м, 3H), 4.05 (м, 1H), 4.31 (с, 3H), 5.74 (м, 1H), 7.48 (м, 2H), 7.64 (м, 3H), 8.25 (с, 1H). Знайдено: % N 12.97. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{N}_5\text{O}$: % N 13.38.

8-Бромометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідробромід 2.92. Вихід 65%. Ттопл 222-223°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.36 (с, 3H), 3.58 (д, J 8.6, 1H), 4.01 (м, 6H), 5.94 (м, 1H), 7.48 (м, 2H), 7.63 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 12.5, 34.5, 37.5, 48.0, 58.8, 98.6, 128.6, 130.4, 130.8, 132.2, 147.5, 153.4, 155.1. Знайдено: % N 15.29. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$: % N 15.80.

8-Йодометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиній гідройодид 2.93. Вихід 73%. Ттопл 219-221°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.36 (с, 3H), 3.73 (м, 3H), 4.03 (м, 4H), 5.68 (м, 1H), 7.47 (м, 2H), 7.64 (м, 3H). Знайдено: % N 12.75. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{N}_5\text{O}$: % N 13.04.

4.5.8. Дегідрогалогенування 8-галогенометил-4-оксо-5-феніл-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідиній гідргалогенідів (загальна методика)

До 0.001 моль 8-галогенометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідиній гідрогалогеніду **2.89-2.93**, розчиненого 15 мл ацетонітрилу, додають 0.003 моль калій карбонату, розчиненого в мінімальній кількості води. Суміш перемішують 8 годин. Осад фільтрують, промивають водою, хлороформом.

8-Хлорометил-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.94. Вихід 85%. Ттопл 218-219°C. 3.29 (д, J 8.8, 1H), 3.35 (т, J 8.8, 1H), 3.88 (д, J 12.0, 1H), 4.00 (с, 3H), 4.12 (т, J 6.6, 1H), 4.89 (м, 1H), 7.30 (д, J 5.4, 2H), 7.41 (д, J 5.4, 1H), 7.50 (т, J 6.2, 2H), 8.00 (с, 1H). Знайдено: % N 22.68. Вирахувано для C₁₄H₁₄ClN₅O: % N 23.06.

8-Бромометил-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.95. Вихід 89%. Ттопл 231-232°C. 3.22 (д, J 8.6, 1H), 3.34 (т, J 8.6, 1H), 3.79 (д, J 12.4, 1H), 4.12 (с, 3H), 4.21 (с, J 6.8, 1H), 4.92 (м, 1H), 7.32 (д, J 5.6, 2H), 7.48 (д, J 5.6, 1H), 7.56 (т, J 6, 2H), 8.02 (с, 1H). Знайдено: % N 19.87. Вирахувано для C₁₄H₁₄BrN₅O: % N 20.11.

8-Йодометил-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.96. Вихід 79%. Ттопл 228-229°C. Спектр ЯМР 1H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.29 (д, J 8.8, 1H), 3.35 (т, J 8.8, 1H), 3.86 (д, J 12.4, 1H), 4.02 (с, 3H), 4.05 (т, J 6.8, 1H), 4.86 (м, 1H), 7.29 (д, J 5.6, 2H), 7.44 (д, J 5.6, 1H), 7.51 (т, J 6, 2H), 7.88 (с, 1H). Знайдено: % N 17.31. Вирахувано для C₁₄H₁₄IN₅O: % N 17.72.

8-Бромометил-1,3-диметил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]імідазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.97. Вихід 87%. Ттопл 229-230°C. Спектр ЯМР 1H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.32 (д, J 8.6, 1H), 3.45 (т, J 8.6, 1H), 3.81 (д, J 12.0, 1H), 4.09 (с, 3H), 4.13 (с, J 6.6, 1H), 4.93 (м, 1H),

7.35 (д, J 5.6, 2H), 7.48 (д, J 5.6, 1H), 7.54 (т, J 6, 2H), 8.05 (с, 1H). Знайдено: % N 18.99. Вирахувано для $C_{15}H_{16}BrN_5O$: % N 19.34.

8-Йодометил-1,3-диметил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідин-4-он 2.98. Вихід 78%. Ттопл 226-1-227°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.25 (д, J 8.4, 1H), 3.39 (т, J 8.4, 1H), 3.78 (д, J 11.8, 1H), 4.13 (с, 3H), 4.25 (с, J 6.6, 1H), 4.98 (м, 1H), 7.28 (д, J 5.6, 2H), 7.41 (д, J 5.6, 1H), 7.55 (т, J 6, 2H), 7.98 (с, 1H). Знайдено: % N 17.36. Вирахувано для $C_{15}H_{16}IN_5O$: % N 17.11.

1,8-Диметил-5-феніл-4,5,-дигідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідин-4-он 2.99. До 0.001 моль 8-йодометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-е][1,3]імідазоло[3,2-а]піримідиний гідройодиду **2.91**, розчиненого 15 мл ацетонітрилу, додають 0.005 моль триетиламіну, розчиненого в 5 мл ацетонітрилу. Суміш нагрівають 2 години. Осад фільтрують, хлороформом. Вихід 65%. Ттопл 201-202°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.69 (с, 3H), 4.29 (с, 3H), 6.81 (с, 1H), 7.33 (д, J 8.8, 2H), 7.53 (м, 3H), 8.12 (с, 1H). Знайдено: % N 25.76. Вирахувано для $C_{14}H_{13}N_5O$: % N 26.12.

4.6. Синтез 4-оксо-9-феніл-2,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тригалогенідів 2.100-2.103 (загальна методика).

До розчину 0.0008 моль тіоетеру **2.30**, **2.31** у 30 мл льодяної оцтової кислоти прикапують при постійному перемішуванні розчин 0.0016 моль галогену у 10 мл льодяної оцтової кислоти. Після прикапування суміш перемішують (Br – 8 год, I – 72 год). Осад фільтрують. Промивають льодяною оцтовою кислотою.

8-Бром-4-оксо-5,9-дифеніл-2,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тирбромід 2.100. Вихід 70%. $T_{розкл}$ 189-191°C. Спектр ЯМР 1H , ДМСО- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.30 (1H, д, J = 14.0, CH_2 тіазиній);

3.60 (1H, д, $J = 14.0$, CH₂ тіазиній); 5.59; (1H, с, 8-Н); 6.73 (1H, с, 9-Н); 7.71-7.48 (9H, м, 2C₆H₅); 7.91 (1H, д, $J = 8.0$, 6'-Н); 9.12 (1H, с, СН піразол); 14.70 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 35.40, Н 2.31, Br 46.89, N 8.31. Вирахувано для C₂₀H₁₆Br₄N₄OS, %: С 35.32, Н 2.37, Br 47.00, N 8.24.

8-Йодо-4-оксо-5,9-дифеніл-2,4,5,7,8,9-гексагідро-піразоло[4',3':5,6]-піримідо-[2,1-*b*][1,3]тіазінія трийодид 2.101. Вихід: 70%. $T_{пл}$ 174-175°C. Спектр ЯМР ¹H: DMSO-d₆, δ , м.ч., J (Гц): 3.12 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 3.46 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 5.49 (1H, с, 8-Н); 6.67 (1H, с, 9-Н); 7.78-7.45 (10H, м, 2C₆H₅); 9.12 (1H, с, СН піразол); 14.69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 17.4; 36.2; 67.8; 104.1; 126.7; 127.9; 129.5; 129.7; 130.7; 130.9; 130.9; 131.8; 133.2; 134.6; 135.8; 149.4; 154.5; 166.5. Знайдено, %: С 26.58, Н 1.88, I 58.89, N 6.41. Вирахувано для C₁₅H₁₄I₄N₄OS, %: С 26.67, Н 1.86, I 58.48, N 6.45.

8-Бром-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-9-феніл-2,4,5,7,8,9-гексагідро-піразоло[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній трибромід 2.102. Вихід 86%. $T_{розкл}$ 130-132°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆: δ , м.ч., J (Гц): 1.30 (6H, д, $J = 8.0$, 2CH₃ ізопропіл), 3.05 (1H, септ, $J = 8.0$, СН ізопропіл); 3.29 (1H, д, $J = 14.0$, CH₂ тіазиній); 3.60 (1H, д, $J = 14.0$, CH₂ тіазиній); 5.59 (1H, с, 8-Н); 6.72 (1H, с, 9-Н); 7.74 – 7.37 (8H, м, арил); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, 6'-Н); 9.11 (1H, с, СН піразол); 14.69 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 38.34, Н 3.11, Br 44.33, N 7.79. Вирахувано для C₂₃H₂₂Br₄N₄OS, %: С 38.25, Н 3.07, Br 44.26, N 7.76.

8-Йод-5-(4-ізопропілфеніл)-4-оксо-9-феніл-2,4,5,7,8,9-гексагідро-піразоло[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній трийодид 2.103. Вихід 92%. $T_{пл}$ 165-166°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆: δ , м.ч., J (Гц): 1.27 (6H, д, $J = 8.0$, 2CH₃ ізопропіл); 3.03 (1H, септ, $J = 8.0$, СН ізопропіл); 3.09 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 3.44 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 5.48 (1H, с, 8-Н); 6.69 (1H, с, 9-Н); 7.44 (3H, м, 3'',4'',5''-Н); 7.49 (1H, д, $J = 8$, 5'-Н); 7.59 (2H, м, 2',3'-Н); 7.64 (2H, м, 2'',6''-Н); 7.78 (1H, д, $J = 8.0$, 6'-Н); 9.09 (1H, с, СН піразол); 14.68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆:C₆D₆ (1:1): δ , м.ч., J (Гц): 1.37 (6H, д, J

= 8.0, 2CH₃ ізопропіл); 3.07 (1H, септ, $J = 8.0$, CH ізопропіл); 3.22 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 3.51 (1H, д, $J = 11.0$, CH₂ тіазиній); 5.62 (1H, с, 8-H); 6.95 (1H, с, 9-H); 7.55 (3H, м, 3'',4'',5''-H); 7.59 (2H, с, 2', 3'-H); 7.64 (1H, д, $J = 8.0$, 5'-H); 7.85 (2H, д, $J = 8.0$, 2'',6''-H); 8.06 (1H, д, $J = 8$, 6'-H); 9.19 (1H, с, CH піразол); 15.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆. δ , м.ч., J (Гц): 17.7 (дт, $J = 160$, $J = 6$, 8-C); 24.5 (м, $J = 125$, $J = 5$, (CH₃)₂); 34.1 (дсепт, $J = 128$, $J = 4$, CHMe₂); 36.4 (тт, $J = 149$, $J = 6$, 7-C); 67.9 (дм, $J = 152$, 9-C); 104.3 (д, $J = 9$, 3a-C); 127.0 (дм, $J = 157$, 4'-H); 128.9 (дт, $J = 161$, $J = 6$, 6'-C); 129.2 (дт, $J = 159$, $J = 7$, 2'-C); 129.6 (дд, $J = 162$, $J = 5$ 4''-C); 130.1 (дм, $J = 165$, 2'',6''-C); 132.5 (тт, $J = 10$, $J = 2$, 1''-C); 133.6 (д, $J = 204$, 3-C); 136.2 (к, $J = 6$, 4'-C); 149.6 (м, 1'-C); 152.6 (м, 9b-C); 154.9 (с, 4-C); 166.9 (т, $J = 7$, 5a-C). Знайдено, %: C 30.38, H 2.41, I 55.58, N 6.22. Вирахувано для C₂₃H₂₂I₄N₄OS, %: C 30.35, H 2.44, I 55.77, N 6.16.

8-Бром-4-оксо-5,9-дифенил-2,4,5,7,8,9-ексагідропіразоло[4',3':5,6]-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тирбромід 2.104. 0.001 моль Триброміду **2.100** обробляють 10 мл ацетону. Осад фільтрують та промивають ацетоном. Вихід 95%, біла мілкокристалічна речовина, $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆: δ , м.д., J (Гц): 3.28 (1H, д, $J = 14$, 7-CH₂); 3.63 (1H, д, $J = 14$, 7-CH₂); 5.60; (1H, с, 8-H); 6.73 (3H, с, 9-H); 7.49-7.44 (3H, м, феніл); 7.74-7.65 (6H, м, феніл); 7.92 (1H, д, $J = 8$, 6'-H); 9.11 (1H, с, CH піразол); 14.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C в ДМСО-d₆: 34.6; 41.9; 66.6; 104.4; 126.9; 129.9; 130.0; 130.1; 130.2; 130.8; 131.1; 132.1; 134.9; 133.4; 135.6; 149.5; 154.8; 166.7. Mass (m/z): 439; 519. Знайдено: %C 46.32, %H 2.99, %Br 30.68, %N 10.82. Вирахувано для C₂₀H₁₆Br₂N₄OS: %C 46.15, %H 3.07, %Br 30.77, %N 10.77.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів сполуки **2.104** виконано на монокристалльному дифрактометрі «Xcalibur-3» фірми «Oxford Diffraction» (MoK α -випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор «Sapphire-3»). Розшифровка та уточнення структури виконані по програмі SHELX-97 [383]. Координати неводневих атомів знайдені прямим методом,

атоми гідрогену знайдені в різнісному синтезі Фурье та уточнені по моделі «наездника». Уточнення структури **2.104** виконано методом найменших квадратів в повноматричному анізотропному наближенні. Для аналізу структури та виготовлення рисунків використана програма WinGX [384]. Основні кристалографічні дані та результати уточнення структури **2.104** приведені в табл.4.1.. Уточнені координати атомів та основні геометричні характеристики структури наведені в табл. 4.2.-4.4.

Таблица 4.1. Основні кристалографічні дані та результати уточнення для структури **2.104**

Эмпирическая формула	C ₂₀ H ₁₆ Br ₂ N ₄ OS
<i>M_r</i> , а.е.м	520.25
<i>T</i> , К	293(2)
λ (MoKα), Å	0.71073
Сингония, простр.группа	Триклинная, <i>P</i> -1
Параметры решетки (Å, °)	a=9.1312(4), α=69.161(4) b=10.0545(5), β=78.548(4), c= 11.9752(6), γ=87.219(4)
Объем ячейки <i>V</i> , Å ³	1006.77(8)
<i>Z</i>	2
Плотность <i>d_x</i> , г/см ³	1.716
Коэфф. ослабления μ(MoKα), мм ⁻¹	4.148
<i>F</i> ₀₀₀	516
Размеры кристалла, мм	0.16x0.07x0.04
Интервал углов, °	3.01≤θ≤26.00
Пределы индексов	-11≤ <i>h</i> ≤11, -12≤ <i>k</i> ≤12, -10≤ <i>l</i> ≤14
Отражений измеренных/независимых	6486/3917 (<i>R</i> _{int} = 0.0290)
Полнота охвата, %	98.6
Пропускание <i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.8516/0.5566
Метод уточнения	Полноматричный МНК по <i>F</i> ² _{hkl}
Данных/параметров в МНК	3917/254
<i>S</i>	0.980
<i>R</i> -фактор по наблюдаемым отр. (<i>I</i> >2σ _{<i>I</i>})	<i>R</i> ₁ =0.0420, <i>wR</i> ² =0.0856
<i>R</i> -фактор по всем отр.	<i>R</i> ₁ =0.0741, <i>wR</i> ² =0.0949
σσ _{max} /σσ _{min} , эл./Å ³	0.343/-0.528

Таблиця 4.2. Еквівалентні теплові поправки ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) та координати атомів ($\times 10^4$) в структурі **2.104** U_{eq} визначені як 1/3 шпура ортогоналізованого тензора U_{ij} .

Атом	x	y	z	U_{eq}
Br(1)	1573(1)	5958(1)	3657(1)	56(1)
Br(2)	2919(1)	-1880(1)	8540(1)	58(1)
S(6)	4464(1)	5729(1)	1429(1)	39(1)
O(1)	8131(2)	3508(2)	3942(2)	44(1)
N(1)	3392(3)	1387(3)	5359(2)	35(1)
N(2)	4321(3)	681(3)	6119(2)	38(1)
N(5)	6200(3)	4472(2)	2964(2)	28(1)
N(10)	3818(3)	3410(2)	3511(2)	29(1)
C(3)	5721(4)	1203(3)	5780(3)	38(1)
C(3A)	5739(3)	2368(3)	4701(3)	32(1)
C(4)	6839(4)	3407(3)	3901(3)	32(1)
C(5A)	4811(3)	4417(3)	2742(3)	28(1)
C(7)	2535(4)	5369(3)	1453(3)	39(1)
C(8)	1633(4)	4697(3)	2723(3)	38(1)
C(9)	2231(3)	3271(3)	3414(3)	34(1)
C(10A)	4279(3)	2405(3)	4521(3)	29(1)
C(11)	7211(3)	5653(3)	2171(3)	30(1)
C(12)	7196(4)	6862(3)	2453(3)	44(1)
C(13)	8186(4)	7978(4)	1719(4)	51(1)
C(14)	9161(4)	7858(4)	737(3)	44(1)
C(15)	9170(4)	6644(3)	457(3)	40(1)
C(16)	8184(4)	5510(3)	1190(3)	35(1)
C(17)	2059(4)	2137(3)	2884(3)	38(1)
C(18)	3127(4)	1920(3)	1977(3)	44(1)
C(19)	2906(5)	858(4)	1543(4)	57(1)
C(20)	1658(5)	11(4)	2014(4)	66(1)
C(21)	593(5)	204(4)	2919(5)	70(1)
C(22)	772(4)	1262(4)	3369(4)	51(1)
H(2)	4031	-45	6768	45
H(3)	6515	865	6177	45
H(7A)	2080	6254	1041	47
H(7B)	2504	4739	1003	47
H(8)	607	4542	2657	45
H(9)	1638	2949	4244	41

H(12)	6532	6934	3125	53
H(13)	8185	8807	1896	62
H(14)	9826	8606	252	53
H(15)	9831	6577	-220	48
H(16)	8187	4678	1017	42
H(18)	3993	2487	1660	53
H(19)	3619	724	923	68
H(20)	1526	-706	1720	79
H(21)	-259	-382	3234	84
H(22)	48	1391	3986	61

Таблиця 4.3. Довжини зв'язків та валентні кути (Å, °) в структурі **2.104**.

Br(1)-C(8)	1.960(3)	N(10)-C(10A)	1.397(4)	C(12)-C(13)	1.390(5)
S(6)-C(5A)	1.731(3)	N(10)-C(9)	1.493(4)	C(13)-C(14)	1.365(5)
S(6)-C(7)	1.808(3)	C(3)-C(3A)	1.400(4)	C(14)-C(15)	1.376(5)
O(1)-C(4)	1.201(4)	C(3A)-C(10A)	1.388(4)	C(15)-C(16)	1.398(4)
N(1)-C(10A)	1.318(4)	C(3A)-C(4)	1.423(4)	C(17)-C(18)	1.380(5)
N(1)-N(2)	1.357(4)	C(7)-C(8)	1.508(4)	C(17)-C(22)	1.399(5)
N(2)-C(3)	1.335(4)	C(8)-C(9)	1.516(4)	C(18)-C(19)	1.381(5)
N(5)-C(5A)	1.354(4)	C(9)-C(17)	1.516(5)	C(19)-C(20)	1.356(6)
N(5)-C(4)	1.446(4)	C(11)-C(12)	1.371(4)	C(20)-C(21)	1.368(6)
N(5)-C(11)	1.456(3)	C(11)-C(16)	1.372(4)	C(21)-C(22)	1.381(6)
N(10)-C(5A)	1.338(3)				

C(5A)-S(6)-C(7)	102.77(14)	N(10)-C(9)-C(8)	111.3(2)
C(10A)-N(1)-N(2)	102.2(2)	N(10)-C(9)-C(17)	110.9(2)
C(3)-N(2)-N(1)	114.6(2)	C(8)-C(9)-C(17)	113.0(3)
C(5A)-N(5)-C(4)	125.9(2)	N(1)-C(10A)-C(3A)	114.2(3)
C(5A)-N(5)-C(11)	119.2(2)	N(1)-C(10A)-N(10)	123.4(3)
C(4)-N(5)-C(11)	114.8(2)	C(3A)-C(10A)-N(10)	122.4(3)
C(5A)-N(10)-C(10A)	117.7(3)	C(12)-C(11)-C(16)	121.9(3)
C(5A)-N(10)-C(9)	126.1(2)	C(12)-C(11)-N(5)	118.8(3)
C(10A)-N(10)-C(9)	116.1(2)	C(16)-C(11)-N(5)	119.3(3)
N(2)-C(3)-C(3A)	105.3(3)	C(11)-C(12)-C(13)	119.1(3)
C(10A)-C(3A)-C(3)	103.7(3)	C(14)-C(13)-C(12)	120.0(3)
C(10A)-C(3A)-C(10A)	121.8(3)	C(13)-C(14)-C(15)	120.7(3)

C(4)			
C(3)-C(3A)-C(4)	134.4(3)	C(14)-C(15)-C(16)	119.9(3)
O(1)-C(4)-C(3A)	129.1(3)	C(11)-C(16)-C(15)	118.5(3)
O(1)-C(4)-N(5)	119.9(3)	C(18)-C(17)-C(22)	119.6(3)
C(3A)-C(4)-N(5)	110.9(3)	C(18)-C(17)-C(9)	122.8(3)
N(10)-C(5A)-N(5)	120.5(3)	C(22)-C(17)-C(9)	117.6(3)
N(10)-C(5A)-S(6)	124.6(2)	C(17)-C(18)-C(19)	119.8(3)
N(5)-C(5A)-S(6)	114.9(2)	C(20)-C(19)-C(18)	120.5(4)
C(8)-C(7)-S(6)	113.2(2)	C(19)-C(20)-C(21)	120.5(4)
C(7)-C(8)-C(9)	112.4(3)	C(20)-C(21)-C(22)	120.6(4)
C(7)-C(8)-Br(1)	111.0(2)	C(21)-C(22)-C(17)	119.0(4)
C(9)-C(8)-Br(1)	109.1(2)		

Таблиця 4.4. Торсійні кути (°) в структурі **2.104**

C(10A)-N(1)-N(2)-C(3)	-0.8(3)	N(2)-N(1)-C(10A)-N(10)	178.8(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(3A)	0.4(4)	C(3)-C(3A)-C(10A)-N(1)	-0.8(4)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(10A)	0.2(3)	C(4)-C(3A)-C(10A)-N(1)	-178.4(3)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	177.4(3)	C(3)-C(3A)-C(10A)-N(10)	-178.6(3)
C(10A)-C(3A)-C(4)-O(1)	-180.0(3)	C(4)-C(3A)-C(10A)-N(10)	3.7(5)
C(3)-C(3A)-C(4)-O(1)	3.2(6)	C(5A)-N(10)-C(10A)-N(1)	178.1(3)
C(10A)-C(3A)-C(4)-N(5)	2.4(4)	C(9)-N(10)-C(10A)-N(1)	-0.5(4)
C(3)-C(3A)-C(4)-N(5)	-174.4(3)	C(5A)-N(10)-C(10A)-C(3A)	-4.2(4)
C(5A)-N(5)-C(4)-O(1)	173.3(3)	C(9)-N(10)-C(10A)-C(3A)	177.2(3)
C(11)-N(5)-C(4)-O(1)	-3.4(4)	C(5A)-N(5)-C(11)-C(12)	89.3(4)
C(5A)-N(5)-C(4)-C(3A)	-8.9(4)	C(4)-N(5)-C(11)-C(12)	-93.8(3)
C(11)-N(5)-C(4)-C(3A)	174.5(2)	C(5A)-N(5)-C(11)-C(16)	-92.8(4)
C(10A)-N(10)-C(5A)-N(5)	-1.8(4)	C(4)-N(5)-C(11)-C(16)	84.1(4)
C(9)-N(10)-C(5A)-N(5)	176.6(3)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.5(5)
C(10A)-N(10)-C(5A)-S(6)	178.7(2)	N(5)-C(11)-C(12)-C(13)	178.3(3)
C(9)-N(10)-C(5A)-S(6)	-2.9(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.3(6)
C(4)-N(5)-C(5A)-N(10)	9.0(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.4(6)
C(11)-N(5)-C(5A)-N(10)	-174.5(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.7(5)
C(4)-N(5)-C(5A)-S(6)	-171.5(2)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.7(5)
C(11)-N(5)-C(5A)-S(6)	5.0(3)	N(5)-C(11)-C(16)-C(15)	-178.5(3)
C(7)-S(6)-C(5A)-N(10)	1.3(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.8(5)
C(7)-S(6)-C(5A)-N(5)	-178.2(2)	N(10)-C(9)-C(17)-C(18)	-37.0(4)
C(5A)-S(6)-C(7)-C(8)	29.4(3)	C(8)-C(9)-C(17)-C(18)	88.7(4)
S(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-61.2(4)	N(10)-C(9)-C(17)-C(22)	141.2(3)
S(6)-C(7)-C(8)-Br(1)	61.3(3)	C(8)-C(9)-C(17)-C(22)	-93.0(4)
C(5A)-N(10)-C(9)-C(8)	-26.0(4)	C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	1.1(5)

C(10A)-N(10)-C(9)-C(8)	152.4(3)	C(9)-C(17)-C(18)-C(19)	179.4(3)
C(5A)-N(10)-C(9)-C(17)	100.7(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-1.1(6)
C(10A)-N(10)-C(9)-C(17)	-80.9(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.6(6)
C(7)-C(8)-C(9)-N(10)	58.6(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.2(6)
Br(1)-C(8)-C(9)-N(10)	-64.9(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	0.2(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(17)	-66.9(4)	C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	-0.7(5)
Br(1)-C(8)-C(9)-C(17)	169.6(2)	C(9)-C(17)-C(22)-C(21)	-179.0(3)
N(2)-N(1)-C(10A)-C(3A)	1.0(3)		

8-Йодо-9-метил-4-оксо-5-феніл-2,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло-[4',3':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]оксазінія трийодид 2.106. До розчину 0.001 моль етеру **2.105** у 15 мл хлороформу прикапують при постійному перемішуванні розчин 0.002 моль галогену у 10 мл хлороформу. Після прикапування суміш перемішують 6 год. Осад фільтрують. Промивають хлороформом. Вихід: 67%. $T_{пл}$ 187-189°C. Спектр ЯМР 1H : DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.12 (3H, д, CH₃); 3.34 (1H, д, $J = 10.0$, CH₂), 3.54 (1H, д, $J = 10.0$, CH₂); 5.32 (1H, с, 8-H); 6.56 (1H, с, 9-H); 7.65-7.36 (5H, м, C₆H₅); 8.34 (1H, с, CH піразол); 14.69 (1H, с, HN). Знайдено: % N 7.39. Вирахувано для C₁₄H₁₆I₄N₄O₂: % N 7.20.

4.7. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтїопіразоло[4,3-*d*]піримідин-7-онів.

4.7.1. Синтез 5-тіоксопіразоло[4,3-*d*]піримідин-7-онів

Метил 3-метил-4-[(фенілкарбамоїлтіо)аміно]-1H-піразол-5-карбоксилат 2.108. До розчину 2.79 г (0.018 моль) амінопіразолу **2.107**, розчиненого в 10 мл етанолу, додають 2.14 мл (0.018 моль) фенілізотїоціанату. Суміш кип'яють 8 год. Після охолодження осад фільтрують і перекристалізують з етанолу. Вихід 84%. $T_{топл}$ 135-137°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 7.10-7.50 (5H, м, C₆H₅); 8.92 (1H, с, NH-феніл); 9.70 (1H, с, NH); 13.24

(1H, с, NH піразол). Знайдено, %: N 19.17. Вирахувано для $C_{13}H_{14}N_4OS$, %: N 19.30.

3-Метил-6-феніл-5-тіо-1,4,5,6-тетрагідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он 2.109. До 0.017 моль тіосечовини **2.108**, розчиненої в 20 мл етанолу, додають 1.9 г (0.034 моль) KOH, розчиненого в 3мл H_2O . Суміш нагрівають протягом 8 год, охолоджують, виливають у трикратний об'єм води, підкислюють до pH=5. Осад фільтрують, очищують переосадженням з водного розчину KOH оцтовою кислотою. Вихід 87%. $T_{\text{топл}}$ 298-300°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.41 (3H, с, CH_3); 7.47-7.22 (5H, м, C_6H_5); 13.03 (1H, с, NH піразол); 13.93 (1H, с, NH тіоамід). Знайдено, %: N 21.65. Вирахувано для $C_{12}H_{10}N_4OS$, %: N 21.69.

4.7.2. Синтез 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів 2.110-2.112 (Загальна методика).

До 15 мл етилового спирту додають 0.23 г (0.01 моль) металічного Na. До розчину додають 0.0078 моль піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону **2.109** і перемішують до повного розчинення, додають 0.0094 моль алкеніл(алкініл)галогеніду і нагрівають на киплячій водяній бані 1 год. Після охолодження осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

5-Алілтіо-3-метил-6-феніл-1,4,5,6-тетрагідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он 2.110. Вихід 85%. $T_{\text{топл}}$ 193-194°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.54 (3H, с, CH_3); 3.76 (2H, д, $J = 6.8$, 1-H, аліл); 5.12 (1H, д, $J = 10.0$, 3-H аліл); 5.30 (1H, д, $J = 16.8$, 3-H аліл); 5.89 (1H, м, 2-H аліл); 7.38 (2H, с. уширений, 2,6-H, C_6H_5); 7.54 (3H, с, 3,4,5-H, C_6H_5); 13.80 (1H, с, уширений, NH). Спектр ^{13}C , DMSO- d_6 : 10.41; 35.57; 119.37; 130.07; 130.38; 133.57; 136.52; 153.62. Знайдено, %: N 18.56. Вирахувано для $C_{15}H_{14}N_4OS$, %: N 18.78.

5-Металілтіо-3-метил-6-феніл-1,4,5,6-тетрагідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он 2.111. Вихід 72%. $T_{\text{топл}}$ 170-172°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 1.73 (3H, с, CH_3 металіл); 2.43 (3H, с, CH_3 піразол); 3.80 (2H,

с, 1-CH₂, металіл); 4.86 (1H, с, 3-Н, металіл); 5.03 (1H, с, 3-Н, металіл); 7.56 – 7.36 (5H, м, C₆H₅); 13.85 (1H, с, уширений, NH). Знайдено, %: N 17.65. Вирахувано для C₁₆H₁₆N₄OS, %: N 17.93.

3-Метил-6-феніл-5-цинамілтію-1,4,5,6-тетрагідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он 2.112. Вихід 65%. T_{топл} 240-241°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆ δ, м.ч., J (Гц): 3.27 (3H, с, CH₃); 3.96 (2H, д, J = 6.3, 1-Н цинаміл); 6.42–6.26 (1H, м, 2-Н цинаміл); 6.70 (1H, д, J = 15.5, 3-Н цинаміл); 7.23-7.55 (10H, м, C₆H₅); 13.73 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 14.71. Вирахувано для C₂₁H₁₈N₄OS, %: N 14.96.

4.7.3. Синтез 5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-3H-піразоло[3,4-e][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідиній тригалогенідів 2.113-2116 (загальна методика).

До розчину 0.0008 моль тіоестеру **2.110-2.112** у 30 мл льодяної оцтової кислоти прикапують при постійному перемішуванні розчин 0.0016 моль галогену у 10 мл льодяної оцтової кислоти. Після прикапування суміш перемішують (Br – 3 год, I – 72 год). Осад фільтрують. Промивають льодяною оцтовою кислотою.

8-Бромометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-3H-піразоло[3,4-e][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідиній трибромід 2.113. Вихід 51%. T_{розкл} 185-186°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, 293 K, δ, м.ч., J (Гц): 2.68 (3H, с, CH₃); 3.8-4.2 (4H, м, CH₂ тіазоліній + CH₂Br); 6.12 (1H, м, CH тіазоліній); 7.64-7.71 (5H, м, C₆H_{5аром}); 13.7 (1H, с, уширений, NH). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆-C₆D₆ 1:1, 293 K, δ, м.ч., J (Гц): 2.88 (3H, с, 1-CH₃); 4.05-4.35 (4H, м, CH₂ тіазоліній + CH₂Br); 6.24 (1H, м, CH тіазоліній); 7.69 (3H, м, 3-5-Н C₆H₅); 7.82 (1H, д, J = 8.0, 6-Н C₆H₅); 7.87 (1H, д, J = 8.0, 2-Н, C₆H₅); 15.1 (1H, с, уширений, NH). Спектр ¹³C, ДМСО-d₆, 293 K, δ, м.ч.: 11.03; 31.15; 36.43; 67.03; 123.37; 128.44; 128.64; 130.45; 130.83; 130.88; 132.03; 132.15; 133.42; 136.94; 169.29. Знайдено, %: N 9.18, Br 51.10. Вирахувано для C₁₅H₁₄Br₄N₄OS, %: N 9.07, Br 51.72.

8-Йодометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-3H-піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.114. Вихід 76%. $T_{\text{розкл}}$ 195-197°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , 293 K, δ , м.ч., J (Гц): 2.66 (3H, с, CH_3); 3.63 (2H, м, CH_2I); 3.82 (1H, д, $J = 10.0$, CH_2 тіазоліній); 4.08 (1H, т, $J = 10.0$, CH_2 тіазоліній); 5.95 (1H, т, $J = 8.7$, CH тіазоліній); 7.55-7.65 (5H, м, C_6H_5); 13,5 (1H, с, уширений, NH). Спектр ЯМР ^1H , в суміші $\text{DMSO-d}_6:\text{C}_6\text{D}_6$ (1:1); 293 K, δ , м.ч., J (Гц): 2.63 (3H, с, CH_3); 3.54 (1H, д, $J = 8.0$, CH_2I); 3.72 (2H, м, CH_2 тіазоліній + CH_2I); 4.09 (1H, т, $J = 10.0$, CH_2 тіазоліній); 5.88 (1H, т, $J = 8.7$, CH тіазоліній); 7.31 (1H, т, $J = 8.0$, 4-Н феніл); 7.37 (2H, м, 3,5-Н феніл); 7.59 (1H, д, 6-Н C_6H_5); 7.65 (1H, д, 2-Н C_6H_5); 14,88 (1H, с, уширений, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 , 293 K: 2.79; 19.67; 36.89; 67.47; 122.89; 128.07; 128.19; 130.60; 130.68; 131.81; 136.45; 153.28; 168.39. Знайдено, % N 7.05, I 62.05. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{I}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: N 6.95, I 62.98.

8-Бромометил-1,8-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-3H-піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.115. Вихід 64%. $T_{\text{розкл}}$ 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.08 (3H, с, CH_3 тіазоліній); 2.80 (3H, с, CH_3 піразол); 3.81 (1H, д, $J = 11.2$, CH_2 тіазоліній); 3.98 (1H, д, $J = 11.2$, CH_2 тіазоліній); 4.26 (2H, м, CH_2Br); 7.69 (5H, с, C_6H_5); 14.36 (1H, с, уширений, NH). Знайдено, %: N 8.99, Br 49.83. Вирахувано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: N 8.86, Br 50.57.

8-Йодметил-1,8-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-3H-піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.116. Вихід 71%. $T_{\text{розкл}}$ 193-194°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.06 (3H, с, CH_3 тіазоліній); 2.77 (3H, с, CH_3 піразол); 3.78 (2H, м, CH_2 тіазоліній); 3.98 (2H, с, CH_2I); 7.64 (5H, м, феніл); 14.80 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^1H , суміш $\text{DMSO-d}_6:\text{C}_6\text{D}_6$ (1:2); δ , м.ч., J (Гц): 2.32 (3H, с, CH_3 тіазоліній); 2.93 (3H, с, CH_3 піразол); 4.12, (2H, д, $J = 12.2$, CH_2 тіазоліній); 4.21 (2H, д, $J = 12.0$, CH_2I); 7.72 (2H, м, 4-Н+5-Н); 7.77 (1H, т, $J = 8.0$, 3-Н C_6H_5); 7.84 (1H, д, $J = 8.0$, 6-Н C_6H_5); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, 2-Н C_6H_5); 15.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ ,

м.ч., J (Гц): 12.90 (тм, $J = 155$, CH_2I); 14.45 (км, уширений, $J = 154$, 5- CH_3); 25.51 (к, $J = 130$, 3- CH_3); 42.69 (тм, $J = 151$, 6-С); 78.25 (м, 5-С); 122.63 (с, уширений, 9а-С); 128.66 (дм, $J = 163$, 2'-С); 128.77 (дм, $J = 163$, 6'-С); 131.06 (дм, $J = 164$, 3',5'-С); 132.22 (дт, $J = 159$, $J = 7$, 4'-С); 134.20 (с, уширений, 3-С); 136.56 (м, 1'-С); 153.52 (с, уширений, 9-С); 169.44 (с, 7а). Знайдено, %: N 6.95, I 60.73. Вирахувано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{I}_4\text{N}_4\text{O}_5$, %: N 6.83, I 61.90.

4.7.4. Одержання 8-галогено-1-метил-4-оксо-5,9-дифеніл-3,4,5,7,8,9-гекса-гідропіразоло[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній тригалогенідів 2.117, 2.118.

До розчину 0.0006 моль тіоетеру 2.112 у 30 мл льодяної оцтової кислоти прикапують при постійному перемішуванні розчин 0.0012 моль галогену у 10 мл льодяної оцтової кислоти. Після прикапування суміш перемішують (Br – 6 год, I – 72 год). Осад фільтрують. Промивають льодяною оцтовою кислотою.

8-Бром-1-метил-4-оксо-5,9-дифеніл-3,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло-[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній трибромід 2.117. Вихід 64%. $T_{\text{розкл}}$ 215-216°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.35 (3H, с, 3- CH_3); 3.14 (1H, д $J = 13.2$, CH_2 тіазиній); 3.52 (1H, д, $J = 13.2$, CH_2 тіазиній); 5.53 (1H, м, 6-Н); 6.49 (1H, с, 5-Н); 7.48 (3H, м, 3'-5'-Н); 7.57 (1H, м, 6''-Н); 7.72 (5H, м, 3''-5''-Н, 2',6'-Н); 7.90 (1H, м, 2''Н); 14.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 12.26 (к, $J = 130$, CH_3); 33.69 (тд, $J = 149$, $J = 6$, 7-С); 42.68 (дт, $J = 163$, $J = 7$, 6-С); 68.42 (дм, $J = 151$, 5-С); 126.58 (10а-С); 126.83 (дм, $J = 163$, 2',6'-С); 130.02 (дм, $J = 168$, 3''-С); 130.08 (дм, $J = 168$, 4''-С); 130.41 (дд, $J = 162$, $J = 8$, 2', 6'-С); 130.53 (дт, $J = 170$, $J = 8$, 4'-С); 130.92 (дд, $J = 164$, $J = 6$, 2''-С); 131.20 (дд, $J = 164$, $J = 6$, 6''-С); 132.17 (дт, $J = 163$, $J = 7$, 4''-С); 134.95 (т, $J = 10$, 1''-С); 135.54 (к, $J = 7$, С-3); 153.31 (м, С-10); 163.47 (т, $J = 5$, С-8а). Знайдено, %: N 8.17, Br 45.13. Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}_5$, %: N 8.07, Br 46.05.

8-Йодо-1-метил-4-оксо-5,9-дифеніл-3,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло-[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазиній трийодид 2.118. Вихід 80%. $T_{\text{топл}}$ 105-106°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.91 (1H, д, $J = 13.7$, CH_2 тіазиній); 3.38 (1H, д, $J = 14.3$, CH_2 тіазиній); 5.53 (1H, м, 6-H); 6.44 (1H, с, 5-H); 7.52-7.88 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 14.72 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 6.46, I 55.80. Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{I}_4\text{N}_4\text{O}_5$, %: N 6.35, I 57.55.

4.8. Синтез піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів 2.125-2.128.

(загальна методика) [299, 300]

До розчину 0.19 г (0.0009 моль) 5-аліл(металіл)-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.119**, **2.120** в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають при перемішуванні розчин 0.0018 моль галогену в 20 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 3 доби. Осад фільтрують промивають хлороформом і сушать на повітрі. Сухий продукт **2.121-2.124** розчиняють в 5 мл ДМСО і до одержаного розчину додають 5% водний розчин Na_2SO_3 до знебарвлення. Осад фільтрують і перекристалізують з суміші етанолу і оцтової кислоти в співвідношенні 2:1.

7-Бромометил-6,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.125. Вихід 58%. $T_{\text{топл}}$ 188-190°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6); δ , м.ч., J (Гц): 3.85 (2H, д, $J = 8.0$, CH_2Br); 4.43–4.34 (3H, м, 7-CH, SCH_2); 8.05 (1H, с, Н-3); 13.64 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 19.81, Br 27.42. Вирахувано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}_5$, %: N 19.51, Br 27.83.

7-Йодметил-6,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.126. Вихід 68%. $T_{\text{топл}}$ 135-137°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6); δ , м.ч., J (Гц): 3.70 (2H, д $J = 5.0$, CH_2I); 4.35–4.28 (3H, м, 7-CH, SCH_2); 7.98 (1H, с, Н-3); 13.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 11.0; 43.8; 52.7; 102.7; 135.3; 154.2; 156.1; 162.2.

Табл.4.5. Основні кристалографічні дані для сполуки **2.126**.

Параметри комірки	
$a[\text{\AA}]$	6.1413(7)
$b[\text{\AA}]$	15.075(6)
$c[\text{\AA}]$	11.530 (1)
$\alpha[^\circ]$	76.706(6)
$\beta[^\circ]$	77.228(6)
$\gamma[^\circ]$	75.336(7)
$V[\text{\AA}^3]$	564.6(1)
Z	2
D розр. $[\text{г} \cdot \text{см}^{-3}]$	2.071
Сингонія	монокліна
Просторова група	$P-1$
$\mu [\text{см}^{-1}]$	3,012
F(000)	340
Розміри кристалу [мм]	0,12 x 0,15 x 0,18
Індекси	$7 > h > -7$
	$10 > k > -10$
	$14 > l > -14$
$\theta_{\text{max}} [^\circ]$	26.441
Кількість відображень:	
всього зібрано	7052
незалежних	2317
в уточненні використано ($I \geq 3\sigma(I)$)	1965
R(F)	0.043
$R_w(F)$	0.046
GOF	1.033
Вагові коефіцієнти схеми Чебишева	1.54
	0.976
	1.40
	0.248
	0,318
$\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}} [\text{e} \cdot \text{см}^{-3}]$	-0.97/1.35

Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки **2.126** задепоновано в Кембріджському банку структурних даних (реєстраційний номер CCDC 886610).

ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1660 (CO), 1552, 1460, 1392, 1232, 1156.

Знайдено, %: N 16.83; I 37.78. $C_8H_7IN_4OS$. Вирахувано, %: N 16.77; I 37.98.

7-Бромометил-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло-[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.127. Вихід 52%; $T_{\text{топл}}$ 217-219°C. Спектр ЯМР 1H : δ 1.73 (с, 3H), 3.92 (д, 2H), 4.17 (д, 1H), 4.50 (д, 1H), 7.99 (с, 1H), 13.56 (с, 1H). Знайдено, %: C, 35.83; H, 2.93; N, 18.52; S, 10.57. $C_9H_9BrN_4OS$. Вирахувано, %: C, 35.89; H, 3.01; N, 18.60; S, 10.65.

7-Йодометил-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-он 2.128. Вихід 47%; $T_{\text{топл}}$ 223-225°C. Спектр ЯМР 1H : δ 1.72 (с, 3H), 4.04 (м, 3H), 4.53 (д, 1H), 8.00 (с, 1H), 13.57 (с, 1H). Знайдено, %: C, 29.96; H, 2.54; N, 16.01; S, 9.16. $C_9H_9IN_4OS$. Вирахувано, %: C, 31.05; H, 2.61; N, 16.09; S, 9.21.

5-Аліл-6-етилтіо-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.129. До розчину 0.16г (0.0029) моль КОН в 15 мл етилового спирту додають 0.50 г (0.0024 моль) тіону **2.119** і нагрівають до повного розчинення. Після охолодження до розчину додають 0.32 г (0.0029 моль) етилброміду. Одержану суміш кип'ятять 12 год. Після упарювання розчинника осад перекристалізують з водного етанолу. Вихід 74%. $T_{\text{топл}}$ 83-85°C. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$); δ , м.ч., J (Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3), 3.25 (2H, к, $J = 7.0$, SCH_2); 4.74 (2H, с, NCH_2); 5.29–5.20 (2H, м, $=CH_2$); 5.92 (1H, м, $=CH$); 8.13 (1H, с, Н-3); 10.44 (1H, с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1160, 1228, 1308, 1404, 1540, 1604, 1660 (CO), 3605. Знайдено, %: N 23.82. $C_{10}H_{12}N_4OS$. Вирахувано, %: N 23.71.

4.8.1. Одержання 2-галогенметил-5-етилтіо[1,3]оксазоло[3,2-*c*]піразоло-[4,3-*e*]піримідиній тригалогенідів 2.130, 2.131.

До розчину 0.0009 моль 5-аліл-6-етилтіо-1,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону **2.129** в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають при перемішуванні розчин 0.0018 моль галогену в 20 мл оцтової кислоти.

Реакційну суміш перемішують 3 доби. Осад фільтрують промивають льодяною оцтовою кислотою.

2-Бромометил-5-етилтіо-3,7-дигідро-2H-[1,3]оксазоло[3,2-с]піразоло[4,3-е]піримідиній трибромід 2.130. Вихід 57%. $T_{\text{топл}}$ 142-145°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 1.47 (3H, т, $J = 8.0$, CH_3); 3.51 (2H, к, $J = 8.0$, SCH_2); 3.91–3.87 (2H, м, CH_2Br); 4.44 (1H, т, $J = 10.0$, 3- CH_2); 4.86 (1H, т, $J = 10.0$); 6.11–6.05 (1H, м, 2-CH); 8.94 (1H, с, Н-9); 15.65 (1H, уш. с, NH). Знайдено, %: N 10.13, Br 57.28. Вирахувано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: N 10.08, Br 57.49.

2-Йодометил-5-етилтіо-3,7-дигідро-2H-[1,3]оксазоло[3,2-с]піразоло[4,3-е]піримідиній трийодид 2.131. Вихід: 68%. $T_{\text{топл}}$ 113-115°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 1.45 (3H, т, $J = 8.0$, CH_3); 3.44 (2H, к, $J = 8.0$, SCH_2); 3.78–3.72 (2H, м, CH_2I); 4.28 (1H, т, $J = 10.0$, 3- CH_2); 4.73 (1H, т, $J = 10.0$); 5.89–5.82 (1H, м, 2-CH); 8.80 (1H, с, Н-9); 15.00 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 : 4.8; 14.7; 27.3; 52.6; 95.6. Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 : C_6D_6 (1:1): 4.6 (ICH_2); 14.4 (CH_3); 27.4 (SCH_2); 52.8 (C-3); 95.6 (C-2); 132.4 (C-9); 134.8 (C-9a); 156.9 (C-5,6a,9b); 158.7; 161.3. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1130, 1205, 1235, 1290, 1320, 1360, 1390, 1465, 1540. Знайдено, %: N 7.58, I 67.92. Вирахувано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{I}_4\text{N}_4\text{OS}$, %: N 7.53, I 68.24.

4.9. Галогеноциклізація 7-алілпіразолопіримідиндионів 2.78-2.80

(загальна методика)

До розчину 0.001 моль 7-алілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-диону **2.78-2.80** в 20 мл хлороформу додають при перемішуванні розчин 0.002 моль галогену в 20 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують 1 добу. Осад фільтрують промивають хлороформом.

7-(2,3-Дибромопропіл)-1,3-диметил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-дион 2.132. Вихід 73%. $T_{\text{топл}}$ >300°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.68. (с, 3H); 3.72 (м, 1H); 3.79 (с, 3H); 3.95

(м, 1H); 4.04 (м, 3H); 4.20 (м, 1H); 7.18 (т, J 7.4, 2H); 7.51 (т, J 7.4, 1H), 8.09 (д, J 8.4, 2H). Знайдено: % N 12.18. Вирахувано для $C_{15}H_{16}Br_2N_4O_2$: % N 12.61.

7-Бромометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-а]піразоло[4,3-е]піримідиній трибромід 2.133. Вихід 68%. $T_{\text{топл}}$ 222-224°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.74. (м, 2H); 3.77 (с, 3H); 3.87 (д, J 8.6, 2H); 4.17 (м, 1H); 5.10 (м, 1H); 7.08 (т, J 7.4, 1H); 7.33 (т, J 8.0, 2H); 7.69 (д, J 8.6, 2H), 8.25 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 35.7, 40.5, 50.0, 73.5, 111.5, 120.4, 122.2, 123.7, 128.7, 131.5, 137.5, 138.0, 139.0, 144.5, 155.1, 159.8. Знайдено: % N 9.18. Вирахувано для $C_{14}H_{14}Br_4N_4O_2$: % N 9.49.

7-Йодометил-1-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-а]піразоло[4,3-е]піримідиній трийодид 2.134. Вихід 72%. $T_{\text{топл}}$ 212-214°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.60. (м, 3H); 3.78 (с, 3H); 4.14 (т, J 7.6, 1H); 4.92 (м, 1H); 7.07 (т, J 7.2, 1H); 7.32 (т, J 8.0, 2H); 7.66 (д, J 8.6, 2H), 8.22 (с, 1H). Знайдено: % N 6.88. Вирахувано для $C_{14}H_{14}I_4N_4O_2$: % N 7.20.

7-Бромометил-4-оксо-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-а]піразоло[4,3-е]піримідиній трибромід 2.135. Вихід 57%. $T_{\text{топл}}$ 241-243°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.67. (м, 2H); 3.76 (м, 1H); 4.06 (т, J 7.2, 1H); 5.04 (м, 1H); 7.11 (т, J 7.2, 1H); 7.36 (т, J 8.0, 2H); 7.56 (м, 5H); 7.71 (д, J 7.6, 2H), 8.51 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 33.5, 33.8, 47.9, 69.6, 101.8, 128.7, 129.0, 134.9, 150.6, 154.9, 157.1. Знайдено: % N 8.12. Вирахувано для $C_{19}H_{16}Br_4N_4O_2$: % N 8.59.

7-Йодометил-4-оксо-1,5-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-а]піразоло[4,3-е]піримідиній трийодид 2.136. Вихід 55%. $T_{\text{топл}}$ 238-239°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 3.70. (м, 2H); 3.79 (м, 1H); 4.11 (т, J 7.2, 1H); 5.10 (м, 1H); 7.13 (т, J 7.2, 1H); 7.38 (т, J 8.0, 2H); 7.62 (м, 5H); 7.73 (д, J 7.6, 2H), 8.41 (с, 1H). Знайдено: % N 6.54. Вирахувано для $C_{19}H_{16}I_4N_4O_2$: % N 6.67.

7-Бромометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]піразоло[4,3-*e*]піримідиній трибромід 2.137. Вихід 74%. $T_{\text{топл}}$ 238-240°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.30 (с, 3H); 4.10 (м, 5H); 4.62 (д, J 5.2, 2H); 4.84 (м, 1H); 7.24 (м, 2H); 7.48 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 12.7, 35.9, 47.9, 48.0, 50.6, 99.4, 128.3, 129.0, 136.0, 143.1, 145.7, 151.4, 157.4, 186.7. Знайдено: % N 9.03. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}_2$: % N 9.29.

7-Йодометил-1,3-диметил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]піразоло[4,3-*e*]піримідиній трийодид 2.138. Вихід 77%. $T_{\text{топл}}$ 232-233°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 : δ , м.ч., J (Гц): 2.33 (с, 3H); 3.56 (м, 2H); 3.69 (т, J 6.8, 1H); 3.71 (с, 3H); 4.14 (т, J 6.0, 1H); 4.86 (м, 1H); 7.06 (т, J 5.6, 1H); 7.31 (т, J 6.4, 2H); 7.62 (д, J 6.8, 2H). Знайдено: % N 6.63. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{I}_4\text{N}_4\text{O}_2$: % N 7.08.

4.10. Галоциклізація пропаргілтіопіразоло[3,4-*d*]піримідину.

4.10.1. Синтез (Z)-8-галогенометиліден-4-іміно-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів 2.139, 2.140 [281, 303]

Методика аналогічна методу А одержання 5-арил-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній тригалогенідів 2.45-2.64.

(Z)-8-Бромометиліден-4-іміно-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромід 2.139. Вихід 79%. $T_{\text{топл}}$ 189-191°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 10.45 (1H, с, =NH); 8.60 (1H, с, CH-піразол); 7.70 (1H, с, =CHBr); 7.6 (5H, м, C_6H_5); 4.63 (2H, с, S- CH_2); 3.84 (3H, с, N- CH_3). Знайдено: %: N 11.38, Br 52.03. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{N}_5\text{S}$: %: N 11.20, Br 51.32.

(Z)-8-Йодометиліден-4-іміно-1-метил-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодид 2.140. Вихід 74%.

$T_{\text{топл}}$ 198-200°C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 10.57 (1H, с, =NH); 8.65 (1H, с, CH-піразол); 7.75 (1H, с, =CHJ); 7.25-7.58 (5H, м, C_6H_5); 4.57 (2H, с, S- CH_2); 3.78 (3H, с, N- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 165.8, 151.1, 149.6, 139.7, 137.5, 129.5, 126.3, 124.1, 106.1, 83.0, 39.3, 34.8,. Знайдено: %: N 8.72, I 63.26. Вирахувано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{I}_4\text{N}_5\text{S}$: %: N 8.36, I 61.79.

4.10.2. Галогеноциклізація пропаргільних тіоестерів 4-оксо-5-фенілтієнопіримідинів 2.32 і 2.33 [281, 303]

Метод А. Аналогічний методу А синтезу тригалогенідів 2.45-2.64.

Метод В. До розчину 0.0017 моль тіоестеру 2.32 або 2.33 у 30 мл хлороформу, при постійному перемішуванні та охолодженні (суміш лід-сіль), додають по краплям розчин 0.0034 моль галогену (бromу чи йоду), розчиненого у 5 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують (хлор та бром -3 год, йод -72год). Осад фільтрують, промивають хлороформом.

Метод С. Аналогічний методу А (температура 80°C).

Суміш (Е) та (Z)-8-(хлорометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній хлоридів 2.141А, 2.141В та 8-(хлорометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло-[3,2-а]піримідиній хлориду 2.141С.

Вихід 87% (В). $T_{\text{топл.}} > 300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 4.01 (2H, с, -S- CH_2); 4.27 (1H, с, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7.04 (1H, с, Z, ClHC-); 7.47 (11H, м, $\text{C}_6\text{H}_{5\text{аром}}$); 8.01 (1H, с, E, CHCl); 8.54 (1H, с, CH піразол); 9.17 (1H, с, S- CH=); 15.40 (1H, с, HN-). Знайдено, %: Cl 20.07, N 15.79. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: Cl 19.95, N 15.86

Суміш (Е) та (Z)-8-(бромометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній трибромідів 2.142А, 2.142В та 8-(бромометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-е][1,3]тіазоло-[3,2-а]піримідиній триброміду 2.142С.

Вихід 89% (A); 92% (B); 85% (C). $T_{\text{топл.}} > 300^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.94 (2H, с, -S-CH $_2$ -); 4.61 (2H, д, CH $_2$ -Br); 7.00 (1H, с, Z, BrHC-); 7.44 (12H, м, C $_6$ H $_5$ аром); 8.07 (1H, с, E, BrHC); 8.40 (1H, с, CH піразол); 9.15 (1H, с, S-CH=); 14.92 (1H, с, HN-). Знайдено, %: Br 53.07, N 9.34. Вирахувано для C $_{14}$ H $_{10}$ Br $_4$ N $_4$ OS: % Br 53.10, N 9.31.

Суміш (E) та (Z)-8-(йодометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодидів 2.143A, 2.143B та 8-(йодометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло-[3,2-*a*]піримідиній трийодиду 2.143C.

Вихід 93% (A); 95% (B); 88% (C). $T_{\text{топл.}} 200\text{--}203^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 4.01 (2H, с, -S-CH $_2$ -); 4.57 (2H, с, CH $_2$ -I); 7.26 (1H, с, Z, IHC-); 7.50 (12H, м, C $_6$ H $_5$ аром); 8.19 (1H, с, E, IHC-); 8.56 (1H, с, CH піразол); 9.25 (1H, с, S-CH=); 14.92 (1H, с, HN-). Знайдено: % I 64.20, N 7.05. Вирахувано для C $_{14}$ H $_{10}$ I $_4$ N $_4$ OS, %: I 64.26, N 7.09.

Суміш (E) та (Z)-8-(бромометиліден)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромідів 2.144A, 2.144B та 8-(бромометил)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло-[3,2-*a*]піримідиній триброміду 2.144C.

Вихід 83% (A); 85% (B); 80% (C). $T_{\text{топл.}} > 300^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 2.51 (3H, с, CH $_3$); 2.69 (3H, с, CH $_3$), 4.12 (2H, с, -S-CH $_2$ -); 4.51 (2H, с, CH $_2$ -I), 7.04 (1H, с, Z, IHC-); 7.62 - 7.17 (12H, м, C $_6$ H $_5$), 7.72 (1H, с, E, IHC-); 8.23 (1H, с, S-CH=), 14.51 (1H, с, HN). Знайдено, %: Br 51.99, N 9.21. Вирахувано для C $_{15}$ H $_{12}$ Br $_4$ N $_4$ OS: % Br 51.89, N 9.10.

Суміш (E) та (Z)-8-(йодометиліден)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодидів 2.145A, 2.145B та 8-(йодометил)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло-[3,2-*a*]піримідиній трийодиду 2.145C.

Вихід 92% (A); 95% (B); 88% (C). $T_{\text{топл.}} 204\text{--}206^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.47 (3H, с, CH $_3$); 2.66 (3H, с, CH $_3$), 4.07 (2H, с, -S-CH $_2$ -); 4.45 (2H,

c, , CH₂-I), 7.02 (1H, c, Z, ІНС- ізомер **22e**), 7.57 - 7.16 (12H, м, C₆H₅), 7.67 (1H, c, E, ІНС- ізомер **21e**), 8.17 (1H, c, S-CH= ізомер **23e**), 14.40 (1H, c, HN). Знайдено: % I 63.32, N 7.01. Вирахувано для C₁₄H₁₀I₄N₄OS, %: I 63.14, N 6.97.

4.11. Синтез та галогеноциклізація 2-S(Se)-

алкеніл(алкініл)функціоналізованих хінолін-3-карбальдегідів

3-Формілхінолін-2-тіон (**2.146**), 7-метил-3-формілхінолін-2-тіон (**2.147**), 3-Формілхінолін-2-он (**2.149**) і 7-метил-3-формілхінолін-2-он (**2.150**), синтезовані за методикою, описаною в роботі [385]. 3-Формілхінолін-2-селенон (**2.148**) синтезований за методикою [386]. 2-Алілтіохінолін-3-карбальдегід (**4**) синтезований за методикою [387].

4.11.1. Синтез алкенільних(алкінільних) тіо(селено)етерів хінолін-3-карбальдегіду **2.151-2.171** [307-312]

(Загальна методика)

До розчину KOH (0.012 моль) у воді (5 мл) додають тіон **2.146**, **2.147** або селенон **2.148** (0.01 моль), розчинений в етанолі або ізопропанолі (20 мл). До утвореного розчину додають (0.012 моль) алкенілгалогеніду або пропаргілгалогеніду. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу або ізопропанолу.

2-Алілтіохінолін-3-карбальдегід 2.151. Вихід 71%; T_{пл} 44-45°C (етанол). ¹H ЯМР(CDCl₃), м.ч., δ: с 10.33 (1H, CHO), с 8.49 (1H, 4-H), д 7.98 (1H, 8-H), м 7.85 (2H, 5,7-H), т 7.52 (1H, 6-H), м 6.08 (1H, =CH), д 5.44 (1H, =CH₂), д 5.19 (1H, =CH₂), д 4.11 (2H, SCH₂). Знайдено, %: C, 68.09; H, 4.83; N, 6.11; S: 13.98. Вирахувано для C₁₃H₁₁NOS, %: C, 68.00; H, 4.68; N, 6.09; S, 13.97.

2-Алілтіо-7-метил-хінолін-3-карбальдегід 2.152. Вихід 75%; T_{пл} 75-76°C (етанол). ¹H ЯМР(CDCl₃), м.ч., δ: с 10.26 (1H, CHO), с 8.25 (1H, 4-H), с 7.98 (1H, 8-H), д 7.55 (1H, 5-H), д 7.25 (1H, 6-H), м 6.05 (1H, =CH), д 5.51

(1H, =CH₂), д 5.17 (1H, =CH₂), д 4.20 (2H, SCH₂), с 2.50 (3H, CH₃). Знайдено, %: N, 5.76. Вирахувано для C₁₄H₁₃NOS, %: N, 5.75.

2-Металітгіохінолін-3-карбальдегід 2.153. Вихід 61%; T_{пл} 55-56°C (етанол). ¹H ЯМР (CDCl₃), м.ч., δ: с 10,22 (1H; CHO), с 8.85 (1H; 4-CH), д 8.18 (1H; 5-CH), м 7.84 (2H; 5,7-CH), т 7.78 (1H; 6-CH), с 5.16 (1H; =CH₂), с 4.75 (1H; =CH₂), д 4.14 (2H; SCH₂), с 1.90 (1H; CH₃). Знайдено, %: N, 5.82. Вирахувано для C₁₄H₁₃NOS, %: N, 5.75.

7-Метил-2-металітгіохінолін-3-карбальдегід 2.154. Вихід 54%; T_{пл} 79-80°C (етанол). ¹H ЯМР (CDCl₃), м.ч., δ: с 10.26 (1H, CHO), с 8.25 (1H, 4-Н), с 7,87 (1H, 8-Н), д 7.59 (1H, 5-Н), д 7.23 (1H, 6-Н), с 5.12 (1H; =CH₂), с 4.80 (1H; =CH₂), д 4.18 (2H; SCH₂), с 2.48 (3H, CH₃), с 1.88 (1H; CH₃). Знайдено, %: N, 5.52. Вирахувано для C₁₅H₁₅NOS, %: N, 5.45.

2-(3-Метилбут-2-енілтгі)хінолін-3-карбальдегід 2.155. Вихід 55%; T_{пл} 60-61°C (етанол). ¹H ЯМР (ДМСО), м.ч., δ: с 10.17 (1H), с 8.89 (1H), д 8.10 (J = 8 Гц, 1H), м 7.91 (2Наром), т 7.61 (J = 7 Гц, 1H), т 5.39 (J = 7 Гц, 1H), д 3.94 (J = 8 Гц, 2H), с 1.76 (3H), с 1.69 (3H). Знайдено, %: C, 70.01; H, 5.87; N, 5.44. Вирахувано для C₁₅H₁₅NOS, %: C, 69.83; H, 5.65; N, 5.31.

7-Метил-2-(3-метилбут-2-енілтгі)хінолін-3-карбальдегід 2.156. Вихід 63%; T_{пл} 82-83°C (етанол). ¹H ЯМР(ДМСО): δ с 10.12 (1H), с 8.76 (1H), д 7.94 (J = 8 Гц, 1H), с 7.69 (1H), д 7.41 (J = 8 Гц, 1H), т 5.38 (J = 8 Гц, 1H), д 3.90 (J = 8 Гц, 2H), с 2.52 (3H), с 1.74 (3H), с 1.68 (3H). Знайдено, %: C, 70.82; H, 6.31; N, 5.16. Вирахувано для C₁₆H₁₇NOS, %: C, 70.56; H, 6.15; N, 5.01.

2-Цинамілтіохінолін-3-карбальдегід 2.157. Вихід 53%. T_{пл} 103-104°C (ізопропанол). R_f = 0,79 (хлороформ : діетиловий етер : н-гексан = 1:3:2). ¹H ЯМР: δ с 10.19 (1H, CHO), с 8.92 (1H, 4-Н), д 8.11 (1H, J = 8 Гц, СНаром), д 8.03 (1H, J = 8 Гц, 1H), т 7.93 (1H, J = 7 Гц, СНаром), т 7.63 (1H, J = 7 Гц, СНаром), д 7.40 (2H, J = 7 Гц, СНаром), т 7.29 (2H, J = 7 Гц, СНаром), д 7.21 (1H, J = 7 Гц, СНаром), д 6.80 (1H, J = 15.6 Гц, =CH), м 6.45–6.49 (1H, =CH), д 4.17 (2H, J = 7 Гц, SCH₂). ¹³C ЯМР: δ 192.0, 158.1, 149.2, 146.1, 137.2, 134.2,

133.6, 130.3, 129.3, 128.2, 127.7, 127.1, 126.8, 125.9, 125.0, 32.1. Знайдено, %: С, 74.73; Н, 4.95; N, 4.59. Вирахувано для $C_{19}H_{15}NOS$, %: С, 74.20; Н, 4.75; N, 4.43.

7-Метил-2-Цинамілтіохінолін-3-карбальдегід 2.158. Вихід 90%; $T_{пл}$ 114–115°C; 1H ЯМР (ДМСО): δ с 10.14 (1H, CHO), с 8.82 (1H, 4-H), д 7.98 (1H, $J = 8$ Гц, CHаром), с 7.81 (1H, CHаром), д 7.45 (1H, $J = 8$ Гц, CHаром), д 7.39 (2H, $J = 7$ Гц, CHаром), т 7.28 (2H, $J = 7$ Гц, CHаром), д 7.21 (1H, $J = 7$ Гц, CHаром), д 6.77 (1H, $J = 16$ Гц, =CH), м 6.43–6.47 (1H, =CH), д 4.15 (2H, $J = 7$ Гц, SCH₂), с 2.55 (3H, CH₃). Знайдено, %: С, 75.21; Н, 5.36; N, 4.39. Вирахувано для $C_{20}H_{17}NOS$, %: С, 75.08; Н, 5.19; N, 4.28.

2-Алілселенохінолін-3-карбальдегід 2.159. Вихід 56%; $T_{пл}$ 52–54°C (етанол). $R_f = 0.82$ (діетиловий етер: н-гексан = 1:2) 1H ЯМР (ДМСО), м.ч., δ : д с 10.18 (1H; CHO), с 8.93 (1H; 4-CH), д 8.11 (1H; 5-CH), м 7.95 (2H; 5,7-CH), т 7.66 (1H; 6-CH), м 6.06 (1H; =CH), д 5.32 (1H; =CH₂), д 5.02 (1H; =CH₂), 3.94 (2H; SCH₂). Знайдено, %: N, 5.15. Вирахувано для $C_{13}H_{11}NOSe$, %: N, 5.07.

2-Алілселено-7-метил-хінолін-3-карбальдегід 2.160. Вихід 53%; $T_{пл}$ 72–73°C (етанол). 1H ЯМР (ДМСО), м.ч., δ : с 10.26 (1H, CHO), с 8.25 (1H, 4-H), с 7.98 (1H, 8-H), д 7.55 (1H, 5-H), д 7.25 (1H, 6-H), м 6.01 (1H; =CH), д 5.26 (1H; =CH₂), д 4.95 (1H; =CH₂), д 3.94 (2H; SCH₂), с 2.55 (3H, CH₃). Знайдено, %: N, 4.78. Вирахувано для $C_{14}H_{12}NOSe$, %: N, 4.84.

2-(2-Метилпроп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 2.161. Вихід 62%; $T_{пл}$ 78°C (етанол). 1H ЯМР (ДМСО₃), м.ч., δ : с 10.19 (1H; CHO), с 8.94 (1H; 4-CH), д 8.13 (1H; 5-CH), м 7.94 (2H; 5,7-CH), т 7.86 (1H; 6-CH), с 5.11 (1H; =CH₂), с 4.83 (1H; =CH₂), д 4.04 (2H; SeCH₂), с 1.83 (1H; CH₃). Знайдено, %: N, 4.94. Вирахувано для $C_{14}H_{12}NOSe$, %: N, 4.84.

2-(3-Метилбут-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 2.162. Вихід 72%; $T_{пл}$ 65-66°C (етанол). 1H ЯМР (ДМСО), м.ч., δ : с 10.18 (1H), с 8.94 (1H), д 8.14 ($J = 8$ Гц, 1H), м 7.97 (2H), т 7.66 ($J = 7$ Гц, 1H), т 5.47 ($J = 7$ Гц, 1H), д 3.93 ($J = 8$ Гц, 2H), с 1.75 (3H), с 1.69 (3H). Знайдено, %: С, 59.23; Н, 4.97; N, 4.60. Вирахувано для $C_{15}H_{15}NOSe$, %: С, 59.56; Н, 4.76; N, 4.52.

2-Цинамілселенохінолін-3-карбальдегід 2.163. Вихід 43%. $T_{пл}$ 95-96°C (ізопропанол). 1H ЯМР: δ с 10.18 (1H), с 8.96 (1H), д 8.15 ($J = 8$ Гц, 1H), д 8.09 ($J = 8$ Гц, 1H), т 7.95 ($J = 7$ Гц, 1H), т 7.67 ($J = 7$ Гц, 1H), д 7.36 ($J = 8$ Гц, 2H), т 7.27 ($J = 7$ Гц, 2H), д 7.18 ($J = 7$ Гц, 1H), д 6.73 ($J = 16$ Гц, 1H), м 6.51–6.54 (1H), д 4.14 ($J = 8$ Гц, 2H). Знайдено, %: С, 64.79; Н, 4.29; N, 3.98. Вирахувано для $C_{19}H_{15}NOSe$, %: С, 64.92; Н, 4.21; N, 3.81.

2-Алілоксихінолін-3-карбальдегід 2.164. Вихід 42%; $T_{пл}$ 110-113°C (етанол). 1H ЯМР, δ , ppm (J , Hz): 10.3 (1H, с, CHO); 8.5 (1H, с, Н-4); 7.9 (1H, д, $J = 8$, Н-8); 7.68 (1H, т, $J = 8$, Н-7); 7.46 (1H, д, $J = 7$, Н-5); 7.3 (1H, т, $J = 7$, Н-6); 5.9 (1H, м, =CH); 5.1 (2H, дд, $J = 15$, $J = 9$, =CH₂); 4.9 (2H, д, $J = 2$, OCH₂).. Знайдено, %: N 6.43. Вирахувано для $C_{13}H_{11}NO_2$, %: N 6.57.

2-Алілокси-7-метилхінолін-3-карбальдегід 2.165. Вихід 33%; $T_{пл}$ 121-123°C (етанол). 1H ЯМР, δ , ppm (J , Hz): 10.3 (1H, с, CHO); 8.85 (1H, с, Н-4); 8.05 (1H, с, Н-8); 7.8 (1H, д, $J = 8$, Н-5); 7.55 (1H, д, $J = 8$, Н-6); 6.01 (1H, м, =CH); 5.0 (2H, дд, $J = 15$, $J = 8$, =CH₂); 4.7 (2H, д, $J = 2$, OCH₂); 2.65 (3H, д, CH₃). Знайдено, %: N 6.09. Вирахувано для $C_{14}H_{13}NO_2$, %: N 6.17.

2-(Проп-2-ин-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід 2.166. Вихід 54%; $T_{пл}$ 118-119°C, 1H ЯМР: δ , м. ч. (J , Гц): с 10,17 (1H;CHO), с 8,97 (1H;4-CH), д 8,25 (1H; 8-CH), д 8,00 (1H; 5-CH), т 7,55 (1H; 7-CH), т 7,62 (1H; 6-CH), с 4,10 (2H; S-CH₂), с 2.99 (1H; $\equiv$ CH). Знайдено, %: N 6,16. Вирахувано для $C_{13}H_9NOS$, %: N 6,09.

7-Метил-2-пропаргілтіохінолін-3-карбальдегід 2.167. Вихід 42%; $T_{пл}$ 113-114°C, 1H ЯМР: δ , м. ч. (J , Гц): с 10.11 (1H, CHO), с 8.98 (1H, Н-4), с 8.15 (1H, Н-8), д 7.9 (1H, $J=7$, Н-5), д 7.62 (1H, $J=7$, Н-6), с 4.10 (2H, CH₂), с

2.99 (1H, $\equiv\text{CH}$), с 2,70 (3H, CH_3). Знайдено, %: N 5,90. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$, %: N 5,81.

2-Пропаргілілселенохінолін-3-карбальдегід 2.168. Вихід 41%; $T_{\text{пл}}$ 127-128°C, $R_f = 0,8$ (етанол: діетиловий етер: *n*-гексан = 1:3:2). ^1H ЯМР (ДМСО), δ , м. ч. (J , Гц): с 10,2 (1H; CHO), с 9.01 (1H; 4-CH), д 8.15 (1H; 8-CH), м 7.96 (2H; 5,7-CH), т 7.70 (1H; 6-CH), д 3.99 (2H; SeCH_2), с 3.04 (1H; $\equiv\text{CH}$). Знайдено, %: N 5,16. Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOSe}$, %: N 5,11.

7-Метил-2-пропаргілселенохінолін-3-карбальдегід 2.169. Вихід 43%; $T_{\text{пл}}$ 120-122°C, ^1H ЯМР: δ , м. ч. (J , Гц): с 10.16 (1H, CHO), с 8.88 (1H, H-4), с 8.14 (1H, H-8), д 7.92 (1H, $J=7$, H-5), д 7.67 (1H, $J=7$, H-6), с 4.12 (2H, CH_2), с 2.96 (1H, $\equiv\text{CH}$), с 2,62 (3H, CH_3). Знайдено, %: N 4,90. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOSe}$, %: N 4,86.

2-Пропаргілоксихінолін-3-карбальдегід 2.170. Вихід 58%; $T_{\text{пл}}$ 193-195°C (ДМФ). ^1H ЯМР, δ , ppm (J , Гц): 10.25 (1H, с, CHO), 8.4 (1H, с, H-4); 7.9 (1H, д, $J = 8$, H-8); 7.75 (1H, т, $J = 8$, H-7); 7.6 (1H, д, $J = 7$, H-5); 7.35 (1H, т, $J = 7$, H-6); 5.1 (2H, с, CH_2); 3.0 (1H, с, $\equiv\text{CH}$). Знайдено, %: N 6.55. Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, %: N 6.64.

7-Метил-2-пропаргілоксихінолін-3-карбальдегід 2.171 Вихід 57%; $T_{\text{пл}}$ 215-217°C (етанол). ^1H ЯМР, δ , ppm (J , Гц): 10.20 (1H, с, CHO); 8.45 (1H, с, H-4); 8.05 (1H, с, H-8); 7.65 (1H, д, $J = 8$, H-5); 7.45 (1H, д, $J = 8$, H-6); 5.0 (2H, с, CH_2); 2.9 (1H, с, $\equiv\text{CH}$); 2.65 (3H, с, CH_3). Знайдено, %: N 6.19. Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, %: N 6.22.

4.11.2. Синтез [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіноліній тригалогенідів 2.172-2.185 [307-312]

(загальна методика)

До 0.01 моль алкенільного тіо(селено)етеру 2.151-2.154, 2.159, 2.161, розчиненого в 15 мл хлороформу, при перемішуванні додають 0.02 моль галогену (бromу чи йоду), розчиненого в хлороформі. Реакційну суміш

перемішують 2-5 год (бром) або 1-2 доби (йод). Осад фільтрують, промивають хлороформом.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.172. Вихід 71%. $T_{пл}$ 132-133°C. R_f 0,81 (етанол: діетиловий етер : *n*-гексан: = 1:3:2). 1H ЯМР: δ , м. ч. (J , Гц): с 10.25 (1H), с 9.75 (1H), д 8.55 (J 8 Гц, 1H), д 8.45 (J 8 Гц, 1H), т 8.32 (J 8 Гц, 1H), т 8.00 (J 8 Гц, 1H), м 6.63 (1H), т 4.20 (J 10.4 Гц, 1H), д 4.02 (J 6.4 Гц, 1H), т 4.00 (J 7.6 Гц, 1H), д 3.97 (J 10.4 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: δ 190.0, 165.40, 152.91, 139.13, 138.63, 133.24, 129.93, 126.64, 126.57, 119.49, 66.93, 34.90, 32.82. Знайдено, %: N 2.42; Br 57.13. Вирахувано для $C_{13}H_{11}Br_4NOS$, %: N 2.55; Br 58.23.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодметил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.173. Вихід 83%. $T_{пл}$ 127-128°C. R_f 0,7 (етанол: *n*-гексан : діетиловий етер = 1:2:3). 1H ЯМР, δ , м.ч. , J (Гц): с 10.26 (1H), с 9.73 (1H), д 8.56 (J 8 Гц, 1H), д 8.38 (J 8 Гц, 1H), т 8.33 (J 6.9 Гц, 1H), т 7.99 (J 6.9 Гц, 1H), м 6.43 (1H), т 4.15 (J 10.5 Гц, 1H), д 3.92 (J 12.3 Гц, 1H), т 3.75 (J 8.5 Гц, 1H), д 3.66 (J 10.6 Гц, 1H). Знайдено, %: N 1.85; I 66.48. Вирахувано для $C_{13}H_{11}I_4NOS$, %: N 1.90; I 68.93.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-8-метил-4-форміл [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.174. Вихід 65%. $T_{пл}$ 163-164°C. Знайдено, %: N 2.39; I 66.85. Вирахувано для $C_{14}H_{13}Br_4NOS$, %: N 2.49; I 67.64.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометил-8-метил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.175. Вихід 75%. $T_{пл}$ 154-156°C. Знайдено, %: N 2.42; Br 57.13. Вирахувано для $C_{14}H_{13}I_4NOS$, %: N 1.86; Br 58.23.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-1-метил-4-форміл [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.176. Вихід 76%. $T_{пл}$ 207-208°C (етанова кислота). 1H ЯМР, δ , м.ч. , J (Гц): с 10.20 (1H, CHO), с 9.65 (1H, H-5), д 8.66 (1H, $J=7$, H-9), т 8.52 (1H, $J=7$, H-8), д 8.19 (1H, $J=7$, H-6), т 7.96 (1H, $J=7$, H-7), д 4.53 (1H, $J=12$, SCH₂), д 4.22 (1H, $J=12$, SCH₂), д 3.88 (2H, $J=7$, CH₂Br), с

2.35 (3H, CH₃). Знайдено, %: N 2.45. Вирахувано для C₁₄H₁₃Br₄NOS, %: N 2.49.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометил-1-метил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.177. Вихід 72%. T_{пл} 125-126°C (оцтова кислота). ¹H ЯМР, δ, м.ч., J (Гц): с 10.24 (1H, CHO), с 9.71 (1H, H-5), д 8.69 (1H, J=7, H-9), т 8.55 (1H, J=7, H-8), д 8.23 (1H, J=7, H-6), т 7.97 (1H, J=7, H-7), д 4.40, 4.85 (2H, J=12, SCH₂), д 4.07 (2H, J=7, CH₂I), с 2.27 (3H, CH₃). Знайдено, %: N 1.84. Вирахувано для C₁₄H₁₃I₄NOS, %: N 1.87.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-1,8-диметил-4-форміл [1,3]тіазоло-[3,2-*a*]хінолінію 2.178. Вихід 66%. T_{пл} 174-175°C. Знайдено, %: N 2.29; Br 56.12. Вирахувано для C₁₅H₁₅Br₄NOS, %: N 2.43; Br 55.46.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометил-1,8-диметил-4-форміл [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.179. Вихід 70%. T_{пл} 162-163°C. Знайдено, %: N 2.42; I 57.13. Вирахувано для C₁₅H₁₅I₄NOS, %: N 2.55; I 58.23.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]селеназоло[3,2-*a*]хінолінію 2.180. Вихід 58%. T_{пл} 160-162°C (етанол). ¹H ЯМР: δ с 10.31 (1H; CHO), с 9.72 (1H; 4-CH), д 8.58 (1H; 8-CH), д 8.48 (1H; 7-CH), т 8.39 (1H; 7-CH), т 8.12 (1H; 6-CH), м 6.59 (1H; CH), т 4.15 (1H; CH₂Br), д 3.89 (1H; Se-CH₂), т 3.81 (1H; CH₂Br), д 3.62 (1H; Se-CH₂). Знайдено: % N 2.48. Вирахувано для C₁₃H₁₁Br₄NOSe: % N 2.35.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометил-4-форміл[1,3]селеназоло[3,2-*a*]хінолінію 2.181. Вихід 78%. T_{пл} 202-204°C (етанол). ¹H ЯМР: δ с 10.34 (1H; CHO), с 9.71 (1H; 4-CH), д 8.57 (1H; 8-CH), д 8.45 (1H; 7-CH), т 8.35 (1H; 7-CH), т 8.03 (1H; 6-CH), м 6.55 (1H; CH), т 4.11 (1H; CH₂I), д 3.85 (1H; Se-CH₂), т 3.72 (1H; CH₂I), д 3.57 (1H; Se-CH₂). Знайдено: % N 1.75. Вирахувано для C₁₃H₁₁I₄NOSe: % N 1.79.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-1-метил-4-форміл[1,3]селеназоло-[3,2-*a*]хінолінію 2.182. Вихід 78%. T_{пл} 207-208°C. (хлороформ). ¹H ЯМР: δ с 10.20 (1H, CHO), с 9.65 (1H, H-5), д 8.66 (1H,

$J=7$, H-9), т 8.52 (1H, $J=7$, H-8), д 8.19 (1H, $J=7$, H-6), т 7.96 (1H, $J=7$, H-7), д 4.53 (1H, $J=12$, SCH₂), д 4.22 (1H, $J=12$, SCH₂), д 3.88 (2H, $J=7$, CH₂Br), с 2.35 (3H, CH₃). Знайдено, %: N 2.45. Вирахувано для C₁₄H₁₃Br₄NOSe, %: N 2.49.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометил-1-метил-4-форміл[1,3]-селеназоло[3,2- α]хінолінію 2.183. Вихід 85%. $T_{пл}$ 153-155°C (хлороформ). ¹H ЯМР: δ с 10.24 (1H, CHO), 9.71 (1H, H-5), д 8.69 (1H, $J=7$, H-9), т 8.55 (1H, $J=7$, H-8), д 8.23 (1H, $J=7$, H-6), т 7.97 (1H, $J=7$, H-7), д 4.85 (2H, $J=12$, SCH₂), д 4.40 (2H, $J=12$, SCH₂), д 4.07 (2H, $J=7$, CH₂I), с 2.27 (3H, CH₃). Знайдено, %: N 1.84. Вирахувано для C₁₄H₁₃I₄NOSe, %: N 1.87.

4.11.3. Синтез [1,3]оксазоло [3,2- α]хіноліній трибромідів 2.184, 2.186 [307] (загальна методика)

До 0.002 моль етеру 2.164, 2.165, розчиненого в 10 мл метиленхлориду та 1 мл ДМФА, при постійному перемішуванні прикапують розчин бромиду (0.004 моль) в метиленхлориді. Через 2 год осад, що випав, фільтрують, промивають метиленхлоридом.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]оксазоло[3,2- α]хінолінію 2.184. Вихід 70%; $T_{пл}$ 220-222°C. ¹H ЯМР, δ , ppm (J, Гц): 10.45 (1H, с, CHO); 8.7 (1H, с, H-5); 8.05 (1H, д, $J = 8$, H-9); 7.75 (1H, т, $J = 8$, H-8); 7.55 (1H, д, $J = 7$, H-6); 7.45 (1H, т, $J = 7$, H-7); 6.1 (1H, м, CH); 5.3 (2H, д, $J = 8$, OCH₂); 4.1 (2H, д, $J = 7$, CH₂Br). Знайдено, %: N 3.69. Вирахувано для C₁₃H₁₁Br₄NO₂, %: N 3.75.

Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-8-метил-4-форміл[1,3]-оксазоло-[3,2- α]хінолінію 2.186. Вихід 65%; $T_{пл}$ 228-230°C. ¹H ЯМР, δ , ppm (J, Гц): 10.35 (1H, с, CHO), 8.65 (1H, с, H-5); 8.15 (1H, с, H-9); 7.75 (1H, д, $J = 7$, H-6); 7.5 (1H, д, $J = 7$, H-7); 6.0 (1H, м, CH); 5.35 (2H, д, $J = 8$, OCH₂); 4.2 (2H, д, $J = 6$, CH₂Br); 2.80 (3H, с, CH₃). Знайдено, %: N 3.55. Вирахувано для C₁₄H₁₃Br₄NO₂, %: N 3.62.

4.11.4. Синтез [1,3]оксазоло [3,2-*a*]хіноліній трийодидів 2.185, 2.187 [307] (загальна методика)

До 0.002 моль етеру **2.164, 2.165**, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, при постійному перемішуванні прикапують розчин йоду (0.004 моль) в 10 мл оцтової кислоти. Через 2 доби осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Трийодид 1-йодометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.185. Вихід 52%; $T_{пл}$ 172-174°C. 1H ЯМР, δ , ppm (J, Гц): 10.5 (1H, с, CHO); 8.7 (1H, с, Н-5); 7.95 (1H, д, J = 8, Н-9); 7.75 (1H, т, J = 8, Н-8); 7.65 (1H, д, J = 7, Н-6); 7.45 (1H, т, J = 7, Н-7); 6.1 (1H, м, CH); 5.45 (2H, д, J = 6, OCH₂); 4.35 (2H, д, J = 8, CH₂I). Знайдено, %: N 1.88. Вирахувано для C₁₃H₁₁I₄NO₂, %: N 1.94.

Трийодид 1-йодометил-7-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-оксазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.187. Вихід 45%; $T_{пл}$ 178-180°C.

4.11.5. Синтез [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіноліній та [1,3]тіазино[3,2-*a*]хіноліній тригалогенідів 2.188-2.202 [308, 311]

(загальна методика)

До 0.01 моль тіо(селено)етеру **2.155-2.158, 2.162, 2.163, 2.166-2.169** розчиненого в 15 мл хлороформу, при постійному перемішуванні прикапують (0.02 моль) галогену (бromу чи йоду), розчиненого в хлороформі. Реакційну суміш перемішують 2-5 год (бром) або 1-2 доби (йод). Осад фільтрують, промивають хлороформом.

Трибромід 1-(1-бromo-1-метилетил)-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.188. Вихід 70%; $T_{пл}$ 145–147°C; 1H ЯМР: δ с 10.24 (1H), с 9.74 (1H), д 8.68 (J 8 Гц, 1H), д 8.50 (J 8 Гц, 1H), т 8.24 (J 7 Гц, 1H), т 7.94 (J 8 Гц, 1H), д 6.64 (J 9 Гц, 1H), д 4.31 (J 9 Гц, 1H), с 1.83 (3H), м 4.20 (1H), с 1.74 (3H). ^{13}C ЯМР: δ 189.9, 167.3, 153.2, 140.9, 137.3, 132.4, 129.4,

126.6, 121.8, 73.4, 68.4, 34.9, 33.0, 32.7. Знайдено, %: С, 31.05; Н, 2.50; Br, 55.08; N, 2.26. Вирахувано для $C_{15}H_{15}Br_4NOS$, %: С, 31.23; Н, 2.62; Br, 55.40; N, 2.43.

Трийодид 1,2-дигідро-1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.189. Вихід 74%; $T_{пл}$ 115–117°C; 1H ЯМР: δ с 10.26 (1H), с 9.72 (1H), д 8.67 (J 7 Гц, 1H), д 8.50 (J 7 Гц, 1H), т 8.25 (J 7 Гц, 1H), т 7.96 (J 7 Гц, 1H), д 6.59 (J 9 Гц, 1H), д 4.36 (J 9 Гц, 1H), м 4.31 (1H), с 1.92 (3H), с 1.89 (3H). Знайдено, %: С, 23.32; Н, 1.79; I, 66.41; N, 1.72. Вирахувано для $C_{15}H_{15}I_4NOS$, %: С, 23.55; Н, 1.98; I, 66.36; N, 1.83.

Трибромід 1-(1-бромо-1-метилетил)-1,2-дигідро--8-метил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.190. Вихід 73%; $T_{пл}$ 128–130°C; 1H ЯМР: δ с 10.22 (1H), с 9.66 (1H), с 8.56 (1H), д 8.38 (J 8 Гц, 1H), д 7.80 (J 8 Гц, 1H), д 6.59 (J 8 Гц, 1H), д 4.29 (J 8 Гц, 1H), м 4.19 (1H), с 2.69 (3H), с 1.84 (3H), с 1.73 (3H). Знайдено, %: С, 32.20; Н, 2.81; Br, 53.96; N, 2.23. Вирахувано для $C_{16}H_{17}Br_4NOS$, %: С, 32.52; Н, 2.90; Br, 54.08; N, 2.37.

Трибромід 1-(1-бромо-1-метилетил)-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]-селеназоло[3,2-а]хінолінію 2.191. Вихід 45%; $T_{пл}$ 160–162°C; 1H ЯМР: δ с 10.20 (1H), с 9.75 (1H), д 8.70 (J 8 Гц, 1H), д 8.51 (J 8 Гц, 1H), т 8.25 (J 7 Гц, 1H), т 7.97 (J 7 Гц, 1H), д 6.62 (J 9 Гц, 1H), д 4.34 (J 9 Гц, 1H), м 4.25 (1H), с 1.87 (3H), с 1.82 (3H). Знайдено, %: С, 28.29; Н, 2.50; Br, 51.01; N, 2.13. Вирахувано для $C_{15}H_{15}Br_4NOSe$, %: С, 28.88; Н, 2.42; Br, 51.24; N, 2.25.

Трибромід 2-бромо-2,3-дигідро-1-феніл-5-форміл-1H-[1,3]тіазино-[3,2-а]хінолінію 2.192. Вихід 67%; $T_{пл}$ 192–194°C; ЯМР 1H : δ д 3.36 (J = 15 Гц, 1H), д 3.66 (J 15 Гц, 1H), д 5.90 (J 3 Гц, 1H), м 7.40–7.46 (6H), т 7.99 (J 7 Гц, 1H), м 8.15–8.22 (2H), д 8.55 (J 8 Гц, 1H), с 9.71 (1H), с 10.34 (1H); ^{13}C ЯМР: δ 189.5, 163.3, 152.1, 141.4, 138.8, 135.6, 133.8, 130.5, 129.7, 129.2, 128.7, 126.7, 125.7, 118.1, 79.9, 66.6, 42.4, 31.0. Знайдено, %: С, 38.26; Н, 2.50; Br, 50.89; N, 2.12. Вирахувано для $C_{19}H_{15}Br_4NOS$, %: С, 38.51; Н, 2.42; Br, 51.14; N, 2.24.

Трийодид 2,3-дигідро-2-йодо-1-феніл-5-форміл-1Н-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолінію 2.193. Вихід 69%; $T_{пл}$ 168–170°C; 1H ЯМР: δ с 10.28 (1H), с 9.68 (1H), д 8.37 (J 7 Гц, 1H), д 8.07 (J 8 Гц, 1H), т 7.98 (J 7 Гц, 1H), т 7.79 (J 7 Гц, 1H), м 7.42 (2H), м 7.11 (3H), м 6.78 (1H), д 5.87 (J = 7 Гц, 1H), д 4.30 (J 7 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР: δ 190.0, 164.7, 152.8, 139.2, 138.3, 138.1, 132.4, 130.4, 129.5, 129.4, 129.2, 126.8, 126.1, 72.2, 37.6, 29.3. Знайдено, %: С, 28.20; Н, 1.78; І, 62.04; N, 1.68. Вирахувано для $C_{19}H_{15}I_4NOS$, %: С, 28.07; Н, 1.86; І, 62.44; N, 1.72.

Трийодид 2,3-дигідро-2-йодо-9-метил-1-феніл-5-форміл-1Н-[1,3]-тіазиино[3,2-а]хінолінію 2.194. Вихід 71%; $T_{пл}$ 165–167°C; 1H ЯМР: δ с 10.23 (1H), с 9.55 (1H), д 8.18 (J 8 Гц, 1H), с 7.83 (1H), д 7.57 (J 8 Гц, 1H), м 7.35 (2H), м 7.03 (3H), м 6.79 (1H), д 5.79 (J 8 Гц, 1H), д 4.30 (J 7 Гц, 2H), с 2.54 (3H). ^{13}C ЯМР: δ 189.9, 163.7, 151.9, 150.0, 139.3, 138.3, 131.6, 130.8, 130.3, 129.2, 128.6, 125.8, 124.0, 119.9, 72.0, 37.8, 28.8, 22.8. Знайдено, %: С, 28.91; Н, 2.00; І, 61.43; N, 1.55. Вирахувано для $C_{20}H_{17}I_4NOS$, %: С, 29.05; Н, 2.07; І, 61.38; N, 1.69.

Трибромід 2-бromo-2,3-дигідро-1-феніл-5-форміл-1Н-[1,3]-селеназино[3,2-а]хінолінію 2.195. Вихід 48%; $T_{пл}$ 193–194°C; 1H ЯМР: δ с 10.27 (1H), с 9.69 (1H), д 8.38 (J 7 Гц, 1H), д 8.10 (J 8 Гц, 1H), т 8.00 (J 7 Гц, 1H), т 7.78 (J 7 Гц, 1H), м 7.43 (2H), м 7.12 (3H), м 6.80 (1H), д 5.89 (J 7 Гц, 1H), д 4.38 (J 7 Гц, 2H). Знайдено, %: С, 33.22; Н, 2.39; Br, 46.95; N, 2.11. Вирахувано для $C_{19}H_{15}Br_4NOSe$, %: С, 33.93; Н, 2.23; Br, 47.62; N, 2.08.

Трийодид 2,3-дигідро-2-йодо-1-феніл-5-форміл-1Н-[1,3]-селеназино[3,2-а]хінолінію 2.196. Вихід 54%; $T_{пл}$ 173–175°C; 1H ЯМР: δ с 10.28 (1H), с 9.67 (1H), д 8.35 (J 7 Гц, 1H), д 8.05 (J 8 Гц, 1H), т 7.99 (J 7 Гц, 1H), т 7.80 (J 7 Гц, 1H), м 7.40 (2H), м 7.13 (3H), м 6.81 (1H), д 5.93 (J 7 Гц, 1H), д 4.35 (J 7 Гц, 2H). Знайдено, %: С, 26.21; Н, 1.59; І, 58.84; N, 1.55. Вирахувано для $C_{19}H_{15}I_4NOSe$, %: С, 26.54; Н, 1.76; І, 59.04; N, 1.63.

Трибромід *E*-1-бромометиліден-1,2-дигідро-4-форміл-[1,3]тіазоло-[3,2-*a*]хінолінію 2.197. Вихід 71%; $T_{пл}$ 285-286 °С (ДМФА). 1H ЯМР, δ , ppm (J, Гц): 10.55 (1H, с, CHO); 8.93 (1H, с, Н-5); 8.35 (1H, с, CHBr); 8.05 (1H, д, J 7.0, Н-9); 7.72 (1H, т, J 7.0, Н-8); 7.65 (1H, д, J 7.0, Н-6); 7.56 (1H, т, J 7.0, Н-7); 4.57, 4.69 (1H, д, J 14.0, SCH₂); 4.25 (1H, д, J 7.0, SCH₂). Знайдено, %: N 3.61. Вирахувано для C₁₃H₉Br₂NOS, %: N 3.47.

Трийодид *E*--1,2-дигідро-1-йодометиліден-4-форміл[1,3]тіазоло-[3,2-*a*]хінолінію 2.198. Вихід 71%; $T_{пл}$ 240-242°С (ДМФА). 1H ЯМР, δ , ppm (J, Гц): 10.20 (1H, с, CHO), 8.50 (1H, с, Н-5); 7.95 (1H, с, =CHI); 7.65 (1H, с, Н-9); 7.35 (1H, д, J 8.0, Н-6); 7.25 (1H, д, J 8.0, Н-7); 4.28, 4.50 (1H, д, J 9.0, SCH₂); 3.95 (1H, д, J 7.0, SCH₂). Знайдено, %: N 2.00. Вирахувано для C₁₃H₉I₄NOS, %: N 1.91.

Трибромід *E*-1-бромометиліден-1,2-дигідро 8-метил-4-форміл[1,3]тіазоло-[3,2-*a*]хінолінію 2.199. Вихід 73%; $T_{пл}$ 178-179 °С; R_f 0.80 (етанол: *n*-гексан: діетиловий етер = 1: 2: 3). 1H ЯМР, δ , м.ч., J (Гц): с 10.26 (1H, CHO), с 9.72 (1H, Н-5), д 8.41 (1H, J 8 Гц, Н-6), с 8.34 (1H, Н-8), с 8.08 (1H, =CHBr), д 7.78 (1H, J 8 Гц, Н-6), с 4.66 (2H, CH₂), с 2.71 (3H, CH₃). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 189.54(CHO), 165.50(C-8a), 152.21(C-4), 151.53(C-3), 140.10(C-2), 138.75(C-4a), 132.97(C-5), 131.77(C-6), 125.48(C=), 125.40(C-7), 119.78(C-8), 111.76 (CHBr), 36.40 (CH₂), 23.45 (CH₃). Знайдено, %: N 2.41; Br 56.25. Вирахувано для C₁₄H₁₁Br₄NOS, %: N 2.50; Br 56.98.

Трийодид *E*-1,2-дигідро-1-йодометиліден-8-метил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.200. Вихід 81%. $T_{пл}$. 210-211. R_f 0, 72 (етанол: *n*-гексан: діетиловий етер = 1: 2: 3). 1H ЯМР, δ , м.ч., J (Гц): с 10.28 (1H, CHO), с 9.64 (1H, Н-5), д 8.40 (1H, J=8 Гц Н-6), с 8.32 (1H, Н-8), с 8.18 (1H, =CHI), д 7.80 (1H, J=8 Гц, Н-6), с 4.64 (2H, CH₂), с 2.73 (3H, CH₃). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 189.57(CHO), 165.53(C-8a), 152.18(C-4), 151.49(C-3), 140.15(C-2), 138.72(C-4a), 133.04(C-5), 131.60(C-6), 125.52(C=), 125.41(C-7), 119.63(C-

8), 112.05 (CHBr), 36.12 (CH₂), 23.62 (CH₃). Знайдено, %: N 1.85; I 66.48. Вирахувано для C₁₄H₁₁I₄NOS, %: N 1.87; I 67.78.

Трибромід *E*-1-бромометиліден-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]-селеноазоло[3,2-*a*]хінолінію **2.201**. Вихід 90%; T_{пл} >300°C; ¹H ЯМР: δ с 10.23 (1H; CHO), с 9.75 (1H), д 8.70 (J = 8 Гц, 1H), д 8.51 (J = 8 Гц, 1H), т 8.25 (J = 7 Гц, 1H), с 8.14 (1H; =CHBr), т 7.97 (J = 7 Гц, 1H), д 4.71 (1H; SeCH₂), д 4.43 (1H; SeCH₂). Знайдено, %: N 2.42; Br 55.08. Вирахувано для C₁₃H₉Br₄NOSe, %: N 2.36; Br 53.87.

Трийодид *E*-1,2-дигідро-1-йодометиліден-4-форміл[1,3]-селеноазоло[3,2-*a*]хінолінію **2.202**. Вихід 95%; T_{пл} 165-167°C; ¹H ЯМР: δ с 10.20 (1H; CHO), с 9.59 (1H), д 8.75 (J = 8 Гц, 1H), д 8.45 (J = 8 Гц, 1H), т 8.27 (J = 7 Гц, 1H), с 8.08 (1H; =CHI), т 7.89 (J = 7 Гц, 1H), д 4.79 (1H; SeCH₂), д 4.38 (1H; SeCH₂). Знайдено, %: N 1.85; I 65.87. Вирахувано для C₁₃H₉I₄NOSe, %: N 1.79; I 64.96.

4.11.6. Синтез 1-бромометиліден[1,3]оксазоло-[3,2-*a*]хіноліній трибромідів **2.203, 2.205** [307]

(загальна методика)

До 0.002 моль етеру **2.170, 2.171**, розчиненого в 10 мл метиленхлориду та 1 мл ДМФА, при постійному перемішуванні прикапують розчин бромиду (0.004 моль) в метиленхлориді. Через 2 год осад, що випав, фільтрують, промивають метиленхлоридом.

Трибромід 1-бромометиліден-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]оксазоло-[3,2-*a*]хінолінію **2.203**. Вихід 59%; T_{пл} 137-138°C. ¹H ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 10.35 (1H, с, CHO); 8.55 (1H, с, Н-5); 8.05 (1H, д, J = 8, Н-9); 7.75 (1H, т, J = 8, Н-8); 7.50 (1H, д, J = 7, Н-6); 7.40 (1H, т, J = 7, Н-7); 7.05 (1H, 2с, =CHBr); 5.35 (2H, м, OCH₂). Знайдено, %: N 3.69. Вирахувано для C₁₃H₉Br₄NO₂, %: N 3.77.

Трибромід 1-бромометиліден-1,2-дигідро-8-метил-4-форміл[1,3]-оксазоло[3,2-*a*]хінолінію **2.205**. Вихід 55%; T_{пл} 141-143°C. ¹H ЯМР, δ, ppm

(J, Гц): 10.45 (1H, с, CHO); 8.5 (1H, с, Н-5); 8.15 (1H, с, Н-9); 7.65 (1H, д, J = 8, Н-6); 7.45 (1H, д, J = 8, Н-7); 7.08 (1H, 2с, =CHBr); 5.40 (2H, м, OCH₂); 2.75 (3H, с, CH₃). Знайдено, %: N 3.60. Вирахувано для C₁₄H₁₁Br₄NO₂, %: N 3.64.

.4.11.7. Синтез 1-йодометиліден[1,3]оксазоло[3,2-а]хіноліній

трийодидів 2.204, 2.206 [307]

(загальна методика)

До 0.002 моль етеру **2.170, 2.171**, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, при постійному перемішуванні прикапують розчин йоду (0.004 моль) в 10 мл оцтової кислоти. Через 2 доби осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометиліден-4-форміл[1,3]оксазоло[3,2-а]хінолінію 2.2.204. Вихід 59%; T_{пл} 137-138°C.

Трийодид 1,2-дигідро-1-йодометиліден-7-метил-4-форміл [1,3]-оксазоло[3,2-а]хінолінію 2.206. Вихід 57%; T_{пл} 225-227°C. ¹H ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 10.24 (1H, с, CHO), 8.55 (1H, с, Н-5); 8.15 (1H, с, Н-9); 7.45 (1H, д, J = 8, Н-6); 7.25 (1H, д, J = 8, Н-7); 7.13 (1H, 2с, =CHI); .60 (2H, м, OCH₂); 2.73 (3H, с, CH₃); 5. Знайдено, %: N 2.00. Вирахувано для C₁₄H₁₁I₄NO₂, %: N 1.91.

4.12. Синтез гідротригалогенідів 2-(галогенометил)-2-метил-8-

(трифторметил)-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-б]хіназолін-5-она [324]

4.12.1. 3-Металіл-2-гіоксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-он (2.207). До розчину 4-трифторметилантранілової кислоти (12 ммоль) в 15 мл триетиламіну додають металілізотіоціанат (14 ммоль). Реакційну суміш нагрівають 2 год. Осад фільтрують і перекристалізують з етанолу. Вихід 3.64 г (92%), білий порошок, T_{пл} 178–179°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1660 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО), δ, м.д.: 1.75 с (3H, CH₃), 4.52 с (1H, =CH₂), 4.74 д (1H, =CH₂, J 8.5 Гц), 4.91 д (2H, NCH₂, J 8.5

Гц), 7.62 д (1Наром, J 8.5 Гц), 7.70 с (1Наром), 8.14 д (1Наром, J 8.5 Гц), 13.14 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 20.9, 50.7, 109.9, 113.2 д (J 5.0 Гц), 118.6, 120.5 д (J 3.8 Гц), 123.6 к (J 271.0 Гц), 129.6, 138.8, 139.7, 135.00 к (J 32.5 Гц), 158.7, 176.3. Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц, ДМСО), δ , м.д.: – 62.7. Знайдено, %: С 51.99; Н 3.74; N 9.26; S 9.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: С 51.99; Н 3.69; N 9.33; S 10.68

4.12.2. Синтез гідротригалогенідів 2-(галогенометил)-2-метил-8-(трифторметил)-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.208, 2.209 [324]

(загальна методика).

До розчину 2 ммоль 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-она (2.207) в 15 мл льодяної оцтової кислоти по краплям додають двократний надлишок галогену (бром, йод) (4 ммоль) в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 6 год (бром) або 24 год (йод) при кімнатній температурі. Осад фільтрують і промивають льодяною оцтовою кислотою.

Гідротрибромід 2-(бромометил)-2,3-дигідро-2-метил-8-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.208. Вихід 1.07 г (86%), жовтий порошок, Т.пл. 102–103°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1673 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 1.74 с (3Н, CH_3), 4.06 д (1Н, CH_2Br , J 10.4 Гц), 4.14 д (1Н, CH_2Br , J 10.0 Гц), 4.22 д (1Н, NCH_2 , J 13.2 Гц), 4.60 д (1Н, NCH_2 , J 12.8 Гц), 7.71 д (1Наром, J 7.6 Гц), 7.81 с (1Наром), 8.23 д (1Наром, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 24.7, 42.4, 54.0, 57.1, 122.0 д (J 2.5 Гц), 122.7, 123.4 д (J 3.8 Гц), 124.0 к (J 272.5 Гц), 128.3, 134.6 к (J 32.5 Гц), 149.0, 159.3, 161.3. Знайдено, %: С 25.12; Н 1.72; N 4.45; S 5.10. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: С 25.19; Н 1.79; N 4.52; S 5.17.

Гідротрийодид 2,3-дигідро-2-(йодометил)-2-метил-8-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.209. Вихід 1.27 г

(79%), коричневий порошок, Т.пл. 135–136°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 1.76 с (3H, CH_3), 3.91 д (1H, CH_2I , J 10.0 Гц), 3.97 д (1H, CH_2I , J 10.0 Гц), 4.22 д (1H, NCH_2 , J 12.8 Гц), 4.55 д (1H, NCH_2 , J 12.8 Гц), 7.69 д (1Наром, J 8.4 Гц), 7.79 с (1Наром), 8.22 д (1Наром, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 23.7, 31.3, 58.3, 62.7, 126.6 д (J 4.0 Гц), 127.3, 128.1 д (J 4.0 Гц), 128.7 к (J 271.0 Гц), 133.0, 139.3 к (J 32.5 Гц), 153.7, 164.0, 166.0. Знайдено, %: С 19.26; Н 1.29; N 3.36; S 3.86. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{I}_4\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: С 19.33; Н 1.37; N 3.47; S 3.97.

4.13. Взаємодія алільних тіотерів піразолопіримідину з тетрабромідом селену [329]. Синтез селеновмісних сполук 210-215. (загальна методика)

Метод А

До 0.0017 моль алкенільного тіоетеру, розчиненого у 20 мл льодяної оцтової кислоти, при постійному перемішуванні додають розчин 0.0017 моль діоксиду селену в 2 мл бромідної кислоти ($\rho=1.426$ г/мл). Реакційну суміш перемішують протягом 6 год. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Метод Б

До 0.0017 моль алкенільного тіоетеру, розчиненого в 15 мл хлороформу, додають при постійному перемішуванні 0.0017 моль SeBr_4 , розчиненого у 20 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Осад, що утворився фільтрують і промивають хлороформом.

Метод В. Аналогічний методу А (оцтова кислота замінена на хлороформ).

Суміш 4-оксо-8--[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-5-фенілпіразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.210А та 9,9-дибромометил-4-оксо-1,4,5,7,8,9-гексагідро-5-феніл-піразоло[4',3':5,6]-піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній броміду 2.210В.

Вихід: 81% (А), співвідношення ізомерів **2.210А: 2.210В** 1:2; 72% (Б), співвідношення ізомерів **2.210А: 2.210В** 1:1; 70% (В), співвідношення ізомерів **2.210А: 2.210В** 1:1. $T_{\text{топл}} > 300^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 3.53 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.210А**), 3.82 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.210А**), 3.90 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.210А**), 4.67 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.210В**), 4.83 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.210В**), 5.34 (2H, м, CH), 7.48-8.03 (10H, м, 2C₆H₅), 8.97 (2H, с, CH-піразол), 10.61 (2H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 8.3. Вирахувано для C₁₄H₁₃Br₄N₄OSSe: %N 8.20.

Суміш 8-метил-4-оксо-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.211А та 9,9-дибromo-8-бромометил-4-оксо-8-метил-1,4,5,7,8,9-гексагідро-5-фенілпіразоло[4',3',5,6]піримідо[1,2-*b*][1,4,2]тіаселеназиній броміду 2.211В.

Вихід: 67% (А), співвідношення ізомерів **2.211А:2.211В** 1:5; 50% (Б), співвідношення ізомерів **2.211А:2.211В** 1:1; 51% (В), співвідношення ізомерів **2.211А:2.211В** 1:1. $T_{\text{топл}} 155^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 1.95 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.211В**), 2.45 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.211А**), 3.54 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.211А**), 3.81 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.211В**), 3.92 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.211А**), 4.66 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.211В**), 4.87 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.211В**), 7.45-8.05 (10H, м, 2C₆H₅), 8.98 (2H, с, CH-піразол), 10.66 (2H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 8.1. Вирахувано для C₁₅H₁₅Br₄N₄OSSe: %N 8.04.

Суміш 4-іміно-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.212А та 9,9-дибromo-8-бромометил-4-іміно-1,4,5,7,8,9-гексагідро-5-феніл-піразоло[4',3':5,6]-піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній броміду 2.212В.

Вихід: 75% (А), співвідношення ізомерів **2.212А:2.212В** 1:3; 68% (Б), співвідношення ізомерів **2.212А:2.212В** 1:1.5; 65% (В), співвідношення ізомерів **2.212А:2.212В** 1:1.5. $T_{\text{топл}} = 178-180^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ ,

м.ч., J (Гц): 3.53 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.212A**), 3.82 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.212B**), 3.90 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.212A**), 4.67 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.212B**), 4.85 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.212B**), 5.24 (2H, м, CH), 7.36-8.01 (10H, м, 2C₆H₅), 8.91 (2H, с, CH-піразол), 10.67 (2H, с, =NH), 14.62 (2H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 10.3. Вирахувано для C₁₄H₁₃Br₄N₅SSe: %N 10.27.

Суміш 1-метил-4-іміно-8--[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.213A та 1-метил-9,9-дибромо-8-бромометил-4-іміно-1,4,5,7,8,9-гексагідро-5-фенілпіразоло[4',3':5,6]-піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній броміду 2.213B.

Вихід: 78% (A), співвідношення ізомерів **2.213A:2.213B** 1:7; 70% (B), співвідношення ізомерів **2.213A:2.213B** 1:3; 67% (B), співвідношення ізомерів **2.213A:2.213B** 1:3. T_{топл} 160°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.53 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.213A**), 3.82 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.213B**), 3.90 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.213A**), 4.24 (6H, с, 2NCH₃), 4.65 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.213B**), 4.88 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.213B**), 5.29 (2H, м, CH), 7.66-8.30 (10H, м, 2C₆H₅), 8.91 (2H, с, CH-піразол), 10.42 (2H, с, =NH). Знайдено, %: N 10.11. Вирахувано для C₁₅H₁₆Br₄N₅SSe: %N 10.06.

Суміш 4-іміно-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1,5-дифеніл-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.214A та -9,9-дибромо-8-бромометил-4-іміно-1,4,5,7,8,9-гексагідро-1,5-дифеніл-піразоло[4',3':5,6]-піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній броміду 2.214B

Вихід: 70% (A), співвідношення ізомерів **2.214A:2.214B** 1:20; 65% (B), співвідношення ізомерів **2.214A:2.214B** 1:10; 66% (B), співвідношення ізомерів **2.214A:2.214B** 1:10. T_{топл} >300°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 3.56 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.214A**), 3.83 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.214B**), 3.95 (1H, д, J=14, SCH₂ **2.214A**), 4.21 (6H, с, NCH₃), 4.57 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.214B**), 4.83 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.214B**), 5.45 (2H, м, CH),

7.42-8.34 (20H, м, 4C₆H₅), 9.01 (2H, с, СН-піразол), 10.35 (2H, с, =NH).
Знайдено, %: N 9.39. Вирахувано для C₂₀H₁₇Br₄N₅SSe: %N 9.24.

Суміш 8-метил-4-іміно-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-1Н-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.215А та 9,9-Дибромо-8-бромометил-4-іміно-8-метил-1,4,5,7,8,9-гекса-5-фенілгідропіразоло[4',3',5,6]піримідо[1,2-*b*][1,4,2]тіаселеназиній броміду 2.215В. Загальний вихід: 64% (А), співвідношення ізомерів **2.215А: 2.215В** 1:4; 59% (Б), співвідношення ізомерів **2.215А: 2.215В** 1:2; 62% (В), співвідношення ізомерів **2.215А: 2.215В** 1:2. Т_{топл} 200-205°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 1.93 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.215В**), 2.51 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.215А**), 3.53 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.215А**), 3.82 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.215В**), 3.97 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.215А**), 14.68 (2H, с, NH-піразол), 4.72 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.215В**), 4.91 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.215В**), 7.51-8.32 (10H, м, 2C₆H₅), 8.95 (2H, с, СН-піразол), 10.62 (2H, с, =NH). Знайдено, %: N 10.02. Вирахувано для C₁₅H₁₆Br₄N₅SSe: %N 10.06.

Суміш 1-метил-4-оксо-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-3Н-піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.216А та 1,1-дибромо-2-(бромометил)-9-метил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагідро-5-феніл-піразоло[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,4,3]тіаселеназиній броміду 2.216В.

Вихід: 80% (А), співвідношення ізомерів **2.216А:2.216В** 1:2; 75% (Б), співвідношення ізомерів **2.216А:2.216В** 1:1; 74% (В), співвідношення ізомерів **2.216А:2.216В** 1:1. Т_{топл} >300°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч., J (Гц): 2.76 (3H, с, C-CH₃ піразол ізомер **2.216В**), 2.85 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.216А**), 3.54 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.216А**), 3.81 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.216В**), 3.92 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.216А**), 4.66 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.216В**), 4.87 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.216В**), 5.75 (2H, м, СН), 7.45-8.05 (10H, м, 2C₆H₅), 17.06 (2H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 8.11. Вирахувано для C₁₅H₁₄Br₄N₄OSSe: %N 8.04.

Суміш 1,8-диметил-4-оксо-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-5-феніл-3Н-піразоло[3,4-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній броміду 2.217А та 1,1-дибромо-2-(бромометил)-2,9-диметил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагідро-5-фенілпіразоло[3',4':5,6]піримідо[2,1-*b*][1,4,3]тіаселеназиній броміду 2.217В.

Вихід: 76% (А), співвідношення ізомерів **2.217А:2.217В** 1:2; 68% (Б), співвідношення ізомерів **2.217А:2.217В** 1:1; 69% (В), співвідношення ізомерів **2.217А:2.217В** 1:1. $T_{\text{топл}} > 300^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч., J (Гц): 1.98 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.217В**), 2.25 (3H, с, C-CH₃ ізомер **2.217А**), 2.76 (3H, с, C-CH₃ піразол ізомер **2.217В**), 2.85 (3H, с, C-CH₃ піразол ізомер **2.217А**), 3.74 (2H, м, BrCH₂ ізомер **2.217А**), 3.91 (1H, д, J=12, BrCH₂ ізомер **2.217В**), 4.12 (1H, д, J=14, SCH₂ ізомер **2.217А**), 4.28 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.217В**), 4.60 (1H, д, J=12, SCH₂ ізомер **2.217В**), 7.45-8.05 (10H, м, 2C₆H₅), 17.08 (2H, с, NH-піразол). Знайдено, %: N 7.92. Вирахувано для C₁₆H₁₆Br₄N₄OSSe: %N 7.88.

4.14. Синтез селено(телуро)вмісних хіноліній бромідів і хлоридів 2.218-2.226 [331-334]

(загальна методика)

До 0.008 моль тіо(селено)етеру **2.151, 2.157, 2.162, 2.166-2.168**, розчиненого в 10 мл хлороформу, додають розчин 0.008 моль діоксиду селену або телуру, розчиненого у шестикратній кількості концентрованої хлоридної чи бромідної кислоти. Реакційну суміш перемішують 2-8 год. Осад фільтрують, промивають хлороформом та діетиловим етером.

Бромід 1,1-дибромо-2-бромометил-2,3-дигідро-5-форміл[1,4,3]тіаселен-азино[3,2-*a*]хінолінію 2.218. Вихід 62%. $T_{\text{топл}}$ 193-195°C (хлороформ). ^1H ЯМР: δ (J, Гц): с 10,25 (1H;CHO), с 9,52 (1H;4-CH), д 8,56 (1H; 8-CH), д 8,47 (1H; 5-CH), т 8,33 (1H; 7-CH), т 7,99 (1H; 6-CH), м 6.70 (1H; CH), т 4.23 (1H CH₂Br), м 3,96-4,09 (3H; CH₂Br, SCH₂). ^{13}C ЯМР: δ

190.39, 165.54, 153.13, 139.20, 138.63, 133.27, 129.97, 126.61, 126.47, 119.66, 66.71, 34.79, 33.16, 33.15. Знайдено, %: Br 51,05. Вирахувано для $C_{13}H_{11}Br_4NOSSe$, %: Br 50,91.

Бромід 1-бромометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію 2.218A.

Метод А. До 0.001 моль броміду тіаселеназинохінолінію (**2.218**) додають 10 мл ацетону, перемішують при температурі 60°C протягом 2 год. Вихід 79%. Тпл. 246-247°C. Знайдено, %: N, 3.62; Br, 41.59. Вирахувано для $C_{13}H_{11}Br_2NOS$, %: N, 3.60; Br, 41.07.

Метод В. До 0.001 моль триброміду тіазолохінолінію (**2.172**) при перемішуванні додають 10 мл ацетону і залишають на 2 год. Ацетон і бромацетон випаровують. Вихід 92%. Тпл. 245-247°C. Знайдено, %: N, 3.49; Br, 40.28. Вирахувано для $C_{13}H_{11}Br_2NOS$, %: N, 3.60; Br, 41.07.

Суміш 1,1-дибромо-2-(бромофенілметил)-2,3-дигідро-5-форміл[1,4,3]-тіаселеназино[3,2-*a*]хіноліній бромід (2.219) та 2,3-дигідро-2-трибромселено-5-форміл-1-феніл-1H-тіазино[3,2-*a*]хіноліній бромід 2.220. Вихід 65%. $T_{\text{топл}}$ 147-150°C (хлороформ). 1H ЯМР: δ (J, Гц): с 10,34 (1H; CHO), с 10,27 (1H; CHO), с 9,76 (1H; 8-CH), с 9,65 (1H; 8-CH), м 6,88-8.58 (1H; $CH_{\text{аром}}$), м 5.88 (1H; $CHPh$), д 5.15 (1H, SCH_2), д 4,63 (1H; SCH_2), м 4,38 (1H; CH), м 4,22 (1H; CH), д 3.65 (1H, SCH_2), д 3,33 (1H; SCH_2). ^{13}C ЯМР: δ 141.40, 139.79, 139.55, 138.74, 138.23, 137.24, 135.65, 133.76, 131.90, 130.38, 130.00, 129.90, 129.70, 129.19, 128.81, 128.72, 128.32, 128.17, 127.09, 126.70, 125.99, 125.71, 120.19, 119.87, 118.14, 79.98, 73.38, 66.57, 50.21, 42.48, 37.46, 31.11.

Бромід 1,2-дигідро-1-(1-трибромселено-1-метилетил)-4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-*a*]хіноліній 2.221. Вихід 67%. $T_{\text{топл}}$ 139-140°C. 1H ЯМР: δ (J, Гц): 1.76 (с, 6H), 4.07 (м, 2H), 6.24 (м, 1H), 7.96 (д, 1H), 8.17 (т, 1H), 8.47 (т, 1H), 8.85 (д, 1H), 9.70 (с, 1H), 10.30 (с, 1H). ^{13}C ЯМР: δ 190.3, 164.8, 151.2, 142.8, 135.9, 131.4, 129.3, 127.1, 122.2, 76.4, 56.3, 36.3, 30.1, 21.5.

Знайдено, %: N, 2.08; Br, 46.11. Вирахувано для $C_{15}H_{15}Br_4NOSe_2$, %: N, 1.99; Br, 45.52.

Хлорид 1,2-дигідро-1-трихлоротелурометил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.222. Вихід 68%. $T_{\text{топл.}}$ 143-145 $^{\circ}C$ (світло-жовті кристали). 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.26 (с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.38 (д, 1H), 8.33 (т, 1H), 7.99 (т, 1H), 6.41-6.45 (м, 1H), 4.15 (т, 1H), 3.92 (д, 1H), 3.75 (т, 1H), 3.66 (д, 1H). Знайдено: N, 2.85; Cl, 29.01. Вирахувано для $C_{13}H_{11}Cl_4NOSTe$: N, 2.81; Cl, 28.46.

Бромід 1,2-дигідро-1-трибромотелурометиліден-4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.223. Вихід 79%. $T_{\text{топл.}}$ 230-232 $^{\circ}C$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.28 (с, 1H) 9.64 (с, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.45 (д, 1H), 8.40 (т, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.93 (т, 1H), 4.52 (с, 2H). Знайдено: N, 2.15; Br, 47.08. Вирахувано для $C_{13}H_9Br_4NOSTe$: N, 2.07; Br, 47.40.

Хлорид 1,2-дигідро-1-трихлоротелурометиліден-4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.224. Вихід 67%. $T_{\text{топл.}}$ 190-192 $^{\circ}C$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.25 (с, 1H), 9.63 (с, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.48 (д, 1H), 8.43 (т, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.94 (т, 1H), 4.59 (с, 2H). Знайдено: N, 2.91; Cl, 29.01. Вирахувано для $C_{13}H_9Cl_4NOSTe$: N, 2.82; Cl, 28.57.

Бромід 1,2-дигідро-1-трибромотелурометиліден-7-метил-4-форміл[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію 2.225. Вихід 73%. $T_{\text{топл.}}$ 188-190 $^{\circ}C$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.28 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 8.40 (д, 1H), 8.32 (с, 1H), 8.18 (с, 1H), 7.80 (д, 1H), 4.64 (с, 2H), 2.73 (с, 3H). Знайдено: N, 2.12; Br, 46.95. Вирахувано для $C_{14}H_{11}Br_4NOSTe$: N, 2.03; Br, 46.44.

Хлорид 1,2-дигідро-1-трихлоротелурометиліден-4-форміл[1,3]-селеназоло-[3,2-а]хінолінію 2.226. Вихід 59%. $T_{\text{топл.}}$ 235-240 $^{\circ}C$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.30 (с, 1H), 9.72 (с, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.43 (д, 1H), 8.40 (т, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.93 (т, 1H), 4.82 (с, 2H). Знайдено: N, 2.74; Cl, 26.35. Вирахувано для $C_{13}H_9Cl_4NOSeTe$: N, 2.57; Cl, 26.10.

4.15. Халькогенгетероциклізація 3-алкеніл-2-тіоксо -2,3-дигідрохіназолонів

4.15.1. Синтез 3-алкеніл-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів 2.227, 2.228 (загальна методика)

До 0.05 моль антранілової кислоти додають 20 мл триетиламіну та 0.05 моль відповідного алкеніл ізотіоціанату і нагрівають протягом 2 годин. Осад фільтрують, промивають метанолом, перекристалізують з етанолу.

3-Аліл-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-он 2.227. Вихід 61%; 201 °С [388].

3-Металіл-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-он 2.228. Вихід 61%; $T_{пл}$ 212-214 °С. ІЧ-спектр (KBr): (ν/cm^{-1}) 1655 (C=O). ЯМР¹H, DMSO-d₆: δ 1.73 (с, 3H), 4.46 (с, 1H), 4.72 (с, 1H), 4.92 (с, 2H), 7.34 (т, J 7.6 Гц, 1H), 7.37 (д, J 8.4 Гц, 1H), 7.75 (т, J 7.6 Гц, 1H), 7.95 (д, J 7.2 Гц, 1H), 12.93 (с, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): δ 20.8, 50.5, 109.4, 115.7, 116.0, 124.8, 127.7, 135.8, 139.2, 139.5, 159.4, 175.8,. Вирахувано, %: C, 62.05; H, 5.21; N, 12.06; S, 13.80. C₁₂H₁₂N₂OS. Знайдено, %: C, 61.95; H, 5.12; N, 11.93; S, 13.74.

4.15.2. Синтез гідрогалогенідів 2-метил-2-[(тригалогенселено)метил]-8-(фторметил)-2,3-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.230, 2.231 [324] (загальна методика).

До розчину 2 ммоль 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-ону (2.207) в 15 мл хлороформа по краплям додають розчин, отриманий із діоксиду селена (2 ммоль) та шестикратної кількості концентрованої галогеноводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують 4 год при кімнатній температурі. Осад фільтрують та промивають хлороформом.

Гідрохлорид 2,3-дигідро-2-метил-2-[(трихлорселено)метил]-8-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.230. Вихід 0.66 г (63%), білий порошок, $T_{пл}$. 123–124°С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО), δ ,

м.ч.: 8.24 д (1Наром, J 8.5 Гц), 7.81 с (1Наром), 7.71 д (1Н, Наром, J 8.5 Гц), 4.58 д (1Н, NCH₂, J 12.8 Гц), 4.22 д (1Н, NCH₂, J 12.8 Гц), 4.16 д (1Н, CH₂SeCl₃, J 11.0 Гц), 4.10 д (1Н, CH₂SeCl₃, J 11.0 Гц), 1.71 с (3Н, CH₃).

Гідробромід 2,3-дигідро-2-метил-2-[(трибромселено)метил]-8-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*] хіназолін-5-она 2.231. Вихід 0.81 г (58%), жовтий порошок, Т._{пл.} 115–116°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1722 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО), δ, м.д.: 8.22 д (1Наром, J 8.4 Гц), 7.80 с (1Наром), 7.71 д (1Наром, J 8.4 Гц), 4.60 д (1Н, NCH₂, J 12.8 Гц), 4.22 д (1Н, NCH₂, J 12.8 Гц), 4.14 д (1Н, CH₂SeBr₃, J 10.4 Гц), 4.06 д (1Н, CH₂SeBr₃, J 10.0 Гц), 1.73 с (3Н, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО), δ, м.д.: 161.3, 159.3, 149.0, 134.6 к (J 32.5 Гц), 128.3, 124.0 к (J 271.0 Гц), 123.4 д (J 3.8 Гц), 122.7, 122.0 д (J 3.8 Гц), 57.1, 54.0, 42.4, 24.7. Знайдено, %: С 22.27; Н 1.48; N 3.94; S 4.47. Врахувано для C₁₃H₁₁Br₃F₃N₂OSSe, %: С 22.34; Н 1.59; N 4.01; S 4.59.

4.15.3. Синтез гідрогалогенідів 2,3-дигідро-2-метил-2-[(тригалогентеллуру)метил]-8-(фторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.232, 2.233 [324](загальна методика).

До розчину 2 ммоль 3-металіл-2-тіоксо-7-трифторметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону (1) в 15 мл льодяної оцтової кислоти по краплям додають розчин, отриманий із діоксиду телуру (2 ммоль) та шестикратної кількості концентрованої галогеноводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують 6 год при кімнатній температурі. Осад фільтрують та промивають льодяною оцтовою кислотою.

Гідрохлорид 2,3-дигідро-2-метил-2-[(трихлортеллуру)метил]-8-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.232. Вихід 0.73 г (64%), білий порошок, Т._{пл.} 144–145°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1732 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 8.20 д (1Наром, J 8.4 Гц), 7.76 с (1Наром), 7.66 д (1Наром J 8.4 Гц), 5.27 д (1Н, NCH₂, J 12.8 Гц), 4.33 д (1Н,

NCH_2 , J 13.2 Гц), 4.18–4.26 м (2H, CH_2TeCl_3), 2.08 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: 161.6, 158.8, 148.7, 134.6 к (J 31.0 Гц), 128.3, 123.9 к (J 272.5 Гц), 123.3 д (J 3.8 Гц), 122.3, 121.9 д (J 2.5 Гц), 73.2, 57.7, 56.8, 25.5. Знайдено, %: С 27.32; Н 1.87; N 4.83; S 5.56. Врахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{OSTe}$, %: С 27.41; Н 1.95; N 4.92; S 5.63.

Гідробромід 2,3-дигідро-2-метил-2-[(трибромтеллуру)метил]-8-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.333. Вихід 0.99 г (66%), білий порошок, $T_{\text{пл}}$ 136–137°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: 8.25 д (1Наром, J 8.4 Гц), 7.83 с (1Наром), 7.72 д (1Наром, J 8.8 Гц), 5.39 д (1Н, NCH_2 , J 13.2 Гц), 4.54 д (1Н, CH_2TeBr_3 , J 11.6 Гц), 4.49 д (1Н, CH_2TeBr_3 , J 11.6 Гц), 4.36 д (1Н, NCH_2 , J 13.2 Гц), 2.15 с (3Н, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: 161.4, 158.9, 148.9, 134.7 к (J 32.5 Гц), 128.5, 124.0 к (J 271.0 Гц), 123.5 д (J 2.5 Гц), 122.5, 122.0 д (J 2.5 Гц), 66.6, 57.7, 56.9, 25.9. Знайдено, %: С 20.81; Н 1.39; N 3.68; S 4.22. Врахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{OSTe}$, %: С 20.89; Н 1.48; N 3.75; S 4.29.

4.15.4. Синтез гідрохлоридів 2,3-дигідро-2-трихлоротелуromетил-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-онів 2.234, 2.235 [324]

(загальна методика)

До розчину 0.005 моль відповідного хіназоліну **2.228**, **2.229**, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають розчин тетрахлориду телуру (0.005 моль телур диоксиду в 1 мл хлоридної кислоти) в 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 8 годин при кімнатній температурі. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Гідрохлорид 2,3-дигідро-2-[(трихлоро-телуру)метил]-5H-[1,3]-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он 2.234. Вихід 61%; $T_{\text{пл}}$ 186–187 °C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8.07 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.78 (т, J 8.0 Гц, 1H), 7.51 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.45 (т, J 7.2 Гц, 1H), 4.93–4.90 (м, 1H), 4.83 (д, J 12.8 Гц, 1H); 4.51 (дд, J 10.4, 3.6 Гц, 1H); 4.12 (т, J 9.2 Гц, 1H); 3.93 (дд, J 10.4, 3.6 Гц, 1H). Знайдено: С,

27.01; H, 1.98; N, 5.69; S, 6.51. $C_{11}H_{10}Cl_4N_2OSe$. Вираховано, % : C, 27.09; H, 2.07; N, 5.74; S, 6.57.

Гідрохлорид 2,3-дигідро-2-метил-2-[(трихлоротелуро)метил]-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он 2.235. Вихід 66%; $T_{пл}$ 182-184 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8.07 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.78 (т, J 7.6 Гц, 1H), 7.51 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.45 (т, J 7.6 Гц, 1H), 5.29 (д, J 12.8 Гц, 1H), 4.32 (д, J 13.2 Гц, 1H), 4.26-4.22 (м, 2H); 2.08 (с, 3H). Знайдено: C, 28.66; H, 2.37; N, 5.50; S, 6.33. $C_{12}H_{12}Cl_4N_2OSe$. Вираховано, %: C, 28.73; H, 2.41; N, 5.58; S, 6.39.

Дителурид біс(2,3-дигідро-(2-метил-8-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он-2-метил) 2.236. До 0,0005 моль гідрохлориду 2.232 в 15 мл води додають трикратний надлишок 9-водного розчину натрій сульфід. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Осад фільтрують та промивають водою. Вихід 45 %; $T_{пл}$ 98-99 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8.19 (д, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.79 (с, 2H), 7.66 (д, $J=8.2$ Гц, 2H), 4.64 (д, $J=3.0$ Гц 2H), 4.55 (д, $J=3.0$ Гц 2H), 4.03 (с, 4H), 1.72 (с, 6H).

4.15.5. Синтез 2,3-дигідро-2-тригалогенотелурометил-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-онів 2.237, 2.238

(загальна методика)

До 0,0005 моль дителуриду 2.236 в 20 мл хлороформу додають трикратний надлишок бромової чи йодової в 15 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Осад фільтрують та промивають хлороформом.

2,3-Дигідро-2-метил-2-[(трибромотелуро)метил]-8-(трифторометил)-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он 2.237. Вихід 48 %; $T_{пл}$ 163-164 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8.26 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.72 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J=5.2$ Гц 1H), 4.52 (дд, $J=5.2$ Гц 2H), 4.37 (д, $J=5.2$ Гц 1H), 2.16 (с, 3H).

2,3-Дигідро-2-метил-2-[(трийодотелуро)метил]-8-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-она 2.238. Вихід 52 %; $T_{пл}$ 171-172 °С. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.21 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.70 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.38 (д, $J=5.2$ Гц 1H), 4.52 (дд, $J=5.2$ Гц 2H), 4.32 (д, $J=5.2$ Гц 1H), 2.10 (с, 3H).

4.16. Халькогеноциклізація алкенільних тієно[2,3-*d*]піримідин-5-онів

4.16.1. Синтез 2,3-дигідро-6,7-диалкіл-2-тригалогенотелурилметил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он гідрогенхлоридів 2.243-2.246 [336]

(загальна методика)

До 0.005 моль відповідного тієнопіримідину, розчиненого в 20 мл розчинника (оцтова кислота, хлороформ, ацетонітрил), додають розчин 0.005 моль диоксиду телуру у 0.03 моль відповідної галогенідної кислоти та 20 мл розчинника. Реакційну суміш перемішують добу, осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

2,3-Дигідро-6,7-диметил-2-трихлоротелурилметил-5Н-[1,3]-тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.243. Вихід 42%. $T_{топл}$ 186-187°C (розкл.). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1624 с (C=O). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 (δ , м.ч.): 4.88 м. (1H, CH), 4.68 д. (1H, -CH₂); 4.47 т. (1H, CH₂Te); 4.07 т (1H, CH₂Te); 3.90 д (1H, CH₂); 2.35 с (3H, 2CH₃). Знайдено, %: Cl 28,23; N 5,48. $C_{11}H_{12}Cl_4N_2OS_2Te$ Вирахувано, %: Cl 28,76%, N 5,68.

2,3-Дигідро-6,7-диметил-2-трибромотелурилметил-5Н-[1,3]-тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он гідрогенобромід 2.244. Вихід 58%. $T_{топл}$ 190-191°C (розкл.). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1620 с (C=O). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 (δ , м.ч.): 5.03 м. (1H, CH), 4.75 д. (1H, -CH₂); 4.45 т. (1H, CH₂Te); 4.35 т. (1H, CH₂Te); 4.20 д (1H, CH₂); 2.36 с (3H, 2CH₃). Знайдено, %: Br 47,09; N 4,01. $C_{11}H_{12}Br_4N_2OS_2Te$. Вирахувано, %: Br 47,64; N 4,18.

2,3,7,8-Тетрагідро-2-трихлоротелурилметил-5Н,6Н-циклопента-[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-он гідрогенохлорид 2.245.

Вихід 44%. Ттопл 200-202°C (розкл.). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1630 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$ (δ , м.ч.): 4.89 м. (1H, CH); 4.77 д. (1H, - CH_2); 4.47 т. (1H, CH_2Te); 4.39 т. (1H, CH_2Te); 4.32 д (1H, CH_2); 2.88 м (3H, 2CH_2); 2.54 м (1H, CH_2); 2.37 м (2H, CH_2). Знайдено, %: Cl 27,85; N 5,38. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OS}_2\text{Te}$. Вирахувано, %: Cl 28,08; N 5,55.

2,3,7,8-Тетрагідро-2-трибромотелурилметил-5Н,6Н-циклопента-[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-он гідрогенобромід 2.246. Вихід 63%. Ттопл 195-197°C (розкл.). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1628 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 5.04 м. (1H, CH), 4.82 д. (1H, - CH_2); 4.50 т. (1H, CH_2Te); 4.31 т. (1H, CH_2Te); 4.14 д (1H, CH_2); 2.89 м (3H, 2CH_2); 2.52 м (1H, CH_2); 2.37 м (2H, CH_2). Знайдено, %: Br 45,92; N 4,15. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OS}_2\text{Te}$. Вирахувано, %: Br 46,80; N 4,10.

4.16.2. Синтез комплексів телуртетрагалогенідів із 3-аліл-2-етилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-онами 2.247-2.250 [336] (загальна методика)

До (0.002 моль) тієтеру, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають малими порціями (0.002 моль) телур (IV) оксиду в шестикратній кількості відповідної галогенідної кислоти, розчиненого в 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 2 години при нагріванні до 75-80 °С. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Комплекс 3-аліл-5,6-диметил-2-етилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону із телуртетрахлоридом 2.247. Вихід 76 %, $T_{\text{топл}}$ 240-241°C. R_f 0.75. Спектр ПМР ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.ч., J, Гц): 12.03 шс (HCl); 5.86 м (1H, CH); 5.19 д (1H, $=\text{CH}_2$, 9.5); 5.07 д (1H, $=\text{CH}_2$, 17.2); 4.64 д (2H, CH_2 , 4.8); 3.17 к (2H, CH_2 , 6,0); 2.33, 2.34 2с (6H, 2CH_3); 1.32 т (3H, CH_3 , 6.0). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1628 с ($\text{C}=\text{O}$). Знайдено, %: N 5.29. Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{ON}_2\text{S}_2\text{Te}$, %: N 5.38.

Комплекс 3-аліл-5,6-диметил-2-етилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону із телуртетрабромідом 2.248. Вихід 62 %, $T_{\text{топл}}$ 219-220 °С. R_f 0.78. Спектр

ПМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J, Гц): 8.80 шс (HBr), 5.86 м (1H, CH); 5.19 д (1H, =CH₂, 9.5); 5.07 д (1H, =CH₂, 17.2); 4.64 д (2H, CH₂, 4.8); 3.17 к (2H, CH₂, 6,0); 2.33, 2.34 2с (6H, 2CH₃); 1.32 т (3H, CH₃, 6.0). ІЧ спектр (ν , см⁻¹): 1628 с (C=O). Знайдено, %: N 3.93. Вирахувано для C₁₃H₁₆Br₄ON₂S₂Te, %: N 4.01.

Комплекс 3-аліл-2-етилтіо-1,2,3,4-тетрагідробензо-[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-ону із телуртетрахлоридом 2.249. Вихід 61 %, T_{топл} 270-272°C Rf 0.79. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J, Гц): 12.80 шс (HCl); 5.97 м (1H, CH); 5.19 д (1H, =CH₂, 9.5); 5.10 д (1H, =CH₂, 17.2); 4.66 д (2H, CH₂, 4.8); 3.20 к (2H, CH₂, 6,0); 2.77, 2.84 2м (4H, 2CH₂); 1.77 м (4H, 2CH₂); 1.32 т (3H, CH₃, 6,0). ІЧ спектр (ν , см⁻¹): 1628 с (C=O). Знайдено, %: N 5.03. Вирахувано для C₁₅H₁₈Cl₄ON₂S₂Te, %: N 5.12.

Комплекс 3-аліл-2-етилтіо-1,2,3,4-тетрагідробензо-[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-ону із телуртетрабромідом 2.250. Вихід 52 %, T_{топл} 230-231°C. Rf 0.86. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J, Гц): 8.89 шс (HBr), 5.97 м (1H, CH); 5.19 д (1H, =CH₂, 9.5); 5.10 д (1H, =CH₂, 17.2); 4.66 д (2H, CH₂, 4.8); 3.20 к (2H, CH₂, 6,0); 2.77, 2.84 2м (4H, 2CH₂); 1.77 м (4H, 2CH₂); 1.32 т (3H, CH₃, 6,0). ІЧ спектр (ν , см⁻¹): 1628 с (C=O). Знайдено, %: N 3.77. Вирахувано для C₁₅H₁₈Br₄ON₂S₂Te, %: N 3.86.

4.17. Синтез та електрофільна гетероциклізація N-алкенільних тіосечовин

4.17.1. Загальна методика одержання тіосечовин 2.251-2.255 [340]

До 0.03 моль алкенілізотіоціанату, розчиненого в 15 мл етанолу, додають, розчин 0.04 моль аміну в 10 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. Осад фільтрують, промивають етанолом, перекристалізують з етанолу.

N-Проп-2-ен-1-ілтіосечовина 2.251. Вихід 73%; T_{пл} 73-73.5 °C [389].

N-(2-Метилпроп-2-ен-1-іл)тіосечовина 2.252. Вихід 70%; T_{пл} 92-94 °C [390].

N'-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)-N-Метил-тіосечовина 2.253. Вихід 78%; $T_{пл}$ 64-65 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,66 (с, 3H), 2.82 (д, J 8.0 Гц, 3H), 3.34 (с, 2H), 4.76 (с, 2H), 7.35 (уш с, 1H), 7.55 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 20.2, 30.8, 48.8, 109.5, 142.4, 183.1. Вирахувано, %: С, 49.96; Н, 8.39; N, 19.42; S, 22.23. $C_6H_{12}N_2S$. Знайдено: С, 49.82; Н, 8.28; N, 19.31; S, 22.11.

N'-Проп-2-ен-1-іл-N-фенілтіосечовина 2.254. Вихід 81%; $T_{пл}$ 98-99 °C [391].

N-(2-Метилпроп-2-ен-1-іл)-N'-фенілтіосечовина 2.255. Вихід 78%; $T_{пл}$ 74-75 °C [391].

4.17.2. Синтез телурофункціоналізованих тіосечовин 2.8-2.13 та тіазолів 2.14-2.16 [340]

(Загальна методика)

До 0.01 моль тіосечовини **2.251-2.255**, розчиненої в 15 мл хлороформу, додають 0.01 моль *n*-метокси(етокси)фенілтелуртрихлориду, розчиненого в 25 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають хлороформом.

N-{2-Хлоро-3-[дихлоро(4-метоксифеніл)теланіл]пропіл}-тіосечовина 2.256. Вихід 58%; $T_{пл}$ 215-216 °C. ЯМР 1H (DMSO- d_6): δ 3.81 (с, 3H), 3.88 (т, J = 9.6 Гц, 2H), 3.96 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 4.71-4.62 (м, 1H), 7.10 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.03 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 9.57 (уш с, 2H), 10.04 (уш с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 46.04, 49.2, 54.4, 55.9, 115.4, 125.9, 135.9, 161.7, 171.8. Вирахувано, %: С, 28.89; Н, 3.31; N, 6.13; S, 7.01. $C_{11}H_{15}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 28.72; Н, 3.22; N, 6.07; S, 6.87.

N-{2-Хлоро-3-[дихлоро(4-етоксифеніл)теланіл]пропіл}тіосечовина 2.257. Вихід 56%; $T_{пл}$ 183-184 °C. ЯМР 1H (DMSO- d_6): δ 1.33 (т, J = 8.0 Гц, 3H), 3.82 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 3.86 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 3.96 (д, J = 4.0 Гц, 2H), 4.09 (кв, J = 8.0 Гц, 2H), 4.71-4.62 (м, 1H), 7.08 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.02 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 9.61 (уш с, 2H), 10.05 (уш с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 14.5, 45.5, 48.8,

53.9, 63.5, 115.2, 125.1, 135.4, 160.5, 171.3. Вирахувано, %: С, 30.58; Н, 3.64; N, 5.94; S, 6.80. $C_{12}H_{17}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 30.42; Н, 3.51; N, 5.83; S, 6.69.

N-{2-Метил-2-хлоро-3-[дихлоро(4-метоксифеніл)теланіл]пропіл}-тіосечовина 2.258. Вихід 58%; $T_{пл}$ 127-128 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.87 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.86 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.13 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.20 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.25 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.11 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.04 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 9.71 (уш с, 2H), 10.13 (уш с, 1H). Вирахувано, %: С, 30.58; Н, 3.64; N, 5.94; S, 6.80. $C_{12}H_{17}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 30.41; Н, 3.52; N, 5.85; S, 6.70.

N-{2-Метил-2-хлоро-3-[дихлоро(4-етоксифеніл)теланіл]пропіл}-тіосечовина 2.259. Вихід 60%; $T_{пл}$ 139-140 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.33 (т, J = 8.0, 9.0 Гц, 3H), 1.85 (с, 3H), 3.85 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.06 (м, 3H), 4.20 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.25 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.11 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.04 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 9.71 (уш с, 2H), 10.13 (уш с, 1H). ЯМР¹³C (DMSO-d₆): δ 14.5, 24.5, 56.1, 59.1, 59.3, 63.5, 115.2, 124.9, 135.3, 160.5, 171.2. Вирахувано, %: С, 32.17; Н, 3.95; N, 5.77; S, 6.61. $C_{13}H_{19}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 32.02; Н, 3.82; N, 5.63; S, 6.53.

N-{2-Метил-2-хлоро-3-[дихлоро(4-метоксифеніл)теланіл]пропіл}-N'-метилтіосечовина 2.260. Вихід 62 %; $T_{пл}$ 158-159 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.87 (с, 3H), 2.97 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.90 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.13 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.21 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.30 (д, J = 9.6 Гц, 1H), 7.14 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.05 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 10.25 (уш с, 2H). ЯМР¹³C (DMSO-d₆): δ 17.2, 31.2, 55.5, 56.0, 59.4, 113.3, 114.2, 125.1, 135.3, 161.2, 168.6. Вирахувано, %: С, 32.17; Н, 3.95; N, 5.77; S, 6.61. $C_{13}H_{19}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 32.00; Н, 3.81; N, 5.60; S, 6.52.

N-{2-Метил-2-хлоро-3-[дихлоро(4-етоксифеніл)теланіл]пропіл}-N'-метилтіосечовина 2.261. Вихід 60%; $T_{пл}$ 181-182 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.34 (т, J = 8.0 Гц, 3H), 1.86 (с, 3H), 2.97 (с, 3H), 3.89 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.07 (м, 3H), 4.21 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.30 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.14 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.05 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 10.25 (уш с, 2H). ЯМР¹³C (DMSO-d₆): δ 14.5, 27.7,

31.3, 55.9, 59.2, 63.6, 113.7, 115.2, 124.9, 135.3, 160.5, 168.6. Вирахувано, %: С, 33.67; Н, 4.24; N, 5.61; S, 6.42. $C_{14}H_{21}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 33.54; Н, 4.11; N, 5.49; S, 6.33.

4,5-Дигідро-2-феніламіно-5-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]-метил}-1,3-тіазола гідрохлорид 2.262. Вихід 62%; $T_{пл}$ 172-173 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 3.82 (с, 3H), 3.89 (дд, J = 8.0, 6.6 Гц, 1H), 4.00 (дд, J = 8.0, 6.6 Гц, 1H), 4.07 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 4.75-4.66 (м, 1H), 7.10 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.39-7.35 (м, 3H), 7.49-7.46 (м, 2H), 8.05 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 11.45 (уш с, 1H). ЯМР¹³C (DMSO- d_6): δ 46.1, 49.1, 55.5, 56.0, 113.9, 115.3, 124.1, 126.0, 127.9, 130.1, 135.9, 137.5, 161.6. Вирахувано, %: С, 38.28; Н, 3.59; N, 5.25; S, 6.01. $C_{17}H_{19}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 38.14; Н, 3.41; N, 5.13; S, 5.89.

4,5-Дигідро-2-феніламіно-5-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]-метил}-1,3-тіазола гідрохлорид 2.263. Вихід 65%; $T_{пл}$ 177-178 °С. ¹H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.34 (т, J = 8.0 Гц, 3H), 3.88 (дд, J = 5.6 Гц, 1H), 4.00 (дд, J = 6.8 Гц, 1H), 4.12-4.03 (м, 4H), 4.74-4.66 (м, 1H), 7.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.39-7.35 (м, 3H), 7.48-7.45 (м, 2H), 8.06 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 11.47 (уш с, 1H). Вирахувано, %: С, 39.49; Н, 3.87; N, 5.12; S, 5.86. $C_{18}H_{21}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 39.34; Н, 3.71; N, 5.03; S, 5.71.

4,5-Дигідро-5-метил-2-феніламіно-5-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-1,3-тіазол гідрохлорид 2.264. Вихід 58%; $T_{пл}$ 140-141 °С. ¹H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.88 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.92 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.21 (д, J = 6.0 Гц, 2H), 4.36 (д, J = 9.6 Гц, 1H), 7.14 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.30-7.26 (м, 3H), 7.45-7.42 (м, 2H), 8.06 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 11.57 (уш с, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO- d_6): δ 21.6, 27.8, 56.1, 56.6, 59.7, 113.9, 115.4, 124.2, 125.7, 128.0, 130.2, 135.8, 161.7, 172.5. Вирахувано, %: С, 39.49; Н, 3.87; N, 5.12; S, 5.86. $C_{18}H_{21}Cl_3N_2OSTe$. Знайдено: С, 39.32; Н, 3.73; N, 5.00; S, 5.72.

4.18. Синтез та гетероциклізація 3-аліл-2-тіоксопіримідин-4-ону арилтелуртрихлоридами [351]

6-Метил-3-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он 2.265. До 0.5 моль N-металітїосечовини додають 0.5 моль ацетооцтового естеру і 0.5 моль калій гідроксиду в 10 мл ДМФА. Реакційну суміш нагрівають протягом 16 годин. Осад розчиняють у воді, підкислюють водним розчином оцтової кислоти, фільтрують, кристалізують з етанолу. Вихід 68%, $T_{пл}$. 183 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 12.51 (с, 1H), 5.83 (с, 1H), 4.77 (с, 2H), 4.72 (с, 1H), 4.41 (с, 1H), 2.11 (с, 3H), 1.70 (с, 3H).

Гідрохлорид 2,3-дигідро-2,7-диметил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону 2.266. До 0.0017 моль тіону **2.265**, розчиненого у 20 мл оцтової кислоти, при постійному перемішуванні додають 0.0017 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8-х год. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою. Вихід 58%; $T_{пл}$. 135–136 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.90 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.22(д, J 11.9 Гц, 1H), 4.31 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 5.9 Гц, 1H), 4.85 (д, J 5.9 Гц, 1H), 6.04 (с, 1H), 7.12 (д, J 8.0 Гц, 2H), 8.06 (д, J 8.0 Гц, 2H).

4.19. Синтез 4-алкоксифенілтелурометил[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолонів 2.21-2.24 [351]

(загальна методика)

До 0.0005 моль 3-алкеніл-2-тіоксохіназолону, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають 0.0005 моль *n*-алкоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують та промивають льодяною оцтовою кислотою.

2,3-Дигідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил}-8-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолин-5-она гідрохлорид 2.267. Вихід 1.07 г (81%), білий порошок, $T_{пл}$. 212–213°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} :

1673 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 1.95 с (3H, CH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.26 д (1H, $\text{CH}_2\text{TeCl}_2\text{PhOCH}_3$, J 11.2 Гц), 4.34 д (1H, $\text{CH}_2\text{TeCl}_2\text{PhOCH}_3$, J 11.2 Гц), 4.47 д (1H, NCH_2 , J 12.8 Гц), 4.95 д (1H, NCH_2 , J 12.8 Гц), 7.10 д (2Наром, J 8.8, Н Ar), 7.74 д (1Наром, J 8.8 Гц), 7.85 с (1Наром), 8.05 д (2Наром, J 8.8 Гц), 8.26 д (1Наром, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО), δ , м.д.: 33.6, 59.0, 60.7, 62.6, 64.2, 120.1, 126.7 д (J 2.5 Гц), 127.4, 128.3 д (J 2.5 Гц), 129.9 к (J 271.0 Гц), 130.3, 133.1, 139.3 к (J 31.0 Гц), 140.5, 153.8, 163.9, 166.2, 166.4. Знайдено, %: С 37.23; Н 2.14; N 4.19; S 4.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{STe}$. Вирахувано, %: С 37.45; Н 2.83; N 4.37; S 5.00.

2,3-Дигідро-3-{[дихлоро(4-метоксибеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 2.268. Вихід 55%; $T_{\text{пл}}$ 143-145 °С; ІЧ (KBr): (ν/cm^{-1})=1690 (C=O). ЯМР ^1H (DMSO-d_6): δ 3.81 (с, 3H), 3.94 (дд, J 12.4, 5.6 Гц, 2H), 4.10 (т, J 10.4 Гц, 1H), 4.44 (дд, J 12.8, 7.2 Гц, 1H), 4.67 (д, J 13.2 Гц, 1H), 4.76 (м, 1H), 7.08 (д, J 7.2 Гц, 1H), 7.55 (д, J 8.4 Гц, 1H), 7.46 (т, J 8 Гц, 1H), 7.55 (д, J 8.4 Гц, 1H), 7.78 (т, J 7.6 Гц, 1H), 8.05 (д, J 7.2 Гц, 2H), 8.07 (д, J 8.0 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 41.5, 49.8, 54.4, 55.9, 115.3, 119.3, 123.1, 125.0, 125.7, 126.6, 135.2, 135.8, 147.4, 159.6, 160.3, 161.6. Вирахувано, %: С, 40.74; Н, 3.23; N, 5.28; S, 6.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{STe}$. Знайдено: С, 40.63; Н, 3.15; N, 5.24; S, 5.91.

2,3-Дигідро-3-{[дихлоро(4-етоксибеніл)телуро]метил}-5H-[1,3]-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 2.269 Вихід 52%; $T_{\text{пл}}$ 148-149 °С. ІЧ (KBr): (ν/cm^{-1})= 1691 (C=O). ЯМР ^1H (DMSO-d_6): δ 1.33 (т, J 6.4 Гц, 3H), 3.94 (дд, J 12.0, 6 Гц, 2H), 4.09 (м, 3H), 4.44 (дд, J 12.8, 7.2 Гц, 1H), 4.67 (д, J 12.8 Гц, 1H), 4.76 (м, 1H), 7.08 (д, J 7.2 Гц, 1H), 7.35 (д, J 8.4 Гц, 1H), 7.46 (т, J 8.0 Гц, 1H), 7.55 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.78 (т, J 7.6 Гц, 1H), 8.04 (д, J 7.2 Гц, 2H), 8.08 (д, J 8.0 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 14.9, 41.3, 49.8, 54.3, 63.9, 115.7, 119.4, 123.1, 125.2, 126.5, 135.7, 135.8, 147.8, 159.7, 160.1, 160.9. Вирахувано, %: С, 41.90; Н, 3.52; N, 5.14; S, 5.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{STe}$. Знайдено: С, 41.82; Н, 3.44; N, 5.07; S, 5.80.

2,3-Дигідро-3-метил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 2.70. Вихід 56%; $T_{пл}$ 177-178 °C. ІЧ (KBr): (ν/cm^{-1}) = 1692 (C=O). ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.93 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.24 (д, *J* 11.8 Гц, 1H), 4.33 (д, *J* 11.8 Гц, 1H), 4.45 (д, *J* 12.8 Гц, 1H), 4.94 (д, *J* 12.4 Гц, 1H), 7.10 (д, *J* 7.2 Гц, 2H), 7.44 (т, *J* 7.2 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* 8.4 Гц, 1H), 7.77 (т, *J* 6.8 Гц, 1H), 8.06 (д, *J* 7.2 Гц, 2H), 8.09 (д, *J* 8.0 Гц, 1H). ЯМР¹³C (DMSO-*d*₆): δ 28.8, 54.2, 56.0, 58.0, 59.4, 115.3, 119.6, 125.6, 126.1, 126.8, 135.7, 136.0, 148.5, 159.8, 160.7, 161.6. Вирахувано, %: C, 41.90; H, 3.52; N, 5.14; S, 5.89. C₁₉H₁₉Cl₃N₂O₂STe. Знайдено: C, 41.83; H, 3.45; N, 5.08; S, 5.78.

2,3-Дигідро-3-метил-3-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 2.271. Вихід 53%, $T_{пл}$ 176-178 °C; ІЧ (KBr): (ν/cm^{-1})=1694 (C=O). ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.33 (т, *J* 6.4 Гц, 3H), 1.92 (с, 3H), 4.08 (м, 3H), 4.24 (д, *J* 11.2 Гц, 1H), 4.32 (д, *J* 11.6 Гц, 1H), 4.45 (д, *J* 12.4 Гц, 1H), 4.93 (д, *J* 13.2 Гц, 1H), 7.10 (д, *J* 7.2 Гц, 2H), 7.45 (т, *J* 7.2 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* 8.4 Гц, 1H), 7.76 (т, *J* 6.8 Гц, 1H), 8.05 (д, *J* 7.2 Гц, 2H), 8.08 (д, *J* 8.0 Гц, 1H). ЯМР¹³C (DMSO-*d*₆): δ 14.9, 28.8, 53.9, 56.3, 58.0, 63.9, 115.7, 119.7, 125.2, 126.1, 126.6, 135.0, 135.7, 148.6, 159.8, 160.0, 160.9. Вирахувано, %: C, 42.99; H, 3.79; N, 5.01; S, 5.74. C₂₀H₂₁Cl₃N₂O₂STe. Знайдено: C, 42.85; H, 3.70; N, 4.96; S, 5.68.

2,3-Дигідро-3-{[дибромо(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідробромід 2.272. Вихід 43%; $T_{пл}$ 124-126 °C. ІЧ (KBr): (ν/cm^{-1}) 1691 (C=O). ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.33 (т, *J* 6.4 Гц 3H), 3.94 (дд, *J* 12.0, 6 Гц, 2H), 4.10 (м, 3H), 4.46 (дд, *J* 12.8, 7.2 Гц, 1H), 4.69 (д, *J* 12.8 Гц, 1H), 4.79 (м, 1H), 7.08 (д, *J* 7.2 Гц, 1H), 7.55 (д, *J* 8.4 Гц, 1H), 7.46 (т, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.55 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.78 (т, *J* 7.6 Гц, 1H), 8.04 (д, *J* 7.2 Гц, 2H), 8.06 (д, *J* 8.0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 14.9, 41.3, 49.8, 54.3, 63.9, 115.7, 119.4, 123.1, 125.2, 126.5, 135.7, 135.8, 147.8, 159.7, 160.1, 160.9. Вирахувано,

%, С, 32.29; Н, 2.71; N, 3.96; S, 4.54. $C_{19}H_{19}Br_3N_2O_2STe$. Знайдено: С, 32.21; Н, 2.65; N, 3.88; S, 4.40.

4.20. Синтез та гетероциклізація N-алкенільних похідних тієнопіримідинону

4.20.1. Синтез N-алкенільних тієнопіримідинів [359] (загальна методика)

До 0.05 моль 2-аміно-3-карбетокситіофену, розчиненого в 40 мл етилового спирту, додають 0.05 моль алкенілізотіоціанату. Реакційну суміш нагрівають 8 год, додають 0.1 моль КОН, розчиненого у воді і нагрівають протягом 2 год, охолоджують, нейтралізують оцтовою кислотою. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу.

3-Аліл-5,6-Диметил-2-тіоксо-2,3-дігідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он 2.239. Вихід 89%; $T_{пл}$ 191–192 °С [392] і 209–212 °С [393].

3-Аліл-2-тіоксо-2,3,5,6-тетрагідро-4(1*H*)-циклопента[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он 2.240. Вихід 85%; $T_{пл}$ 223–224 °С. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 2.41–2.29 (м, 2H), 2.82 (т, J 7.2 Гц, 4H), 4.96 (д, J 5.1 Гц, 2H), 5.10 (д, J 6.5 Гц, 1H), 5.14 (с, 1H), 5.88 (м, 1H), 13.61 (с, 1H). Вирахувано, %: С, 54.52; Н, 4.85; N, 10.60. $C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Знайдено, %: С, 53.98; Н, 4.69; N, 10.48.

5,6-Диметил-3-металіл-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он 2.273. Вихід 89%; $T_{пл}$ 189–190 °С. ЯМР 1H ($DMSO-d_6$): δ 1.72 (с, 3H), 2.25 (с, 6H), 4.42 (с, 1H), 4.71 (с, 1H), 4.85 (с, 2H), 13.53 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 12.5, 13.0, 21.0, 50.3, 109.2, 116.6, 125.8, 129.3, 139.3, 148.6, 156.8, 174.1. Вирахувано, %: С, 54.11; Н, 5.30; N, 10.52. $C_{12}H_{14}N_2OS_2$. Знайдено, %: С, 53.87; Н, 5.28; N, 10.44.

3-Металіл-2-тіоксо-2,3,5,6-тетрагідро-4(1*H*)-циклопента[4,5]-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он 2.274. Вихід 85%; $T_{пл}$ 209–210 °С. ЯМР 1H ($DMSO-d_6$): δ 1.73 (с, 3H), 2.41–2.27 (м, 2H), 2.82 (т, J = 6.7 Гц, 4H), 4.47 (с, 1H), 4.74 (с, 1H), 4.89 (с, 2H), 13.47 (с, 1H). ^{13}C ЯМР: δ 21.0, 28.2, 28.7, 29.0,

50.3, 109.3, 113.2, 134.2, 139.3, 140.5, 153.8, 156.4, 174.3. Вирахувано, %: С, 56.09; Н, 5.07; N, 10.06. $C_{13}H_{14}N_2OS_2$. Знайдено, %: С, 56.11; Н, 5.12; N, 10.11.

3-Аліл-2-тіоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідробензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он 2.275. Вихід 85%; $T_{пл}$ 205–208 °С [393].

3-Металіл-2-тіоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідробензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он 2.276. Вихід 85%; $T_{пл}$ 202–204 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.72 (с, 3H), 1.77 (м, 4H), 2.64 (м, 2H), 2.75 (м, 2H), 4.42 (с, 1H), 4.72 (с, 1H), 4.85 (с, 2H), 13.56 (с, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 21.1, 22.1, 23.0, 24.5, 25.4, 50.3, 109.3, 116.0, 129.1, 131.5, 139.4, 149.4, 156.7, 174.3. Вирахувано, %: С, 57.50; Н, 5.52; N, 9.58. $C_{14}H_{16}N_2OS_2$. Знайдено, %: С, 57.11; Н, 5.39; N, 9.41.

4.20.2. Синтез гідрогалогенідів *n*-алкоксифенілтелурометил[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинонів 2.277-2.288 [359]

(загальна методика)

До 0.0005 моль 3-алкеніл-2-тіоксотієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону 2.239, 2.40, 2.273-2.276, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають 0.0005 моль *n*-алкоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують 8 годин. Осад фільтрують, перекристалізують із оцтової кислоти.

2,3-Дигідро-6,7-диметил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метил}-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он гідрохлорид 2.277. Вихід 73%; $T_{пл}$ 201-202 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.32 (с, 6H), 3.82 (с, 3H), 3.91 (дд, *J* 13.0, 2.6 Гц, 1 H), 4.04 (дд, *J* 11.8, 8.7 Гц, 1H), 4.38 (дд, *J* 12.9, 7.2 Гц, 1H), 4.60 (дд, *J* 13.0, 2.6 Гц, 1H), 4.69 (м, 1H), 7.09 (д, *J* 8.9 Гц, 2H), 8.05 (д, *J* 8.9 Гц, 2H). ЯМР¹³C (DMSO-*d*₆): δ 13.2, 49.9, 54.1, 56.0, 115.4, 119.7, 125.6, 128.7, 128.8, 135.9, 157.1, 158.8, 162.2. Вирахувано, %: С, 36.31; Н, 3.55; Cl, 17.86; N, 4.70. $C_{18}H_{19}Cl_3N_2O_2S_2Te$. Знайдено, %: С, 36.11; Н, 3.39; Cl, 17.52; N, 4.58.

2,3-Дигідро-2,6,7-триметил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[2,3-d]піримідин-5-он гідрохлорид 2.278.
 Вихід 73%; $T_{пл}$ 206-207 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.91 (с, 3H), 2.34 (с, 6H), 3.81 (с, 3H), 4.22(д, J 11.8 Гц, 1H), 4.31 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.85 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.11 (д, J 9.0 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.9 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 13.2, 29.0, 54.6, 56.0, 57.8, 59.3, 115.4, 119.9, 125.6, 128.7, 129.0, 135.8, 157.1, 158.6, 161.7, 162.0. Вирахувано,%: С, 37.44; Н, 3.80; Cl, 17.45; N. 4.60. $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_2S_2Te$. Знайдено,%: С, 37.19; Н, 3.69; Cl, 17.28; N, 4.49.

2,3-Дигідро-6,7-диметил-2-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]-метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[2,3-d]піримідин-5-он гідрохлорид 2.279.
 Вихід 73%; $T_{пл}$ 217-218 °С. ЯМР 1H (DMSO- d_6): δ 1.34 (т, J 6.9 Гц, 3H), 2.33 (с, 6H), 3.90 (дд, J 11.8, 5.9 Гц, 1H), 4.02 (д, J 8.6 Гц, 1H), 4.09 (дт, J 10.5, 5.2 Гц, 2H), 4.38 (дд, J 12.8, 7.2 Гц, 1H), 4.60 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.68 (м, 1H), 7.08 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.03 (д, J 8.8 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 13.2, 15.0, 49.8, 54.1, 64.0, 115.8, 119.7, 125.3, 128.5, 128.8, 135.9, 157.2, 158.9, 161.0, 162.2. Вирахувано,%: С, 37.44; Н, 3.80; Cl, 17.45; N. 4.60. $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_2S_2Te$. Знайдено,%: С, 37.26; Н, 3.62; Cl, 17.36; N, 4.45.

2,3-Дигідро-2,6,7-триметил-2-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]-метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[2,3-d]піримідин-5-он гідрохлорид 2.280.
 Вихід 73%; $T_{пл}$ 201-202 °С. ЯМР 1H (DMSO- d_6): δ 1.34 (т, J 6.9 Гц, 3H), 1.91 (с, 3H), 2.34 (с, 6H), 4.09 (кв, J 7.0 Гц, 1H), 4.22 (д, J 11.6 Гц, 1H), 4.30 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.85 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.10 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.03 (д, J 8.8 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 13.1, 13.3, 15.0, 29.0, 54.6, 57.8, 59.3, 64.0, 115.7, 119.9, 125.3, 128.7, 129.0, 135.8, 157.1, 158.6, 161.0, 162.0. Вирахувано,%: С, 38.53; Н, 4.04; Cl, 17.06; N. 4.49. $C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_2S_2Te$. Знайдено, %: С, 38.35; Н, 3.97; Cl, 16.96; N, 4.40.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он гідрохлорид

2.281. Вихід 74%; $T_{пл}$ 213-214 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.77 (м, 4H), 2.71 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 3.91 (дд, J 11.9, 6.0 Гц, 1H), 4.04 (дд, J 11.8, 8.7 Гц, 1H), 4.39 (дд, J 12.9, 7.1 Гц, 1H), 4.61 (дд, J 13.1, 2.6 Гц, 1H), 4.69 (м, 1H), 7.10 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.9 Гц, 2H). Вирахувано,%: С, 38.65; Н, 3.73; Cl, 17.11; N, 4.51. C₂₀H₂₁Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено,%: С, 38.11; Н, 3.59; Cl, 17.02; N, 4.41.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідрохлорид 2.282. Вихід 74%; $T_{пл}$ 228-230 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.79 (м, 4H), 1.93 (с, 3H), 2.73 (м, 2H), 2.86 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 4.24 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.33 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.42 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.86 (д, J 13.0 Гц, 1H), 7.13 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.07 (д, J 8.8 Гц, 2H). ЯМР¹³C (DMSO-d₆): δ 21.8, 22.5, 24.5, 25.3, 28.5, 54.3, 55.6, 57.3, 58.8, 114.9, 130.6, 135.4, 156.4, 158.3, 161.3, 162.3. Вирахувано,%: С, 39.69; Н, 3.96; Cl, 16.74; N, 4.41. C₂₁H₂₃Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено,%: С, 39.48; Н, 3.79; Cl, 16.66; N, 4.35.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідрохлорид 2.283. Вихід 73%; $T_{пл}$ 216-218 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.35 (т, J = 6.6 Гц, 3H), 1.77 (м, 4H), 2.70 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 3.92 (дд, J 10.5, 5.9 Гц, 1H), 4.16-3.98 (м, 3H), 4.40 (дд, J 12.0, 7.7 Гц, 1H), 4.58 (д, J 13.0 Гц, 1H), 4.71 (м, 1H), 7.08 (д, J 8.2 Гц, 2H), 8.04 (д, J 8.3 Гц, 2H). ЯМР¹³C: δ 15.0, 22.2, 23.0, 24.9, 25.7, 49.8, 54.1, 64.0, 115.8, 118.9, 125.4, 130.9, 131.4, 156.9, 159.0, 161.0, 163.0. Вирахувано,%: С, 39.69; Н, 3.96; Cl, 16.74; N, 4.41. C₂₁H₂₃Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено,%: С, 39.33; Н, 3.77; Cl, 16.57; N, 4.29.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідрохлорид 2.284. Вихід 73%; $T_{пл}$ 208-209 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.35 (т, J 6.8 Гц, 3H), 1.78 (м, 4H), 1.93 (с, 3H), 2.72 (м, 2H), 2.85 (м, 2H), 4.12 (кв, J 7.0 Гц, 2H), 4.24 (д, J 11.6 Гц, 1H), 4.32 (д, J 11.5 Гц, 1H), 4.41 (д, J 13.0 Гц, 1H), 4.86 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.10 (д, J 7.8 Гц, 2H), 8.05 (д, J 7.4 Гц, 2H). ¹³C ЯМР

(DMSO-d₆): δ 15.1, 22.3, 23.1, 25.0, 25.8, 29.0, 54.8, 57.9, 59.3, 64.1, 115.8, 135.9, 156.9, 158.8, 161.1, 162.9. Вирахувано, %: С, 40.68; Н, 4.19; Cl, 16.37; N, 4.31. C₂₂H₂₅Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: С, 40.11; Н, 4.05; Cl, 16.15; N, 4.26.

2,3,7,8-Тетрагідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-метоксибеніл)-телуро]-метил}-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідрохлорид 2.285. Вихід 70%; T_{пл} 180-181 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.91 (с, 3H)б 2.41-2.30 (м, 2H), 2.88 (т, J 6.9 Гц, 4H), 3.81(с, 3H), 4.22 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.30 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.42 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.87 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.11 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.9 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): δ 27.9, 28.6, 28.8, 29.0, 29.5, 54.7, 56.0, 57.8, 59.2, 115.4, 116.7, 125.6, 135.8, 136.8, 139.7, 156.5, 158.4, 167.9. Вирахувано, %: С, 39.69; Н, 3.96; Cl, 16.74; N, 4.41. C₂₁H₂₃Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: С, 39.48; Н, 3.88; Cl, 16.64; N, 4.32.

2,3,7,8-Тетрагідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-етоксибеніл)телуро]-метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідрохлорид 2.286. Вихід 68%; T_{пл} 186-188 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.33 (т, J 6.8 Гц, 3H), 1.91 (с, 3H), 2.41-2.30 (м, 2H), 2.88 (м, 2H), 3.81(т, J 6.8 Гц, 2H), 4.20 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.28 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.85 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.10 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.04 (д, J 8.9 Гц, 2H).

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-{[дибромо(4-етоксибеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он гідробромід 2.287. Вихід 64%; T_{пл} 146-148 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.33 (т, J 6.6 Гц, 3H), 1.76 (м, 4H), 2.70 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 3.92 (дд, J 10.5, 5.9 Гц, 1H), 4.10-4.01 (м, 3H), 4.40 (дд, J 12.0, 7.7 Гц, 1H), 4.58 (д, J 13.0 Гц, 1H), 4.77 (м, 1H), 7.03 (д, J 8.2 Гц, 2H), 8.06 (д, J 8.3 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): δ 15.0, 22.2, 23.0, 24.9, 25.7, 49.8, 54.1, 64.0, 115.8, 118.9, 125.4, 130.9, 131.4, 156.8, 158.8, 161.0, 162.9. Вирахувано, %: С, 32.89; Н, 3.02; N, 3.65; S, 8.36. C₂₁H₂₃Br₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: С, 32.82; Н, 2.94; N, 3.54; S, 8.22.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-метил-2-{[дибромо(4-етоксибеніл)-телуро]метил}-5H-бензо[4,5]тієно[2,3-d][1,3]тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он

гідробромід 2.288. Вихід 67%; $T_{пл}$ 158-159 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.35 (т, J 6.8 Гц, 3H), 1.78 (м, 4H), 1.93 (с, 3H), 2.72 (м, 2H), 2.85(м, 2H), 4.12 (кв, J 7.0 Гц, 2H), 4.24 (д, J 11.6 Гц, 1H), 4.32 (д, J 11.5 Гц, 1H), 4.41 (д, J 13.0 Гц, 1H), 4.86 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.03 (д, J 7.8 Гц, 2H), 8.06 (д, J 7.4 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): δ 15.1, 22.3, 23.1, 25.0, 25.8, 29.0, 54.8, 57.9, 59.3, 64.1, 115.8, 135.9, 156.9, 158.8, 161.1, 162.9. Вирахувано, %: C, 33.84; H, 3.23; N, 3.59; S, 8.21. C₂₂H₂₅Br₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: C, 33.78; H, 2.84; N, 3.42; S, 8.16.

4.20.3. Синтез *n*-алкоксифенілтелуromетил[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинонів 2.289, 2.290 [363]

(загальна методика)

До 0.0003 моль гідрохлориду 2-{[дихлоро(*n*-алкоксифеніл)-телуро]метил}-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-ону, розчиненого в диметилсульфоксиді, додають 0.0003 моль сульфату натрію, рзчиненого у воді. Реакційну суміш перемішують 2 год, осад фільтрують, промивають водою.

2,3,6,7,8,9-Гексагідро-2-метил-2-{[дихлоро(4-єтоксифеніл)-телуро]-метил}-5*H*-бензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-он 2.290.

Вихід 70%; $T_{пл}$ 95-96 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.31 (дд, J 14.8, 7.8 Гц, 6H), 1.62 (с, 5H), 1.80-1.66 (м, 8H), 2.54 (с, 2H), 2.69(с, 4H), 2.80 (с, 4H), 3.32 (с, 9H), 3.49 (с, 3H), 4.00 (кв, J 7.0 Гц, 3H), 4.38 (д, J 12,6 Гц, 2H), 6,80 (д, J 8.5 Гц, 3H), 7.67 (д, J 8.5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): δ 15.2, 22.5, 22.3, 23.1, 25.0, 25.8, 28.1, 57.4, 59.1, 63.6, 116.5, 131.1, 131.4, 140.8, 157.0, 159.3. Вирахувано, %: C, 43.10; H, 4.2; Cl, 11.57; N, 4.57. C₂₂H₂₄Cl₂N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: C, 43.15; H, 4.39; Cl, 11.71; N, 4.61.

2,3-Дигідро-2,6,7-триметил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метил}-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.289.

Вихід 73%; $T_{пл}$ 102-103 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.91 (с, 3H), 2.34 (с, 6H), 3.81(с, 3H), 4.22 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.31 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 12.9 Гц,

1H), 4.85 (д, J 12.9 Гц, 1H), 7.11(д, J 9.0 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.9 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 13.1, 28.9, 54.6, 56.0, 57.7, 59.2, 115.3, 119.9, 125.5, 128.6, 128.9, 135.8, 157.0, 158.5, 161.7, 162.0. Вирахувано, %: С, 42.08; Н, 3.72; Cl, 13.07; N, 5.17. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Te}$. Знайдено, %: С, 42.74; Н, 3.49; Cl, 12.71; N, 4.88.

4.20.4. Синтез 2-(*n*-алкоксифенілтелуromетил)[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідинонів 2.291-2.292 [363]

(загальна методика)

До 0.0003 моль гідрохлориду 2-{[дихлоро(*n*-алкоксифеніл)-телуро]метил}[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-ону, розчиненого в диметилсульфоксиді, додають 0.0009 моль натрій сульфїту, розчиненого у воді. Реакційну суміш перемішують 2 години. Осад фільтрують, промивають водою.

2,3-Дигідро-6,7-диметил-2-{[(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.291. Вихід 70%; $T_{\text{пл}}$ 64 °С. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1.63 (с, 3H), 2.30 (с, 6H), 3.50 (с, 1H), 3.74 (с, 3H), 4.25 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 12.9 Гц, 1H), 6.83(д, J 9.0 Гц, 2H), 7.71 (д, J 8.9 Гц, 2H). Вирахувано, %: С, 44.48; Н, 3.73; N, 5.76; S, 13.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Te}$. Знайдено, %: С, 44.32; Н, 3.62; N, 5.63, S, 13.82.

2,3-Дигідро-2,6,7-триметил-2-{[(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.292. Вихід 70%; $T_{\text{пл}}$ 360 °С. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 2.30 (с, 6H), 3.28 (д, J 11.8 Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 4.24 (д, J 12.9 Гц, 1H), 4.33 (дд, J 12.4 Гц, 1H), 4.42 (м, 1H), 6.83 (д, J 8.9 Гц, 2H), 7.67 (д, J 8.9 Гц, 2H). Вирахувано, %: С, 45.63; Н, 4.03; N, 5.60; S, 12.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Te}$. Знайдено, %: С, 43.11; Н, 3.97; N, 5.45; S, 12.76.

2,3-Дигідро-2,6,7-триметил-2-{[(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.293. Вихід 70%; $T_{\text{пл}}$ 115 °С. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1.30 (т, J 6.9 Гц, 3H), 1.62 (с, 3H), 2.32 (с, 6H), 3.50 (д, J 11.9 Гц, 2H), 4.00 (кв, J 7.0 Гц, 1H), 4.24 (д, J 12.8 Гц, 1H), 4.39 (д, J 12.9 Гц,

1H), 6.80 (д, J 8.8 Гц, 2H), 7.68 (д, J 8.8 Гц, 2H). Вирахувано, %: С, 46.72; Н, 4.31; N, 5.45; S, 12.47. $C_{20}H_{22}N_2O_2S_2Te$. Знайдено, %: С, 45.71; Н, 4.15; N, 5.32; S, 12.53.

5,6,7,8-Тетрагідро-2-метилтіо-3-(проп-2-ет-1-іл)-[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он 2.294. До 0.03 моль тіону 2.275, розчиненого в 15 мл етанолу, додають 0.03 моль КОН, розчиненого в 3-5 мл води. До утвореного розчину додають 0.04 моль метил броміду, нагрівають при температурі 60°C протягом 1 години. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу. Вихід 82%; $T_{пл}$ 138-140 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.80-1.74 (м, 4H), 2.56 (с, 3H), 2.73-2.69 (м, 4H), 2.86-2.82 (м, 2H), 4.66 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 5.15-5.09 (м, 2H), 5.91-5.83 (м, 1H). Вирахувано, %: С, 57.51; Н, 5.51; N, 9.58, S 21.93. $C_{14}H_{16}Cl_2N_2OS_2$. Знайдено: С, 57.46; Н, 5.42; N, 9.47, S 21.88.

Комплекс *n*-метоксифенітелуртрихлориду з 2-метилтіо-3-аліл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-оном 2.295. До 0.005 моль тіоетеру 2.294, розчиненого в 15 мл льодяної етанової кислоти, додають 0.01 моль *n*-метоксифенітелуртрихлориду, розчиненого в 10 мл етанової кислоти. Реакційну суміш перемішують 8 годин. Осад фільтрують, промивають етановою кислотою. Вихід 56% ; $T_{пл}$ 158-160 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.79-1.72 (м, 4H), 2.56 (с, 3H), 2.73-2.69 (м, 2H), 2.86-2.82 (м, 2H), 3.80 (с, 6H), 4.66 (д, J 8.0 Гц, 2H), 5.15-5.09 (м, 2H), 5.90-5.82 (м, 1H), 7.04 (д, J 9.0 Гц, 2H), 7.11 (д, J 9.0 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.33 (д, J 8.9 Гц, 2H). Вирахувано, %: С, 36.67, Н, 3.30, N, 3.05, S, 6.99. $C_{28}H_{30}Cl_6N_2O_3S_2Te_2$. Знайдено: С, 36.58, Н, 3.21, N, 2.98, S, 6.89.

4.20.5. Синтез 3-алкенілтїєнопіримїдин-2,4-диону та комплексів з *n*-метоксифенїлтелуртрихлоридом [364]

4.20.5.1. Синтез N-алкенільних тїєно[2,3-*d*]піримїдин-2,4-дионів 2.296, 2.297

(загальна методика)

До 0.03 моль тїону, розчиненого в 15 мл етанолу, додають 0.03 моль натрій гідроксиду, розчиненого в 5 мл води. До утвореного розчину додають 20-кратний надлишок 20% розчину гідроген пероксиду і перемішують протягом 2 годин. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу.

3-Аліл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотїєно[2,3-*d*]піримїдин-2,4-дион

2.296. Вихід 78%; $T_{пл}$ 143-145 °С. ІЧ $cm^{-1}(KBr)$ = 1703 (C=O) і 1639 (C=O). ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.80-1.74 (м, 4H), 2.64-2.55 (м, 2H), 2.78-2.70 (м, 2H), 4.40 (д, *J* 4.0 Гц, 2H), 5.08-5.03 (м, 2H), 5.86-5.79 (м, 1H), 12.08 (1H). Вирахувано, %: С, 59.52, Н, 5.38, N, 10.68, S, 12.22. C₁₃H₁₄N₂O₂S. Знайдено. %: С, 59.44, Н, 5.30, N, 10.62, S, 12.14.

3-Металїл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотїєно[2,3-*d*]піримїдин-2,4-дион

2.297. Вихід 85%; $T_{пл}$ 202–204 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.69 (с, 3H), 1.72 (м, 4H), 2.64 (м, 2H), 2.73 (м, 2H), 4.42 (с, 1H), 4.70 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 12.07 (с, 1H).

4.20.5.2. Комплекси *n*-метоксифенїлтелуртрихлориду з дионами 2.50, 2.51 [364]

До 0.01 моль тїєнопіримїдину, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, додають 0.02 моль *n*-метоксифенїлтелуртрихлориду, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, і перемішують 8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Комплекс *n*-метоксифенїлтелуртрихлориду з 3-алїл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотїєно[2,3-*d*]піримїдин-2,4-дионом 2.298. Вихід 67%; $T_{пл}$ 134-136 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.77-1.69 (м, 4H), 2.63-2.59 (м, 2H), 2.78-

2.74 (м, 2H), 3.82 (с, 6H), 4.40 (д, J 8.0 Гц, 2H), 5.09-5.03 (м, 2H), 5.88-5.78 (м, 1H), 7.04 (д, J 9.0 Гц, 2H), 7.13 (д, J 9.0 Гц, 2H), 8.04 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.34 (д, J 8.9 Гц, 2H), 12.08 (с, 1H). Вирахувано, %: С, 36.56, Н, 3.18, N, 3.16, S, 3.61. $C_{27}H_{28}Cl_6N_2O_4S_{Te_2}$. Знайдено, %: С, 36.47, Н, 3.11, N, 3.08, S, 3.52.

Комплекс *n*-метоксифенілтелуртри-хлориду з 3-металіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-дионом 2.299. Вихід 65%; $T_{пл}$ 130-131 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.67 (с, 3H), 1.71 (м, 4H), 2.62 (м, 2H), 2.72 (м, 2H), 3.81 (с, 6H), 4.42 (с, 1H), 4.70 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 7.03 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.12 (д, J 9.0 Гц, 2H), 8.01 (д, J 8.9 Гц, 2H), 8.32 (д, J 8.9 Гц, 2H), 12.06 (с, 1H).

4.21. Синтез та гетероциклізація N-алкенільних піразолопіримідинонів [356]

4.21.1. Синтез 5-алкеніл-6-тіоксопіразоло[3,4-*d*]піримідинонів 2.300-2.301 (загальна методика)

До 0.05 моль амінопіразолу, розчиненого в 30 мл етилового спирту, додають 0.05 моль алкенілізотіоціанату і нагрівають протягом 8 годин. До реакційної суміші додають 0.1 моль КОН в 5 мл води. Суміш нагрівають ще 2 години, охолоджують, додають водний розчин оцтової кислоти. Осад фільтрують, промивають водою, перекристалізують з етилового спирту.

1-Метил-5-аліл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.300. Вихід 61.0%; $T_{пл}$ 214-215 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 3.90 (с, 3H), 4.99 (с, 2H), 5.09 (т, J 14.0 Гц, 2H), 5.87 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 13.31 (с, 1H). Вирахувано, %: С, 48.64; Н, 4.53; N, 25.21, S, 14.42. $C_9H_{10}N_4OS$. Знайдено: С, 48.51; Н, 4.45; N, 25.03, S, 14.28.

1-Метил-5-металіл-6-тіо-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он 2.301. Вихід 61.0%; $T_{пл}$ 207-208 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.72 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 4.43 (с, 1H), 4.73 (с, 1H), 4.87 (с, 2H), 8.47 (с, 1H),

13.31 (с, 1H). Вираховано, %: C, 50.83; H, 5.12; N, 23.71, S, 13.57. C₁₀H₁₂N₄OS. Знайдено: C, 50.64; H, 4.96; N, 23.52, S, 13.43.

**4.21.2. Синтез 7-дихлоро(*n*-метоксифеніл)телуromетилпіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинонів 2.302-2.304 [356, 365]
(загальна методика)**

До 0.001 моль піразолопіримідину **2.120, 2.300. 2.301**, розчиненого в 20 мл льодяної кислоти оцтової, додають 0.001 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл льодяної кислоти оцтової. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають льодяною кислотою оцтовою.

Гідрохлорид 6,7-дигідро-1-метил-7-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил}-піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-ону 2.302. Вихід 70%; T_{пл} 156-158 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.82 (с, 3H), 3.89 (дд, *J* 5.8, 5.2 Гц, 1H), 3.95 (с, 3H), 4.02 (т, *J* 8.0 Гц, 1H), 4.35 (дд, *J* 8.0, 5.8 Гц, 1H), 4.54 (д, *J* 12.4 Гц, 1H), 4.63 (м, 1H), 7.10 (д, *J* 7.7 Гц, 2H), 8.05 (д, *J* 8.5 Гц, 2H), 8.46 (с, 1H). Mass (m/z): 221; 471; 475; 477. Вираховано, %: C, 35.94; H, 3.20; N, 10.48; S, 6.00. C₁₆H₁₇Cl₃N₄O₂STe. Знайдено: C, 35.78; H, 3.12; N, 10.36; S, 5.92.

Гідрохлорид 6,7-дигідро-1,7-диметил-7-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил}-піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-ону 2.303. Вихід 75%; T_{пл} 187-188 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.90 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.19 (д, *J* 11.8 Гц, 1H), 4.29 (д, *J* 11.8 Гц, 1H), 4.35 (д, *J* 12.6 Гц, 1H), 4.80 (д, *J* 12.6 Гц, 1H), 7.11 (д, *J* 8.8 Гц, 2H), 8.04 (д, *J* 8.8 Гц, 2H), 8.46 (с, 1H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 28.8, 39.6, 53.6, 56.0, 58.1, 58.8, 104.6, 115.4, 125.6, 130.3, 135.8, 157.1, 159.3, 160.6, 161.7. Вираховано, %: C, 37.21; H, 3.49; N, 10.21; S, 5.84. C₁₇H₁₉Cl₃N₄O₂STe. Знайдено: C, 37.13; H, 3.37; N, 10.15; S, 5.73.

Гідрохлорид 1,4,6,7-тетрагідро-7-метил-7-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]метил}-піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4-ону

2.304. Вихід 48%; $T_{\text{пл}}$ 202 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.91 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 4.21 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.31 (д, J 11.8 Гц, 1H), 4.40 (д, J 12.6 Гц, 1H), 4.83 (д, J 12.6 Гц, 1H), 7.13 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.05 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H). Вирахувано, %: С, 34.11; Н, 3.04; N, 9.95; S, 5.69. $C_{16}H_{17}Cl_3N_4O_2STe$. Знайдено: С, 34.07; Н, 2.94; N, 9.88; S, 5.60.

6,7-Дигідро-1,7-диметил-7-[(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-піразоло[3,4- d][1,3]тіазоло[3,2- a]піримідин-4-ону 2.305. До 0.003 моль гідрохлориду **2.303**, розчиненого в 20 мл диметилсульфоксиду, додають 0.009 моль натрій сульфїту, розчиненого у воді. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Осад фільтрують, промивають водою, сушать на повітрі. Вихід 71%; $T_{\text{пл}}$ 165-167 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 1.60 (с, 3H), 3.48 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.20 (д, J 12.6 Гц, 1H), 4.33 (д, J 12.2 Гц, 1H), 6.82 (д, J 8.1 Гц, 2H), 7.69 (д, J 8.2 Гц, 2H), 8.44 (с, 1H). Вирахувано, %: С, 46.27; Н, 4.11, N, 12.70; S, 7.26. $C_{17}H_{18}N_4O_2STe$. Знайдено: С, 45.34; Н, 3.98; N, 12.61; S, 7.13.

4.22. Синтез та електрофільна циклізація алкенільних тіоестерів хіназолону [366]

4.22.1. Синтез алкенільних тіоестерів хіназолону 2.306-2.309

До 0.03 моль тіону додають еквімолярну кількість водно-спиртового розчину гідроксиду калію. До утвореного розчину додають 0.04 моль алкенілгалогенїду. Суміш нагрівають протягом 2 годин. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу.

2-(Проп-2-ен-1-їл)тіо-3-фенїлхіназолїн-4(3H)-он 2.306. Вихід 89%; $T_{\text{пл}}$ 147–148 °С [394].

2-(2-Метилпроп-2-ен-1-їл)тіо-3-фенїлхіназолїн-4(3H)-он 2.307. Вихід 71%; $T_{\text{пл}}$ 165-167 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 8.07 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.83 (т, J 5.6 Гц, 1H), 7.62 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.56 (м, 3H), 7.47 (м, 3H), 5.04 (с, 1H), 4.86 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 1.74 (с, 3H).

2-(3-Метилбут-2-ен-1-іл)тіо-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 2.308. Вихід 72%; $T_{пл}$ 165-167 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 8.07 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.83 (т, J 5.6 Гц, 1H), 7.61 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.54 (м, 3H), 7.43 (м, 3H), 5.27 (т, J 6.0 Гц, 1H), 3.79 (д, J 6.4 Гц, 2H), 1.68 (с, 3H), 1.65 (с, 3H).

2-(3-Фенілпроп-2-ен-1-іл)тіо-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 2.309. Вихід 74%; $T_{пл}$ 165-167 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 3.99 (д, J 6.4 Гц, 2H), 6.35 (м, 1H), 6.72 (д, J 12.4 Гц, 1H), 7.20 (д, J 7.6 Гц, 2H), 7.30 (т, J 5.6 Гц, 2H), 7.38 (м, 2H), 7.47 (м, 2H), 7.54 (м, 3H), 7.72 (д, J 8.0 Гц, 1H), 7.86 (т, J 5.6 Гц, 1H), 8.08 (д, J 8.0 Гц, 1H).

4.22.2. Синтез дихлоро(4-метоксифеніл)телуromетил}- [1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіназоліній хлоридів 2.310-2.313 [366]

(загальна методика)

Метод А. До 0.005 моль алкенільного тіоетеру, розчиненого у 20 мл оцтової кислоти, додають 0.01 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Метод Б. До 0.005 моль алкенільного тіоетеру, розчиненого у 20 мл ТГФ, додають 0.01 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

1,2,4,5-Тетрагідро5-Оксо-4-феніл-1-{[Дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіназоліній хлорид 2.310. Вихід 66%; $T_{пл}$ 148-150 °С. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 3.50 (д, J 12.4 Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.87 (д, J 12.6 Гц, 1H), 4.04-3.94 (м, 1H), 6.44-6.39 (м, 1H), 7.05 (д, J 8.8 Гц, 2H), 7.19 (д, J 8.8 Гц, 2H), 7.67-7.63 (м, 2H), 7.74-7.69 (м, 3H), 7.81 (т, J 7.6 Гц, 1H), 7.88 (д, J 8.0 Гц, 1H), 8.05 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8.14 (т, J 8.0 Гц, 1H), 8.34 (д, J 8.0 Гц, 3H). Вирахувано, %: С, 38.13; Н, 2.89; N, 2.87; S, 3.28. C₃₁H₂₈Cl₆N₂O₃S₂Te₂. Знайдено, %: С, 38.07; Н, 2.76; N, 2.79; S, 3.21.

1-Метил-1,2,4,5-тетрагідро-5-оксо-4-феніл-1-{[дихлоро(4-метокси-феніл)телуро]метил}-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хіназоліній хлорид 2.311 Вихід 70%; $T_{пл}$ 148-150 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.87 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.89 (д, *J* 5.6 Гц, 2H), 3.97 (д, *J* 5.6 Гц, 2H), 7.04 (д, *J* 8.8 Гц, 2H), 7.17 (д, *J* 8.8 Гц, 2H), 7.64-7.60 (м, 2H), 7.72-7.67 (м, 3H), 7.80 (т, *J* 7.6 Гц, 1H), 7.88 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.04 (д, *J* 8.8 Гц, 2H), 8.11 (т, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.32 (д, *J* 8.0 Гц, 3H).

Комплекс 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4-ону з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом 2.312. Вихід 62%; $T_{пл}$ 165-167 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.65 (с, 3H), 1.68 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.09 (д, *J* 6.4 Гц, 2H), 5.27 (т, *J* 6.0 Гц, 1H), 7.07 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.43 (м, 3H), 7.54 (м, 3H), 7.61 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.83 (т, *J* 5.6 Гц, 1H), 8.07 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.33 (д, *J* 8.0 Гц, 1H).

Комплекс 2-(3-фенілпроп-2-ен-1-ілтіо)-3-феніл-хіназолін-4(3H)-ону з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом 2.313. Вихід 64%; $T_{пл}$ 165-167 °С. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.81 (с, 3H), 4.02 (д, *J* 6.4 Гц, 2H), 6.33 (м, 1H), 6.72 (д, *J* 12.4 Гц, 1H), 7.07 (д, *J* 7.6 Гц, 2H), 7.20 (д, *J* 7.6 Гц, 2H), 7.30 (т, *J* 5.6 Гц, 2H), 7.38 (м, 2H), 7.47 (м, 2H), 7.54 (м, 3H), 7.72 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.86 (т, *J* 5.6 Гц, 1H), 8.08 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.33 (д, *J* 8.0 Гц, 1H).

4.23. Синтез та гетероциклізація алкенільних тіоестерів

тієнопіримідинону

4.23.1. Синтез алкенільних тіоестерів тієнопіримідинону 2.314-2.317

(загальна методика)

До 0.03 моль тіону додають еквімолярну кількість водно-спиртового розчину гідроксиду калію. До утвореного розчину додають 0.04 моль алкеніл галогеніду. Суміш нагрівають протягом 2 годин. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу.

5,6-Диметил-2-алілтіо-3-фенілтїєно[2,3-*d*]піримїдин-4(3*H*)-он

2.314. Вихід 79%; $T_{пл}$ 179-180 °C [395].

5,6-Диметил-2-металілтїо-3-фенілтїєно[2,3-*d*]піримїдин-4(3*H*)-он

2.315. Вихід 71%; $T_{пл}$ 140 °C [396].

5,6-Диметил-2-(3-метилбут-2-ен-1-їлтїо)-3-фенілтїєно[2,3-*d*]піримїдин-4(3*H*)-он 2.316. Вихід 76 %; $T_{пл}$ 145 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.65 (с, 6H), 2.32 (с, 6H), 3.70 (д, J 6.4 Гц, 2H), 5.17 (т, J 6.0 Гц, 1H), 7.43 (м, 2H), 7.54 (м, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 13.1, 13.3, 18.3, 25.9, 31.1, 118.2, 119.8, 128.4, 129.2, 129.8, 136.4, 137.6, 157.9, 158.2, 161.3.

5,6-Диметил-2-(3-фенілпроп-2-ен-1-їлтїо)-3-фенілтїєно[2,3-*d*]піримїдин-4(3*H*)-он 2.317. Вихід 73 %; $T_{пл}$ 151 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.36 (с, 6H), 3.91 (д, J = 6.6 Гц, 2H), 6.31 (м, 1H), 6.64 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 7.22 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.31 (м, 2H), 7.43 (м, 4H), 7.54 (м, 3H).

4.23.2. Синтез арилтелуromетил-4-оксо-5-феніл[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тїєно[3,2-*e*]піримїдиній хлоридів 2.319-2.320 [368]

(загальна методика)

Метод А. До 0.005 моль алкенїльного тіоетеру, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають 0.01 моль *n*-метоксифенїлтелуртрихлориду, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Метод Б. До 0.005 моль алкенїльного тіоетеру, розчиненого в 20 мл ТГФ, додають 0.01 моль розчину *n*-метоксифенїлтелуртрихлориду, розчиненого в 10 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

4,5,7,8-Тетрагідро-2,3-диметил-4-оксо-5-феніл-8-{[дихлоро(4-метоксифенїл)-телуро]метил}-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тїєно[3,2-*e*]піримїдиній хлорид 2.319. Вихід 68%; $T_{пл}$ 123-125 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.80 (с, 6H, 2CH₃), 1.89 (с, 3H, CH₃), 3.54 (д, J = 12.0 Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.99

(д, $J = 11.6$ Гц, 2H), 4.10 (т, $J = 12.4$, 7.6 Гц, 1H), 5.90-5.85 (м, 1H), 7.04 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.57(д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H), 8.05 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.32 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 22.2, 23.0, 25.6, 35.1, 55.9, 68.0, 113.8, 115.2, 115.6, 119.0, 119.4, 120.2, 124.7, 127.8, 129.8, 130.0, 130.9, 133.0, 135.7, 136.5, 144.3, 146.0, 154.5, 157.4, 157.9, 160.7, 162.0, 168.8. Вирахувано, %: С, 38.23; Н, 3.11; N, 2.70; S, 6.19. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2\text{Te}_2$. Знайдено: С, 38.16; Н, 3.00; N, 2.58; S, 6.12.

4,5,7,8-Тетрагідро-2,3,8-триметил-4-оксо-5-феніл-8-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідиній хлорид 2.320. Вихід 72%; $T_{\text{пл}} = 235$ °С. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1.89 (с, 3H,); 2.80 (с, 6H,); 3.80 (с, 3H,); 3.81 (д, J 9.0 Гц, 1H); 3.94 (д, J 9.0 Гц, 1H), 4.29 (д, J 11.6 Гц, 2H), 4.38 (д, J 11.6 Гц, 2H); 7.07 (д, J 8.8 Гц, 2H), 8,12 (д, J 8.8 Гц, 2H); 7.59-7.67 (м, 5H). Обчислено, %: N 3.95. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Te}$. Знайдено, % N 4.05.

4.23.3. Синтез та електрофільна циклізація S-алкеніл-1,3Н-тієнопіримідинонів

Синтез алкенільних тіоетерів 2.321, 2.322

(загальна методика)

До 0.03 моль додають еквімолярну кількість водно-спиртового розчину гідроксиду калію. До утвореного розчину додають 0.04 моль алілброміду чи металіхлориду і нагрівають протягом 2 годин. Осад фільтрують, перекристалізують з етанолу.

2-(Проп-2-ен-1-ілтіо)-5,6,7,8-тетрагідробензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-он 2.321. Вихід 95%; $T_{\text{пл}}$ 242-243 °С [397].

2-(2-Метилпроп-2-ен-1-ілтіо)-5,6,7,8-тетрагідробензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-он 2.322. Вихід 89%; $T_{\text{пл}}$ 214-216 °С [398].

4.23.4. Синтез арилтелуromетил-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-онів 2.323, 2.324 [352]

(загальна методика)

До 0.005 моль алкенільного тіоєтеру 2.321, 2.322, розчиненого в 20 мл оцтової кислоти, додають 0.01 моль арилтелуртрихлориду, розчиненого в 10 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують 6-8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

5,6,7,8-Тетрагідро-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.323. Вихід 64%; $T_{пл}$ 171-173 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.74 (м, 4H), 2.16 (с, 3H), 2.82-2.70 (м, 4H), 3.81 (с, 3H), 3.93 (с, 2H), 4.09 (с, 2H), 7.94 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.33 (д, *J* 8.0 Гц, 2H). Вирахувано, %: C, 38.78; H, 3.42; N, 4.52; S, 10.35. C₂₀H₂₁Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: C, 38.74; H, 3.38; N, 4.47; S, 10.31.

5,6,7,8-Тетрагідро-3-метил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метил}-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]піримідин-5-он 2.324. Вихід 66%; $T_{пл}$ 166-168 °C. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.74-1.65 (м, 4H), 2.82-2.72 (м, 4H), 3.59 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 4.10 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 5.52 (м, 1H), 8.02 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.33 (д, *J* 8.0 Гц, 2H). Вирахувано, %: C, 39.81; H, 3.66; N, 4.42; S, 10.12. C₂₁H₂₃Cl₃N₂O₂S₂Te. Знайдено, %: C, 39.26; H, 3.30; N, 4.43; S, 10.26.

4.24. Синтез та електрофільна циклізація S(Se)-алкеніл-1,3H-2-тіоксопіримідин-4-онів [352]

4.24.1. Синтез алкенільних тіо(селено)єтерів тіоксопіримідин-4-онів 2.325, 2.326, 2.329

(Загальна методика)

До 0.005 моль тіону або селенону, розчиненого в 20 мл етанолу, додають 0.005 моль калій гідроксиду, розчиненого у 3 мл води. До утвореного розчину додають 0.005 моль алілброміду чи металіхлориду.

Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год, при температурі 80°C. Осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

6-Метил-2-тіо(проп-2-ен-1-іл)піримідин-4(3H)-он 2.325. Вихід 59%; $T_{пл}$ 133 °C [399].

6-Метил-2-тіо(2-метилпроп-2-ен-1-іл)піримідин-4(3H)-он 2.326. Вихід 59%; $T_{пл}$ 146-147 °C [399].

6-Метил-2-селено(2-метилпроп-2-ен-1-іл)піримідин-4(3H)-он 2.329. Вихід 32 %; $T_{пл}$ 141-142 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.72 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 3.76 (с, 2H), 4.91 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 5.90 (с, 1H), 12.39 (с, 1H).

4.24.2. Синтез 3-дихлоро(4-метоксифеніл)-телуromетил[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-а]піримідинонів 2.327, 2.328, 2.330 [352]

(загальна методика)

До 0.0017 моль алкенільного тіо(селено)етеру, розчиненого у 20 мл оцтової кислоти, при перемішуванні додають 0.0034 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8 год. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

2,3-Дигідро-7-метил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-5H-4-оксо-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній гідрохлорид 2.327. Вихід 68%; $T_{пл}$ 121–122 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 8.33 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.06 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.13 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.04 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.7 (м, 1H), 3.91 (д, *J* 11.6 Гц, 2H), 2.38 (с, 3H), 3.80 (с, 6H). ЯМР¹³C (DMSO-d₆): δ 19.3, 21.5, 23.5, 34.2, 45.1, 56.0, 61.6, 108.3, 113.8, 115.4, 124.8, 135.9, 144.3, 153.5, 160.8, 161.8, 168.1, 172.4.

2,3-Дигідро-3,7-диметил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)телуро]-метил}-5H-4-оксо-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідиній гідрохлорид 2.328. Вихід 73%; $T_{пл}$ 127–128 °C. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 8.35 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.04 (д, *J* 8.0

Гц, 2H), 7.16 (д, J 8.0 Гц, 2H), 7.12 (д, J 8.0 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 4.85 (д, J 5.9 Гц, 1H), 4.41 (д, J 5.9 Гц, 1H), 4.31 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.22(д, J 11.9 Гц, 1H), 3.81 (с, 6H), 2.14 (с, 3H), 1.91 (с, 3H).

2,3-Дигідро-3,7-диметил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метил}-5H-4-оксо[1,3]селеназоло[3,2-*a*]піримідиній гідрохлорид 2.330. Вихід 64%; $T_{пл}$ 131–133 °С. ЯМР¹H (DMSO- d_6): δ 8.32 (д, J 8.0 Гц, 2H), 8.01 (д, J 8.0 Гц, 2H), 7.11 (д, J 8.0 Гц, 2H), 7.07 (д, J 8.0 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 4.81 (д, J 5.9 Гц, 1H), 4.35 (д, J 5.9 Гц, 1H), 4.28 (д, J 11.9 Гц, 1H), 4.19 (д, J 11.9 Гц, 1H), 3.80 (с, 6H), 2.10 (с, 3H), 1.90 (с, 3H).

4.25. Синтез та електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних піримідинону

4.25.1. Синтез 2-пропаргілтіопіримідинонів 2.331, 2.334

(загальна методика)

До 0.005 моль тіону, розчиненого в 20 мл етилового спирту, додають 0.005 моль калій гідроксиду, розчиненого у 3 мл води. Реакційну суміш нагрівають до повного розчинення, додають 0.005 моль алілброміду чи металіхлориду і нагрівають протягом 2 год при температурі 80°C. Осад фільтрують, перекристалізують із етилового спирту.

6-Метил-2-пропаргілтіо)піримідин-4-он 2.331. Вихід 70%; $T_{пл}$ 160–162 °С [400].

2-Пропаргілтіо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотісно[2,3-*d*]піримідин-4-он 2.334. Вихід 66%; $T_{пл}$ 208 °С [401].

4.25.2. Синтез 3-дихлоро-(4-алкоксифеніл)-телурометиліден[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинонів 2.332, 2.333

(загальна методика)

До 0.005 моль пропаргільного тіоетеру **2.331**, розчиненого в 15 мл оцтової кислоти, додають 0.01 моль *n*-алкоксифенілтелуртрихлориду,

розчиненого в 15 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

2,3-Дигідро-7-метил-3-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]-метиліден}-5*H*-4-оксо[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній гідрохлорид 2.332. Вихід 76 %; $T_{пл}$ 127–129 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.41 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 4.45 (с, 2H), 5.91(с, 1H), 7.04 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.13 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.22 (с, 1H), 8.06 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.34 (д, *J* 8.0 Гц, 2H). ЯМР¹³C (DMSO-*d*₆): δ 20.3, 33.5, 59.9, 110.1, 113.8, 115.3, 117.6, 127.6, 135.7, 136.4, 144.3, 149.5, 160.8, 161.7, 167.3.

2,3-Дигідро-7-метил-3-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]-метиліден}-5*H*-4-оксо[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній гідрохлорид 2.333. Вихід 80%; $T_{пл}$ 123–124 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.34 (т, *J* 9.6 Гц, 3H), 2.42 (с, 3H), 3.81 (м, 4H), 4.42 (с, 2H), 5.93(с, 1H), 7.02 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.12 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.21 (с, 1H), 8.04 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 8.31 (д, *J* 8.0 Гц, 2H).

Ізомери 2.335 А і В. Вихід 61%; $T_{пл}$ 251–253 °С. ЯМР¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.51 (м, 4H), 2.53 (м, 4H), 3.81 (с, 3H), 4.56 (с, 2H), 4.05 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.63-7.76 (м, 5H), 8.14 (д, *J* 8.0 Гц, 2H).

4.26. Синтез та гетероциклізація 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами

Синтез 6-дихлороарилтелуromетил-[1,3]тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолів 2.337, 2338 [370] (загальна методика)

До 0.001 моль 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону **2.336**, розчиненого в 10 мл хлороформу, додають 0,001 моль арилтелуртрихлориду, розчиненого в 20 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують протягом 6-8 год, залишають на добу. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

3-(2-Гідроксифеніл)-5,6-дигідро-6-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-3*H*-[1,3]тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол 2.337. Вихід 70%, $T_{пл}$

147°C, Rf= 0,83. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 3.80 (с, 3H), 3.96-4.06 (дд, 2H), 4.52-4.71 2 (д, 2H), 4.55 (с, 1H), 5.26 (м, 1H), 7.03-7.876 (м, 8H). Вирахувано, % :N: 7,50. C₁₇H₁₆Cl₃N₃O₂STe. Знайдено, % N: 7,61

3-(2-Гідроксифеніл)-5,6-дигідро-6-{[дихлоро(4-етоксифеніл)-телуро]метил}-3H-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол 2.338. Вихід 73%, T_{пл} 150°C, Rf= 0,79. ЯМР¹H (DMSO-d₆): δ 1.34 т (3H, CH₃), 4.07 (к, 2H), 3.97-4.04 (дд, 2H), 4.54-4.75 (д, 2H), 5.27 (м, 1H), 6.96-8.35 (м, 8H). Вирахувано, % N: 7,32. C₁₈H₁₈Cl₃N₃O₂STe. Знайдено, % N: 7,29.

Вимірювання УФ-видимих спектрів. Вихідний розчин досліджуваного зразку 10 мкмоль готували в ДМСО із спектроскопічною частотою. Аналіз проводили на спектрофотометрі Shimadzu UV-3600, методом сканування при 200-600 нм і обнуляли тільки з допомогою розчинника. Досліджувані зразки сканували від 6,25 до 100 мкмоль. По отриманих даних були розраховані молярні коефіцієнти екстинції. (додаток Б).

Вимірювання спектрів випромінювання та флуоресценції. Вихідний розчин досліджуваного зразку 10 мкмоль готували в ДМСО із спектроскопічною частотою. Аналіз проводили спектрофлуориметрі Agilent Cary Eclipse. Лем була отримана методом емісійного сканування з використанням в якості довжини хвилі збудження λ_{тах} в ультрафіолетових променях і обтулений тільки розчинником. Потім лех методом сканування збудження, використовуючи в якості довжини хвилі випромінювання λ_{тах} в спектрах збудження. Сполуки сканували від 12,5 до 100 мкмоль у відповідності з молярним коефіцієнтом екстинції сполук. (додаток Б).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації S(O,N,Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-еніл-, кротоніл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів, тієно[2,3-d]піримідинів, хінолінів) під дією галогенів, тетрагалогенідів селену і телуру, арилтелуртригалогенідів та розроблена методологія створення нових функціоналізованих поліядерних азинів.

1. Встановлено, що регіоспрямованість реакцій електрофільної галогеноциклізації S(O,N,Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-еніл-, кротоніл-, цинаміл-) похідних азинів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алільного замісника та положення алкенільного замісника в гетероциклі: відбувається анелювання тіазолінового (оксазолінового, імідазольного, селеназолінового) чи тіазинового(оксазинового, селеназинового) циклів до азину. Запропоновано механізм реакції галогеногетероциклізації.

2. Показано, що галогеногетероциклізація S(O,Se)-пропаргільних похідних азинів проходить регіо- та стереоселективно в залежності від виду та наявності замісників в азині.

3. Виявлена в трициклічних тіазолінопіразоло[3,4-d]- та тіазолінопіразоло[4,3-d]піримідиній тригалогенідах анізохронність сигналів ЯМР *орто*- та *мета*-протонів та карбонів N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням феніла.

4. Встановлено, що електрофільна циклізація 2-алілтїозаміщених піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та виду замісника в положенні 1 піразолу. Запропоновано механізм халькогенгетероциклізації, що залежить від первинної атаки електрофільного

реагента на альтернативні нуклеофільні центри алкенілфункціоналізованого азини.

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

6. Показано, що електрофільна циклізація 2-S(Se)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

7. Встановлено, що N-алкенільні 2(6)-тіоксодіазини (хіназолін-4-они, тієно[2,3-d]піримідин-4-они, піразоло[3,4-d]піримідин-4-они) циклізуються *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням лінійно конденсованих тіазоліновмісних гетероциклів піримідинового ряду.

8. Знайдені закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенільних піримідин-4-онів під дією *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридів і доведено, що напрямок гетероциклізації залежить від наявності замісника в 3 положенні піримідинового кільця.

9. Знайдено, що стереоселективність арилтелурохлорування 2-S-пропаргільних піримідин-4-онів залежить від структури субстрату та регіохімії гетероциклізації.

10. Досліджено вплив природи галогену в галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для галогенгетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і вказано, що регіохімія процесу не змінюється, однак, на відміну від бромо- чи

йодоциклізації, утворюються моногалогенідні солі. Природа галогену в халькогенгалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації.

11. Проведено дослідження деяких хімічних властивостей азоліноанельованих конденсованих азинів і отримано ряд телуридів та дителуридів як перспективних субстратів для синтезу йодотелурфункціоналізованих азинів.

12. На основі первинного мікробіологічного скринінгу синтезованих речовин виявлено сполуки-лідери з високим рівнем антибактеріальної та антикандидозної активності. Знайдені антиплазмолітична та протигрибкова активність ряду арилтелуровмісних гетероциклів піримідинового ряду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Godoi, B. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom/ Godoi, B., Schumacher, R.F., Zeni, G./ Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 2937–2980.
2. Sakakura, A. Stereoselective Electrophilic Cyclization/ Sakakura, A., Ishihara, K./ Chem. Rec. – 2015. – Vol. 15. – P. 728–742.
3. Aggarwal, T. Iodine-Mediated Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes/ Aggarwal, T., Kumar, S., Verma, A.K./ Org. Biomol. Chem. – 2016. – Vol. 14. – P. 7639–7653.
4. Alves, D. Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes/ Alves, D., Luchese, C., Nogueira, C.W., Zeni, G./ J.Org.Chem. – 2007. – Vol. 72. – P. 6726–6734.
5. Giuseppe, S. Electrophilic Cyclization of *o*-Benzyloxyalkynylpyridines: An Easy Entry into 2,3-Disubstituted Furapyridines / Giuseppe, S., Fabrisi, G., Marinelli, F./ Org. Lett. – 2002. – Vol. 4(14). – P. 2409–2412.
6. Bi, H-P. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Inden Derivatives via Electrophilic Cyclization/ Bi, H-P., Guo, L-N., Duan, X-Y., Gou, F-R., Huang, S-H., Liu, X-Y., Liang, Y-M./ Org. Lett. – 2007. – Vol. 9(3). – P. 397–400.
7. Chen, Y. A Novel Synthetic Route to 3-Sulphenyl and 3-Selenylindoles by *n*-Bu₄NI-Induced via Electrophilic Cyclization/ Chen, Y., Cho, C-H., Larock, R.C./ Org. Lett. – 2009. – Vol. 11(1). – P. 173–176.
8. Crone, B. Electrophilic Cyclization of 1,5-Enynes/ Crone, B., Kirsch, S.F., Umland, K.-D./ Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – Vol. 49. – P. 4661–4664.
9. Ding, Q. Access to Functionalized Isoquinoline *N*-oxides via Sequential Electrophilic Cyclization/Cross-Coupling Reactions/ Ding, Q., Wu, J./ Adv. Synth. Catal. – 2008. – Vol. 350. – P. 1850–1854.

10. Ding, Q. Highly efficient electrophilic cyclization of *n*-(2-alkynylbenzyliden)hydrazides/ Ding, Q., Chen, Z., Yu, X., Peng, Y., Wu, J./ *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50. – P. 340-342.
11. Fei, N. Azaanthraquinone assembly from N-propargylamino quinine via iodine-induced 6-endo-dig electrophilic cyclization/ Fei, N., Hou, Q., Wang, S., Wang, H., Yao, Z.-J./ *Org.Biomol.Chem.* – 2010. – Vol.8. – P.4096-4103.
12. Fischer,D. Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted Isoquinolines by Iodine-Mediated Electrophilic Cyclization of 2-Alkynyl Benzyl Azides/ Fischer,D., Tomeba, H., Pahadi, N.K., Patil, N.T., Yamamoto, Y./ *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol.46. – P. 4764-4766.
13. Fischer,D. Iodine-Mediated Electrophilic Cyclization of 2-Alkynyl-1-methylene Azide Aromatics Leading to Highly Substituted Isoquinolines and Its Application to the Synthesis of Norchelerythrine/ Fischer,D., Tomeba, H., Pahadi, N.K., Patil, N.T., Huo, Z., Yamamoto, Y./ *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol.130. – P. 15720–15725.
14. Godoi, B. Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and Their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2H-Benzopyrans/ Godoi, B., Speranca, A., Back, D.F., Brandao, R., Nogueira, C.W., Zeni, G./ *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol.74. – P. 3469–3477.
15. Huo, Z. Iodine-mediated electrophilic cyclization of 2-alkynylbenzaldoximes leading to the formation of iodoisoquinoline N-oxides/ Huo, Z., Tomeba, H., Yamamoto, Y./ *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Vol. 49. – P. 5531–5533.
16. Huo, Z. A Method for the Synthesis of Substituted Quinolines via Electrophilic Cyclization of 1-Azido-2-(2-propynyl)benzene/ Huo, Z., Gridnev, I., Yamamoto, Y./ *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 1266–1270.
17. Just, Z.W. Synthesis of 2(3H)-Furanones via Electrophilic Cyclization/ Just, Z.W., Larock, R.C./ *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73. – P. 2662-2667.

18. Kesharwani, T. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]selenophenes via Electrophilic Cyclization/ Kesharwani, T., Worlikar, S.A., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – P. 2307-2312.
19. Ali Khan, Z. Synthesis of Indene Derivatives via Electrophilic Cyclization/ Ali Khan, Z., Wirth, T./ Org. Lett. – 2007. – Vol. 11.(1). – P. 229-231.
20. Kurth, M.J. Tandem 1,3-Dipolar Cycloaddition and Electrophilic Cyclization Reactions: Cyclic Ether Subunits of Polyether Antibiotics from Unsaturated Isoxazolines/ Kurth, M.J., Rodriguez, M.J., Olmstead, M.M./ J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55. – P. 283-288.
21. Larock, R.C. Synthesis of benzo[b]thiophenes by electrophilic cyclization/ Larock, R.C., Yue, D./ Tetrahedron Letters. – 2001. – Vol. 42. – P. 6011–6013.
22. Liu, Y. Electrophilic Cyclization of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones Using the I2/K3PO4 System: An Efficient Synthesis of Highly Substituted Iodofurans/ Liu, Y., Zhou, S./ Org. Lett. – 2005. – Vol. 7(21). – P. 4609-4611.
23. Manarin, F. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[b]furans/ Manarin, F., Roehrs, J.A. Mozzaquatro Gay, R., Brandao, R., Menezes, P.H., Nogueira, C.W., Zeni, G./ J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – P. 2153–2162.
24. Mehta, S. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions/ Mehta, S., Waldo, J.P., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – P. 1141–1147.
25. Miao, M. Organo-Selenium Induced Radical Ring-Opening Intramolecular Cyclization or Electrophilic Cyclization of 2- (Arylmethylene) cyclopropylaldehyde: A Tunable Synthesis of 1-Naphthaldehydes or 3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ols/ Miao, M., Huang, X./ J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – P. 5636–5639.
26. Robin, S. Electrophilic Cyclization of Unsaturated Amides/ Robin, S., Rousseau, G./ Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 13681-13736.

27. Schumacher, R.F. Synthesis of 2,3-Dihydroselenophene and Selenophene Derivatives by Electrophilic Cyclization of Homopropargyl Selenides/ Schumacher, R.F., Rosario, A.R., Souza, A.C.G., Menezes, P.H., Zeni, G./ *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12. – N 9. – P. 1952-1955.
28. Singh, M.K. Synthesis of diastereomeric 2,4-disubstituted pyrano[2,3-b]quinolines from 3-formyl-2-quinolones through O–C bond formation via intramolecular electrophilic cyclization/ Singh, M.K., Chandra, A., Singh, B., Singh, R.M./ *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – P. 5987–5990.
29. Sniady, A. 5-Endo-Dig Electrophilic Cyclization of 1,4-Disubstituted But-3-yn-1-ones: Regiocontrolled Synthesis of 2,5-Disubstituted 3-Bromo- and 3-Iodofurans/ Sniady, A., Wheeler, K.A., Dembinski, R./ *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – N 9. – P. 1769-1772.
30. Tang, Y., Facile 5-endo electrophilic cyclization of unsaturated amides with t-BuOCl/I₂/ Tang, Y., Li, C./ *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47. – P. 3823–3825.
31. Tovar, J.D. Pyrylium Salts via Electrophilic Cyclization: Applications for Novel 3-Arylisoquinoline Syntheses/ Tovar, J.D., Swager, T.M./ *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 6499-6504.
32. Waldo, J.P. Synthesis of Isoxazoles via Electrophilic Cyclization/ Waldo, J.P., Larock, R.C./ *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – N 23. – P. 5203-5205.
33. Waldo, J.P. The Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles by Electrophilic Cyclization: An Efficient Synthesis of Valdecocixib/ Waldo, J.P., Larock, R.C./ *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 9643-9647.
34. Wang, T., Zhang, H., Han, F., Long, L., Lin, Z., Xia, H. Key Intermediates of Iodine-Mediated Electrophilic Cyclization: Isolation and Characterization in an Osmabenzene System/ Wang, T., Zhang, H., Han, F., Long, L., Lin, Z., Xia, H. / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 9251 –9255.

35. Worlikar, S.A. Synthesis of 3,4-Disubstituted 2H-Benzopyrans through C-C Bond Formation via Electrophilic Cyclization/ Worlikar, S.A., Kesharwani, T., Yao, T., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72. – P. 1347-1353.
36. Yao, T. LarockSynthesis of Isocoumarins and r-Pyrones via Electrophilic Cyclization/ Yao, T., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 5936-5942.
37. Yao, T. Synthesis of Polycyclic Aromatics and Heteroaromatics via Electrophilic Cyclization/ Yao, T., Campo, M.A., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 3511-3517.
38. Zhang, X. Synthesis of Substituted Quinolines by Electrophilic Cyclization of N-(2-Alkynyl)anilines/ Zhang, X., Campo, M.A., Yao, T., Larock, R.C./ Org. Lett. – 2005. – Vol. 7. – N 5. – P. 763-766.
39. Zhang, X. Synthesis of substituted quinolines by the electrophilic cyclization of n-(2-alkynyl)anilines/ Zhang, X., Yao, T., Campo, M.A., Larock, R.C./ Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 1177–1187.
40. Zhang, X. Synthesis of Naphthalenes and 2-Naphthols by the Electrophilic Cyclization of Alkynes/ Zhang, X., Sarkar, S., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – P. 236-243.
41. Yao, T. Regio- and Stereoselective Synthesis of Isoindolin-1-ones via Electrophilic Cyclization/ Yao, T., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 1432-1437.
42. Yue, D. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]thiophenes via Palladium-Catalyzed Coupling and Electrophilic Cyclization of Terminal Acetylenes/ Yue, D., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67(6). – P. 1905-1909.
43. Yue, D. Efficient Syntheses of Heterocycles and Carbocycles by Electrophilic Cyclization of Acetylenic Aldehydes and Ketones/ Yue, D., Della Ca, N., Larock, R.C./ Org. Lett. – 2004. – Vol. 6(10). – P. 1581-1584.
44. Yue, D. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of o-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by

- Electrophilic Cyclization/ Yue, D., Yao, T., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 10292-10296.
45. Yue, D. Synthesis of 3-Iodoindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of N,N-Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Acetylenes, Followed by Electrophilic Cyclization/ Yue, D., Yao, T., Larock, R.C./ J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. –P. 62-69.
46. Zora, M. Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization/ Zora, M., Kivrak, A., Yazici, C./ J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. –P. 6726–6742.
47. Maluf, S. E. Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P. falciparum* calcium-dependent cysteine proteases/ Maluf, S. E., Melo, P. M.S., Varotti, F. P., Gazarini, M. L., Cunha, R. L.O.R., Carmona, A. K./ Parasitology International. – 2016. – Vol. 65 (1). – P. 20-22.
48. Grecco, S. In vitro antileishmanial and antitrypanosomal activities of flavanones from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae)/ Grecco, S., Reimão, J. Q., Tempone, A. G., Sartorelli, P., Cunha, R. L.O.R., Romoff, P., Ferreira, M. J. P., Fávero, O. A., Lago, J. H. G./ Experimental Parasitology. – 2012. – Vol. 130(2). – P. 141–145.
49. Pimentel, I. In Vitro and In Vivo Activity of an Organic Tellurium Compound on *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*/ Pimentel, I. A. S., Paladi, C. de S., Katz, S., Ju'dice, W. A. de S., Cunha, R. L. O. R., Barbie'ri, C. L./ PLoS ONE. – 2012. - Vol 7. – P. 1-7.
50. Persike, D. S. Protective effect of the organotelluroxetane RF-07 in pilocarpine-induced status epilepticus/ Persike, D. S., Cunha, R. L. O. R., Juliano, L., Silva, I. R., Rosim, F. E., Vignoli, T., Dona, F., Cavaleiro, E. A., Fernandes M. J. da S./ Neurobiology of Disease. – 2008. – Vol.31(1). – P. 120–126.
51. Caracelli, I. Crystallographic and docking (Cathepsins B, K, L and S) studies on bioactive halotelluroxetanes/ Caracelli, I., Maganhi, S. H., Cardoso, J. de O., Cunha, R. L.O.R., Vega-Teijidoa, M. A., Zukerman-Schpector, J., Tiekink, E. R. T./ Z. Kristallogr. – 2017. – Vol 233. – P. 113-124.

52. Abondanza, T. S. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04/ Abondanza, T. S., Oliveira, C. R., Barbosa, C. M. V., Pereira, F. E. G., Cunha, R. L. O. R., Caires, A. C. F., Comasseto, J. V., Queiroz, M. L. S., Valadares, M. C., Bincoletto, C./ *Food Chem. Toxicol.* – 2008. – Vol 46(7). – P. 2540–2545.
53. Albeck, A. Tellurium Compounds: Selective Inhibition of Cysteine Proteases and Model Reaction with Thiols/ Albeck, A., Weitman, H., Sredni, B., Albeck, M./ *Inorg. Chem.* – 1998. - Vol 37(8). – P. 1704-1712.
54. Brodsky, M. The Synthetic Tellurium Compound, AS101, Is a Novel Inhibitor of IL-1 β Converting Enzyme/ Brodsky, M., Yosef, S.; Galit, R., Albeck, M., Longo, D. L., Albeck, A., Sredni, B. J./ *Interferon Cytokine Res.* – 2007. – Vol 27(6). – P. 453–462.
55. Cunha, R. L. O. R. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B/ Cunha, R. L. O. R., Urano, M. E., Chagas, J. R., Almeida, P. C., Bincoletto, C., Tersariol, I. L. S., Comasseto, J. V./ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. - Vol 15(3). – P. 755–760.
56. Du, P. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells/ Du, P., Saidu, N. E. B., Intemann, J., Jacob, C., Montenarh, M./ *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – Vol 1840(6). – P. 1808–1816.
57. Caracelli, I. A tellurium-based cathepsin B inhibitor: Molecular structure, modelling, molecular docking and biological evaluation/ Caracelli, I., Vega-Teijido, M., Zukerman-Schpector, J., Cezari, M. H. S., Lopes, J. G. S., Juliano, L., Santos, P. S., Comasseto, J. V., Cunha, R. L. O. R., Tiekink, E. R.T. / *J. Mol. Struct.* – 2012. - Vol 1013(11). – P. 11–18.
58. Seng, H.-L. Anti-cancer potential of selenium- and tellurium-containing species: opportunities abound/ Seng, H.-L., Tiekink, E. R. T./ *Appl. Organomet. Chem.* – 2012. - Vol 26(12). – P. 655–662.

59. Silberman, A. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation/ Silberman, A., Kalechman, Y., Hirsch, S.; Erlich, Z., Sredni, B., Albeck, A./ *ChemBioChem.* – 2016. - Vol 17(10). – P. 918 – 927.
60. Cunha, R. L. O. R. A glimpse on biological activities of tellurium compounds/ Cunha, R. L. O. R., Gouvea, I. E.; Juliano, L./ *An. Acad. Bras. Ciênc.* – 2009. - Vol 81(3). – P. 393-407.
61. Revanna, R. H. Synthesis, Characterization and in vitro Antioxidant Activity of New Chiral N-boc Organotellurium Compounds, $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{-CH}_2\text{Te-C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$, Containing Carbamate and Peptide Groups/ Revanna, R. H., Panchangam, R. K., Bhanu, U., Doddavenkatanna, S./ *J. Braz. Chem. Soc.* – 2016. – Vol 27(7). – P. 1157-1164.
62. Andersson, C.-M. Diaryl Tellurides as Inhibitors of Lipid Peroxidation in Biological and Chemical Systems/ Andersson, C.-M., Brattsand, R., Hallberg, A./ *Free Radical Res.* – 1994. - Vol 20(6). – P. 401-410.
63. Kumar, S.; Engman, L. Antioxidant Profile of Ethoxyquin and Some of Its S, Se, and Te Analogues/ Kumar, S., Engman, L., Valgimigli, L., Amorati, R., Fumo, M. G., Pedulli, G. F./ *J. Org. Chem.* – 2007. - Vol 72(16). – P. 6046-6055.
64. Ren, X. A Novel Cyclodextrin-Derived Tellurium Compound with Glutathione Peroxidase Activity/ Ren, X., Xue, Y., Liu, J., Zhang, K., Zheng, J., Luo, G., Guo, C., Mu, Y., Shen, J./ *ChemBioChem.* – 2002. - Vol 3(4). – P. 356-363.
65. Wiedander, E. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems/ Wiedander, E., Engman, L., Suensjii, E., Erlansson, M., Johansson, U., Linden, M., Andersson, C.-M., Brattsand, R./ *Biochem. Pharmacol.* – 1998. - Vol 55(5). – P. 573-584.
66. Friedman, M. Topical treatment for human papillomavirus-associated genital warts in humans with the novel tellurium immunomodulator AS101: assessment of its safety and efficacy/ Friedman, M., Bayer, I., Letko, I., Duvdevani, R., Zavarov-Levy, O., Ron, B., Albeck, M., Sredni, B./ *British Journal of Dermatology.* – 2009. - Vol 160(2). – P. 403–408.

67. Halpert, G. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases/ Halpert, G., Sredni, B./ *Autoimmunity Reviews*. – 2014. - Vol 13(12). – P. 1230–1235.
68. Sredni, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents/ *Seminars in Cancer Biology*. – 2012. - Vol 22(1). – P. 60– 69.
69. Sredni, B. Hair growth induction by the tellurium immunomodulator AS101: association with delayed terminal differentiation of follicular keratinocytes and ras-dependent up-regulation of KGF expression/ Sredni, B., Gal, R., Cohen, I. J., Dazard, J.-E., Givol, D., Gafter, U., Motro, B., Eliyahu, S., Albeck, M., Lander, H. M., Kalechman, Y./ *The FASEB Journal*. – 2004. – Vol 18(2). – P.1-30.
70. Sredni, B. Multifunctional tellurium molecule protects and restores dopaminergic neurons in Parkinson's disease models/ Sredni, B., Geffen-Aricha, R., Duan, W., Albeck, M., Shalit, F., Lander, H. M., Kinor, N., Sagi, O., Albeck, A., Yosef, S., Brodsky, M., Sredni-Kenigsbuch, D., Sonino, T., Longo, D. L., Mattson, M. P., Yadid, G./ *The FASEB Journal*. – 2007. – Vol 21(8). – P. 1870-1883.
71. Halperin-Sheinfeld, M. The Tellurium compound, AS101, increases SIRT1 level and activity and prevents type 2 diabetes/ Halperin-Sheinfeld, M., Gertler, A., Okun, E., Sredni, B., Cohen, H. Y./ *AGING*. – 2012. – Vol 4(6). – P. 436-447.
72. Orian, L. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled/ Orian, L., Toppo, S./ *Free Radical Biol. Med.* – 2014. – Vol 66. – P. 65-74.
73. Goodrum, J. F. Role of organotellurium compounds in neuropathy/ *Neurochem. Res.* – 1998. – Vol 23. – P. 1313-1319.
74. A'vila, D. S. A Possible Neuroprotective Action of a Vinylic Telluride against Mn-Induced Neurotoxicity/ A'vila, D. S., Colle, D., Gubert, P., Palma, A. S., Puntel, G., Manarin, F., Noremberg, S., Nascimento, P. C., Aschner, M., Rocha, J. B. T., Soares, F. A. A./ *Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol 115(1). – P. 194–201.

75. I. V. Kulakov. Synthesis and intramolecular heterocyclization of N-allylthiocarbamide derivatives of the alkaloids cytosine and anabasine into 1,3-thiazoline derivatives and features of their molecular structures/ I. V. Kulakov, O. A. Nurkenov; D. M. Turdybekov, K. M. Turdybekov/ Chemistry of Natural Compounds. – 2010. – Vol. 46. – P.257-261.
76. P. I. Creeke. Synthesis and elaboration of heterocycles via iodocyclisation of unsaturated thioureas/ P. I. Creeke, J. M. Mellor/ Tetrahedron letters. – 1989. – Vol. 30(33). – P. 4435-4438.
77. M. Dzurilla. Cyclization and oxidation of N-substituted phenyl-N'-(2-methyl-3-phenylpropenoyl)thioureas/ M. Dzurilla, P. Kutschy, J. Imrich, D. Koik, R. Kraus/ Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1991. – Vol. 56(6). – P. 1287-1294.
78. Yu. L. Zborovskii. Heterocyclization of N-hetaryl-N'-(prop-2-en-1-yl)thioureas by the action of sulfuryl chloride/ Yu. L. Zborovskii, V. V. Orysyk, V. I. Staninets, E. B. Rusanov, A. N. Chernega/ Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43(7). – P. 1030–1034.
79. Z. K. A. El-Samii. Sulfenocyclization of unsaturated ureas and thioureas/ Monatshefte für Chemie 1995. – Vol. 126. – P. 609-614.
80. Каркищенко, Н.Н. Производные пиримидина: психотропные свойства и молекулярные механизмы центрального действия/ Фармакология и токсикология. – 1990. – Т 4. – С. 67–72.
81. Сим, О.Г. 2-Аминозамещенные пиримидин-4(3H)-оны и 1,2,4-триазин-5(4H)-оны как потенциальные биологически активные соединения/ Сим, О.Г., Новиков, М.С., Озеров, А.А./ Успехи современного естествознания. – 2004. - Т 4. – С. 57.
82. Baba, M. Highly potent and selective inhibition of HIV-1 replication by 6-phenylthiouracil derivatives/ Baba, M., Shigeta, S., Tanaka, H./ Antiviral Research. – 1992. – Vol 17. – P. 245–264.

83. Anderson, G.W. Studies in Chemotherapy. X. Antithyroid Compounds. Synthesis of 5- and 6- Substituted 2-Thiouracils from β -Oxoesters and Thiourea/ Anderson, G.W., Halverstadt, I. F., Miller, W. H., Roblin, R.O./ J. Amer. Chem. Soc. – 1945. – Vol 67(12). – P. 2197–2200.
84. Rutkauskas, K. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulfonamide derivatives with biological activity/ Rutkauskas, K., Beresnevicius, Z.-I./ Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – Vol 42(2). – P. 258–269.
85. V. B. Sokolov. Intramolecular cyclization of 1-allyl- and 1-methallyl-6-amino-2-thiouracils / V. B. Sokolov, A. Yu. Aksinenko, A. N. Pushin, I. V. Martynov / Russian Chemical Bulletin. – 2005. – Vol. 54. – P. 1744–1746.
86. M. Draminski. Synthesis and Sedative-Hypnotic Effects of N³-Allyl-and N¹-Allyl-5, 6-substituted 2-Thiouracil Derivatives in Mice/ M. Draminski, K. Turski, Y Tateoka, T. Kimura, K. Watanabe, S. Kondo, I. K. Ho, I. Yamamoto/ Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1998. – Vol. 46. – P. 1370–1373.
- 41 i 42 (87 i 88
89. T. V. Frolova. Heterocyclization of 5-ethyl- 2-methallylthio-6-methyl-4(3H)-pyrimidinone using acids/ T. V. Frolova, P. A. Slepukhin, D. G. Kim/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – Vol. 47(2). – P. 252-254.
90. Krzysztof D. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro- 7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones/ D. Krzysztof, E.B. Pedersen/ Journal of Medicinal Chemistry.– 1998. – Vol. 41(2). – P. 191–198.
91. Slivchuk S.V. A convenient synthetic approach to derivatives of 5-phenylsulfonyl-2-thiouracil and its condensed analogs/ S.V. Slivchuk, V.S. Brovarets, B.S. Drach/ Russian Journal of General Chemistry. – 2008. – Vol. 78(6). – P. 1210–1214.
92. Vaskevich A. I. Reaction of substituted 2-allylthiopyrimidin-4(3H)-ones with sulphenyl chlorides/ A. I. Vaskevich, Yu. I. Gevaza, R. I. Vaskevich, V. I. Staninets/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2004. – Vol. 40(8). – P. 1087–1090.

93. Фролова Т.В. Гетероциклизация 5-этил-2-металлилтио-6-метил-4(3H)-пиримидинонов с использованием кислот/ Т.В. Фролова, П.А. Степухин, Д.Г. Ким/ Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 524. – С. 510-512.
94. Фролова Т.В. Синтез и исследование S-аллильных производных 2-тиоурацилов/ Т.В. Фролова, Д.Г. Ким, П.А. Слепухин/ Журнал органической химии. – 2010. – Вып. 2. – С. 23–25.
95. Frolova T.V. Iodocyclization of 2-[allyl (methallyl) sulfanyl]-6-(trifluoromethyl) pyrimidin-4 (3H)-ones/ T.V. Frolova, D.G. Kim, P.A. Slepukhin/ Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. –Vol. 52(9). – P. 1344–1347.
96. Slivka N. Yu. Halocyclization of Substituted 2-(alkenylthio)pyrimidin-6-ones/ N. Yu. Slivka, Yu. I. Gevaza, V. I. Staninets/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2004. – Vol. 40(5). – P. 660-666.
97. Kim D. G. Synthesis and Properties of the S-, O-, and N-allyl Derivatives of Aromatic Azines (Review)/ D. G. Kim, L. V. Gavrilova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. – Vol. 33(12) . – P. 1382-1392.
98. Сливка Н.Ю. Геваза Ю.І, Станінець В.І, Синтез похідних 5-діалкіламінометилтіазоло[3,2-*b*]піримідинів та піримідо[3,2-*b*]тіазинів/ Н.Ю. Сливка, Ю.І Геваза, В.І Станінець/ Вісник УжНУ. Серія Хімія. –2009. – Вип. 22. – С. 191-195.
99. Сливка Н. Ю., Геваза Ю. И. Синтез N-(2-тиазолил)тиазоло[3,2-*b*]пиримидиния/ Н. Ю. Сливка, Ю. И Геваза/ Науковий вісник Волинського національного університету імені Лесі Українки. – 2009. – С. 73-79.
100. Кривов'яз А.О. Реакції похідних тіо-1,6-піримідинонів з електрофільними реагентами/ А.О. Кривов'яз, О.О. Кривов'яз, Ю.І. Фаринюк, В.Г. Лендел/ Вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2008. – Вип. 19. – С. 11-15.
101. Aniszewski, T. Alkaloids – secrets of life/ T. Aniszewski. – Amsterdam. – 2007. – 316p.

102. Armarego, W. L. F. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Fused Pyrimidines. Part I./ Quinazolines. – 2008. – Vol 24. – 518p.
103. Michael, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids/ Nat. Prod. Rep. – 2005. – Vol 22. – P. 627–646.
104. P. Wippich. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5H-thiazolo[3,2-a]quinazolin-5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones/ P. Wippich, M. Gutschow, S. Leistner/ Synthesis. – 2000. – Vol. 5. – P. 714–720.
105. V.V. Orysyk. Synthesis of thiazino- and thiazoloquinazolinones by cyclization of S-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinone/ V.V. Orysyk, Yu.L. Zborovskii, V.I. Staninets, A.A. Dobosh, S.M. Khripak/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – Vol. 39(5). – P. 640–644.
106. Зборовский, Ю. Л. Синтез производных тиазоло- и тиазино[3,2-a]хиназолинов/ Зборовский, Ю. Л., Хрипак, С. М., Станинец, В. И./ УХЖ. – 2002. – Т 68(12). – С. 95–99.
107. Ballell, L. New thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as anti-mycobacterial agents/ Ballell, L., Field, R. A., Chung, G. A. C., Young, R./ Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol 17(6). – P. 1736-1740.
108. Halazy, S. Designing heterocyclic selective kinase inhibitors: from concept to new drug candidates/ Arkivoc. – 2006. – Vol VII. – P. 496-508.
109. Robins, R. K. J. Potential Purine Antagonists. I. Synthesis of Some 4,6-Substituted Pyrazolo [3,4-d] pyrimidines/ J. Amer. Chem. Soc. – 1956. – Vol 78(4). – P. 784-790.
110. Larsen, S. D. Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid: Discovery of a Novel Aminoguanidinoacetic Acid Antidiabetic Agent/ Larsen, S. D., Connell, M. A., Cudahy, M. M., Evans, B. R., May, P. D., Meglasson, M. D., O'Sullivan, T. J., Schostarez, H. J., Sih, J. C., Stevens, F. C., Tanis, S. P., Tegley, C. M., Tucker, J.

- A., Vaillancourt, V. A., Vidmar, T. J., Watt, W., Yu, J. H./ *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol 44(8). – P. 1217-1230.
111. Jiang, M. X. Chemoenzymatic Asymmetric Total Synthesis of Phosphodiesterase Inhibitors: Preparation of a Polycyclic Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine from an Acylnitroso Diels–Alder Cycloadduct-Derived Aminocyclopentenol/ Jiang, M. X., Warshakoon, N. C., Miller, M. J./ *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol 70(7). – P. 2824-2827.
112. Бентя А. В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил(алкинил)тиопиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-онов/ А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, В.И. Станинец/ *Украинский Химический Журнал.* – 2008. – Т. 74. – № 12. – С. 94-98.
113. Vas'kevich A. I. Cyclofunctionalization of 6-Alkenylsulfanylpirazolo[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-ones with Arenesulfenyl Chlorides/ A. I. Vas'kevich, A. V. Bentya, V. I. Staninets/ *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2009. – Vol. 45(12). – P. 1847–1852.
114. Bentya A. Electrophilic Heterocyclization of 6-Alken(yn)ylsulfanylpirazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones/ A. Bentya, R.Vas'kevich/ *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2008. – V. 44(9). – P. 1362–1368.
115. Russo, F. Synthesis and pharmacological activity of 2-alkylthio substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-4-one and 5H-pyrimido [5,4-b]indol-4-one/ Russo, F., Santagati, A., Venturini, R., Spampinato, S./ *Pharmazie.* – 1990. – Vol 45(7). – P. 493-495.
116. Russo, F. Studies on annelated thiazolopyrimidines IV. Synthesis and pharmacological properties of thiazolothienopyrimidine derivatives Etude de thiazolopyrimidines condensés IV. Synthèse et propriétés pharmacologiques du thiazolothiénypyrimidines/ Russo, F., Santagati, A., Santagati, M., Caruso, A., Leone, M.G., Felice, A., Amico-Roxas, M./ *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol 24(1). – P. 91-95.

117. Ibrahim, Y. A. Thienopyrimidines: Synthesis, reactions, and biological activity/ Ibrahim, Y. A., Elway, A. H. M., Kadry, A. M./ *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1996. – Vol 65. – P. 235-281.
118. Литвинов, В. П. Тиенопиримидины: получение, свойства и биологическая активность/ Известия РАН. Серия: Химия. – 2004. – Т 53(3). – С. 463-490.
119. Smolanka I. V. Halogenation of some substituted 3-allyl-2-mercapto-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidines / I. V. Smolanka, A. A. Dobosh, S. M. Khripak // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1973. – Vol. 9. – P. 1169-1170.
120. Васькевич Р.І. Взаємодія 2-алілтіо-5,6-заміщених тієно [2,3-d] піримідин-4(3Н)-ону з тетрагалогенідами селену / Р.І. Васькевич, СМ. Хрипак, В.І. Станинець, Ю.Л. Зборовський/ Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія). – 2000. – Вип. 5. – С. 86-90.
121. Хрипак С. М. Циклизация 2-аллилтиотиено[2,3-d]пиримидинов тетрагалогенидами селена и теллура/ Хрипак С.М., Якубец В.И., Лендел В.Г., Васькевич Р.И. [и др.]/ *Украинский Химический Журнал.* – 1998. – Т.64. – №1. – С. 128-132.
122. Русин І. Ф. Взаємодія металільних тіоетерів тієно[2,3-d]піримідину з тетрагалогенідами селену / І. Ф. Русин, М. В. Сливка, І. І. Моркляник, В. Й. Нодь, В. Г. Лендел/ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2009. – Вип. 22. – С. 177-182.
123. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселенійтригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо) тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами/ Дис. канд.хім.наук: спец. 02.00.03 "Органічна хімія"/ Кривов'яз А.О. – Київ, ІОХ НАН України, 2005. – С. 98-102.
124. Лендел В.Г. Реакції похідних 2-алілоксотієно[2,3-d]піримідин-4-онів з фенілселентрибромідом / Лендел В.Г., Кривов'яз А.О., Зборовський Ю.Л., Станинець В.І./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2001. – В. 6. – С. 171- 173.

125. Лендел В.Г. Гетероциклизация 2-аллилтиотиено[2,3-d]пиримидин-4-онов под действием фенилселентригалогенидов/ В. Г. Лендел, А. А. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец/ Украинский Химический Журнал. – 2002. – Т. 68. – № 3-4. – С. 111-114.
126. Лендел В. Г. Взаимодействие производных 2-пропаргилтиотиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с фенилселентригалогенидами/ В. Г. Лендел, А. А. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец/ Украинский Химический Журнал. – 2002. – Т. 68. – № 9. – С. 43-46.
127. Slivka M. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2- e] pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2- a]thieno[3,2- e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3- d] pyrimidin-4-ones/ M. Slivka , A. Krivovjaz , M. Slivka, V. Lendel/ Heterocyclic Communications. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 189–193.
128. Vas'kevich A. I. Reactions of 2-(2-Propynylsulfanyl)- 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one with Arylsulfonyl Chlorides/ A. I. Vas'kevich, R. I. Vas'kevich, V. I. Staninets, S. A. But, and A. N. Chernega/ Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43(10). – P. 1526–1531.
129. D. T. W. Chu. Synthesis and biological activity of benzothiazolo[3,2-a]quinolone antibacterial agents/ D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. G. Pernet/ J. Med. Chem.- 1986. – Vol 29 (8). – P. 1531–1534.
130. D. T. W. Chu. Synthesis and structure-activity relationship of 1-aryl-6,8-difluoroquinolone antibacterial agents/ D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, R. E. Maleczka Jr., C. W. Nordeen, A. G. Pernet/ J. Med. Chem. – 1987. – Vol 30(3). – P. 504–509.
131. D. T. W. Chu. Synthesis and structure-activity relationships of novel arylfluoroquinolone antibacterial agents/ D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, E. Pihuleac, C. W. Nordeen, R. E. Maleczka Jr., A. G. Pernet/ J. Med. Chem. – 1985. – Vol 28 (11). – P. 1558–1564.

132. C. S. Cooper. The synthesis and antibacterial activities of quinolones containing five- and six-membered heterocyclic substituents at the 7-position/ C. S. Cooper, P. L. Klock, D. T. W. Chu, P. B. Fernandes/ J. Med. Chem. – 1990. – Vol 33 (4). – P. 1246–1252.
133. L. A. Mitscher. Chiral DNA gyrase inhibitors. 1. Synthesis and antimicrobial activity of the enantiomers of 6-fluoro-7-(1-piperazinyl)-1-(2-trans-phenylcyclopropyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid/ L. A. Mitscher, P. N. Sharma, D. T. W. Chu, L. L. Shen, A. G. Pernet/ J. Med. Chem. - 1986. – Vol 29 (10). – P. 2044–2047.
134. C. S. Cooper. Preparation and in vitro and in vivo evaluation of quinolones with selective activity against Gram-positive organisms/ C. S. Cooper, P. L. Klock, D. T. W. Chu, D. J. Hardy, R. N. Swanson, J. J. Plattner/ J. Med. Chem. – 1992. – Vol 35 (8). – P. 1392–1398.
135. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 179. Synthesis, Structure, and Anti-inflammatory Activity of 4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-ylacetic Acid and its Derivatives/ I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. – Vol 46 (8). – P. 947–956.
136. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolinones. Part 15. Synthesis of N-Pyrid-2-yl 1-R-2oxo- 4-hydroxyquinolinecarboxamides as New Possible Non-Steroidal Antiinflammatory Agents. — Thermolysis of equimolar amounts of the corresponding esters (I) with 2-aminopyridine gives the title amides (III) (11 examples) in high yield/ Ukrainets, I. V., Taran, S. G.; Evtifeeva, O. A.; Turov, A. V. / Khim. Geterotsikl. Soedin.. - 1993. – 8. – P. 1101-1104;
137. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 46. Esters of 1H-2-Oxo-4-hydroxy-3quinolineacetic Acid. — Different methods for the preparation of the title compounds such as (III) depending on the nature of used alcohol and testing of their anti-inflammatory activity are described/ Ukrainets, I. V. Kamenetskaya,

O. L. Taran, S. G. Petukhova, I. Yu. Voronina, L. N./ Chem. Heterocycl. Compd. - 2001. – Vol 37(1). – P. 100-102.

138. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 40. Synthesis and biological properties of anilides of 1H-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acid/ I. V. Ukrainets, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, E. A. Taran, N. A. Jaradat, I. Yu. Petukhova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2000. – Vol 36 (2). – P. 166–169.

139. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 171*. Synthesis, isomerism, and antitubercular activity of 1-r-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro- quinoline-3-carboxylic acid alkylidenhydrazides/ I. V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, A. V. Turov, O. S. Golovchenko/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45(11). – P. 1335–1342.

140. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 168*. Synthesis, chemical and antitubercular properties of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline- 3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamides/ I.V. Ukrainets, L. A. Grinevich, A. A. Tkach, O. V. Bevz, S. V. Slobodzian/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45(9). – P. 1324–1337.

141. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 148*. Synthesis and anti- tubercular activity of 1-hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro- 3h,5h-pyrido[3,2,1-ij]quinoline- 2-carboxylic acid n-r-amides/ I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, L. A. Grinevich/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44(8). – P. 956-966.

142. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 166*. Synthesis, isomerism, and antitubercular activity of 3-arylaminomethylene- quinoline-2,4-(1h,3h)-diones/ I.V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45(7) – P. 802-808.

143. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 165*. 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro- quinoline-3-carbaldehydes and their thiosemicarbazones. synthesis, structure, and biological properties/ I.V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, O.

V. Gorokhova, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45(6). – P. 705-714.

144. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 152*. 3-Acetyl- 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline and its biologically active derivatives/ I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, Liu Yang Yang/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45(2). – P. 169-175.

145 I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 191.* Synthesis, tautomerism and biological activity of benzimidazol-2-ylamides of 1-r-4-hydroxy- 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids/ I. V. Ukrainets, L. A. Grinevich, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova, V. N. Kravchenko, G. Sim/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – Vol. 46(11). – P. 1364–1370.

146. I. V. Ukrainets. 2-Car-bethoxymethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one 6. Synthesis of some new 3-acylamino-4-oxaquinazolin-2-yl-acetic acid benzylamides as possible anticonvulsants/ I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, S. G. Taran, P. A. Bezuglyi, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1994. – Vol 30 (2). – P. 208–212.

148. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 201*. Synthesis, structure, and diuretic activity of hydroxy- and alkoxy- anilides of 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro- 1h-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acid/ I.V. Ukrainets, N. Yu. Golik, A. L. Shemchuk, V. N. Kravchenko/ Chemistry of Heterocyclic Compounds,. – 2011. – Vol. 47(9). – P. 1122-1127.

149. Taran, S. G. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 47. Synthesis and Diuretic Activity of (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-dioxide-3-yl)methylamides of 1R4-Hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic Acids. — A series of title amides (VI) (9 examples) is prepared and their effects on kidney urinary output are studied. It is found that the introduction of a methylaminocarbonyl bridge between the quinoline and benzothiadiazine rings in compounds (VI) leads to a decrease in the diuretic activity/ Taran, S. G. Ukrainets, I. V. Likhanova, N. V. Gorokhova, O. V. Bezugly, P. A./ Chem. Heterocycl. Compd. – 2001. – 37. – P. 237-240;

150. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 144*. Alkyl-, arylalkyl-, and arylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4h-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acid and their diuretic properties/ I.V. Ukrainets, I. A. Tugaibei, N. L. Berezhnyakova, V. N. Kravchenko, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44(5). – P. 565-575.
151. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 150*. Efficient synthesis, structure, and biological activities of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkyl amides/ I.V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, V. A. Parshikov, and O. V. Gorokhova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44(12). – P. 1493-1499.
152. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 194*. 1-Hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro-3h,5h-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid alkylamides. Synthesis, structure, and biological properties/ I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, K. V. Andreeva, O. V. Gorokhova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 46(12). – P. 1459-1466.
153. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 197*. The search for novel diuretics amongst halo-substituted 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-1,2-dihydro-4h-pyrrolo-[3,2,1ij]quinoline-5-carboxylic acid anilides/ I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, A. L. Shemchuk, O. I. Naboka, Yu. V. Voronina, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 47(7). – P. 826-832.
154. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 233*. Synthesis and diuretic activity of 9-bromo-7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1h,5h-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-6-carboxylic acid anilides/ I.V. Ukrainets, N. Yu. Golik, I. N. Chernenok/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. – Vol. 49(9). – P. 1323-1330.
155. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 139*. Synthesis, structure, and antiviral activity of n-r-amides of 2-hydroxy-4-oxo-4h-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acids/ I.V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, I. A. Turaibei/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44(1). – P. 50-63.

156. I. V. Ukrainets. Synthesis and antihypoxic activity of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid n-r-amide hydrochlorides/ I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko/ Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. - Vol. 48(9). – P. 595-599.
157. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 32. Synthesis and Antithyroid Activity of Thio Analogues of 1H-2-Oxo-3-(benzimidazolyl-2)4-hydroxyquinoline. — A variety of thio analogues of the title hydroxyquinolone (I) is synthesized and evaluated for their antithyroid activity. Only the dithioanalogue (III) shows promising antithyroidal activity/ Ukrainets, I. V. Taran, S. G. Gorokhova, O. V. Marusenko, N. A. Turov, A. V./ Khim. Geterotsikl. Soedin. – 1997. – 5. – P. 692-696.
158. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 22. Synthesis and Biological Properties of 1-Alkyl(aryl)-2-oxo-3-carboethoxy-4-hydroxy-quinolines and Their Derivatives. — Starting from the ethyl anthranilates (I) and ethyl malonyl chloride (II) the potassium salts (III) of the title compounds (IV) are prepared. Hydrolysis of (IV) yields the acids (V). Some of the compounds show slight to moderate analgetic, anticoagulating or antiinflammatory effects/ Ukrainets, I. V. Gorokhova, O. V. Taran, S. G. Bezuglyi, P. A. Turov, A. V. Marusenko, N. A. Evtifeeva, O.A./ Khim. Geterotsikl. Soedin. – 1994. –7. – P. 958-966.
159. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 195*. Synthesis of novel, potential analgesics based on 4-(hetaryl-methyl)amino-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acids/ I.V. Ukrainets, E. V. Mospanova, L. V. Savchenkova, S. I. Yankovich/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 47(1). – P. 67-73.
160. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 176*. 4-R-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids. synthesis, physicochemical and biological properties/ I. V. Ukrainets, A. A. Davidenko, E. V. Mospanova, L. V. Sidorenko, E. N. Svechnikova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. – Vol. 46(5). – P. 559-568.

161. I.V. Ukrainets. Using bioisosteric replacements to enhance the analgesic properties of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides/ I.V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko/ *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2016. – Vol. 50(6). – P. 365-368.
162. I.V. Ukrainets. Synthesis and biological properties of Enantiomers of 1-Allyl-4-Hydroxy-6,7-Dimethoxy-2-Oxo-1,2Dihydroquinoline-3-Carboxylic Acid (1-Ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)-Amide Hydrochloride/ I.V. Ukrainets, O.V. Gorokhova, N. Amin Jaradat, L.V. Sidorenko/ *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 8-11.
163. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 192.* Relationship of structure and analgesic activity of 4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids and their derivatives/ I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, S. V. Shishkina/ *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2008. – Vol. 46(11). – P. 1371-1379.
164. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 202*. Synthesis, chemical and biological properties of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides/ I.V. Ukrainets, O.V. Bevz, E.V. Mospanova, L.V. Savchenkova, S. I. Yankovich/ *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – Vol. 48(2). – P. 320-326.
165. I.V. Ukrainets. Transformation of 3-(3-Arylalkylcarbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanenitriles into Amides and Acids / I.V. Ukrainets, O.V. Gorokhova, K. V. Andreeva/ *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 49(6). – P. 867–871.
166. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 221.* Synthesis, structure, and biological activity of 3-(3-(alkylcarbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanoic acids/ I. V. Ukrainets, K. V. Andreeva, O. V. Gorokhova, V. N. Kravchenko/ *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – Vol. 48(12). – P. 1809-1816.

167. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 178*. Irreversible chemical modification of chinoxicaïne at the position 4 of the quinolone ring/ I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, V. V. Kravtsova, V. I. Mamchur, E. Yu. Kovalenko/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. – Vol. 46(7). – P. 850-855.
168. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 174.* Hydrochlorides of [(alkylamino)alkyl]amides of 1-allyl- 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydro- quinoline-3-carboxylic acid – a new class of opioid receptor antagonists/ I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, A. A. Davidenko, A. K. Yarosh/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46(4). – P. 445-451.
169. D. G. Kim. Synthesis and halocyclization of 2-alkenylthioquinolines. Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44(11). – P. 1355-1358.
170. D. G. Kim. Synthesis and Iodination of 2-(Alkenylsulfanyl)quinolines/ D. G. Kim, E. A. Vershinina, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess/ Russian journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51(9). – P. 1313-1317.
171. E. V. Bartashevich. Complex structure tri- and polyiodides of iodocyclization products of 2-allylthioquinoline / E. V. Bartashevich, I. D. Yushina, E. A. Vershinina, P. A. Slepukhin, D. G. Kim/ Journal of Structural Chemistry. – 2014. – Vol. 55(1). – P. 112-119,.
172. E. V. Bartashevich. Energy properties and structure of 2- and 8-allylthioquinoline complexes with iodine/ E. V. Bartashevich, E. A. Shmanina, I. D. Yushina, D. G. Kim, V. G. Tsirelson/ Journal of Structural Chemistry. – 2014. – Vol. 55(1). – P. 154-160,.
173. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (review)/ D. G. Kim and E. A. Vershinina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. –Vol. 50(7). – P. 911-931.
174. E. A. Vershinina. Tandem reactions in the iodination of 2-(2-bromoallyl)thioquinoline/ E. A. Vershinina, D. G. Kim, P. A. Slepukhin/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – Vol. 46(11). – P. 1415-1417.

175. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives / D. G. Kim, E. A. Vershinina/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2014. - Vol. 50(7). – P. 911-93.3
176. D. G. Kim. Reaction of 2-allyloxy(thio)-4-methylquinolines with halogens / D. G. Kim, A. V. Sashin, V. A. Kozlovskaya, I. N. Andreeva / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1996. - Vol. 32(9). – P. 1075-1077.
177. D. G. Kim,. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives/ Dmitry G. Kim, Evgeniya A. Vershinina, Irina G. Ovchinnikova, Pavel A. Slepukhin, Marina A. Ezhikova, Mikhail I. Kodess/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018 . - 54(10). – P. 977–980.
178. D. G. Kim. Synthesis of the thiazolo[3,2-a]quinolinium system / D. G. Kim, E. A. Vershinina/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46(6). – P. 773-774
179. Kim, D. G. Reaction of N-Vinyl Substituted 2-Hydroxypyridine and 2-Hydroxyquinoline with Halogens/ Kim, D. G.; Brisyuk, N. P./ Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. 1991. - 34 (11). - P. 104-106.
180. D. G. Kim. Halocyclization of 1-Allyl-6(7)-methylquinolin-2(1H)-ones/ D. G. Kim, E. A. Vershinina, V. V. Sharutin/ Russian Journal of Organic Chemistry. - 2018. - Vol. 54(4). - P. 601–605.
181. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolinones 128.* Bromination of n-allyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines and pyridines unsubstituted in position 3/ I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, A. V. Turov, S. V. Slobodzian/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43(9). – P. 1159-1166.
182. Dmitry G. Kim. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives/ Dmitry G. Kim, Evgeniya A. Vershinina, Irina G. Ovchinnikova, Pavel A. Slepukhin, Marina A. Ezhikova, Mikhail I. Kodess/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. - 54(10). – P. 977–980.

183. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. - Vol. 50(7). - P. 911-931.
184. E. A. Vershinina. Synthesis of oxazolo[3,2-a]quinolinium triiodide from 4-methyl-1-(3-methylbut-2-enyl)quinolin-2(1h)-one/ E. A. Vershinina, D. G. Kim, P. A. Slepukhin/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. - Vol. 47(12). – P. 1596-1597.
185. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 129*. Synthesis and structure of 2-bromomethyl-4-carboxy-5-methyl-1,2-dihydrooxazolo-[3,2-a]quinolinium bromide/ I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, V. A. Parshikov, and A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43(10). – P. 1269-1274.
186. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 124*. Synthesis and structure of ethyl 2-bromomethyl-5-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylate/ I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, S. V. Shishkina/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43(8). - P. 1001-1007.
187. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 118*. Synthesis, structure, and chemical properties of 2-bromomethyl-5-oxo-1,2-dihydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylic acid and its ethyl ester/ I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, O. V. Gorokhova, S. V. Shishkina, and A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43(50). - P. 617-628.
188. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 169*. Synthesis and bromination of 1-allyl-3-(arylamino- methylene)quinoline-2,4-(1h,3h)-diones/ I. V. Ukrainets, Liu Yangyang, N. L. Berezhnyakova, and A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45(10). - P. 1235-1240.
190. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 180*. Synthesis, chemical reactions, and analgesic activity of 1-allyl-4-hydroxy- 6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides/ I. V. Ukrainets, E. V.

Mospanova, A. A. Davidenko, S. V. Shishkina/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46(9). - P. 1084-1095.

191. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 204.* Synthesis, bromination, and analgetic properties of 1-allyl-4-hydroxy- 6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid arylalkylamides/ I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. A. Jaradat, O. V. Bevz, A. V. Turov/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. - Vol. 48(9). – P. 1347-1356.

192. D. G.; Khim. Halocyclization of 8-Allylthioquinoline. Khim. Geterotsikl. Soedin. -1997. – 8. – P. 1133-1135.

193. P. A. Slepukhin. A single crystal x-ray study of the products of halogen mercury cyclization of 8-allylthioquinoline/ P. A. Slepukhin, V. I. Batalov, D. G. Kim, V. N. Charushin/ Journal of Structural Chemistry. – 2012. - Vol. 53(1). - P. 145-150.

194. V. I. Batalov. Heterocyclization of 8-(2-methyl-prop-2-enylsulfanyl)quinoline using electrophilic reagents/ V. I. Batalov, D. G. Kim, P. A. Slepukhin/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. - Vol. 49(7). – P. 1092-1096.

195. D. G. Kim. Synthesis and properties of the s-, o-, and n-allyl derivatives of aromatic azines (review)/ D. G. Kim, L. V. Gavrilova/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. - Vol. 33(12). - P. 1382-1392.

196. D. V. Vorob'ev. Synthesis and heterocyclization of allyl derivatives of 8-aminoquinoline/ D. V. Vorob'ev, Yu. V. Tikhonova, D. G. Kim, A. V. Belik/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. - Vol 33(6). - P. 680-683.

197. Дяченко И.В. Конденсированные пиримидиновые системы. XIII. Синтез и некоторые превращения 1,3-тиазоло(тиазино)аннелированных пиридо[3,4-d]пи-римидинов/ И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, М.В.Вовк/ Журн.орг. химии.–2014. –Т.50. –№2. –С.270–277.

198. ДяченкоИ.В. Конденсированные пиримидиновые системы. XIV. Взаимодействие 2-алкенил(алкинил)сульфанилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-онов с арилсульфенилхлоридами/ И.В.Дяченко, А.И.Васькевич,

Р.И.Васькевич, М.В.Вовк/ Журн. орган. химии.–2014. –Т.50. –№6. –С.874–879.

199. Дяченко И.В. Конденсированные пиримидиновые системы. XVI. Электро-фильная внутримолекулярная циклизация 2-(алкенилсульфанил)птеридин-4(3Н)-онов/ И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, А.И.Васькевич, С.В.Шишкина, М.В.Вовк/ Журн. орган. химии.–2016. –Т.52. –№ 5. –С.755–762.

200. Васькевич Р.И. Конденсированные пиримидиновые системы. XV. Электро-фильная внутримолекулярная циклизация на основе 2-аллил(пропаргил-, цин-намил)аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-онов/ Р.И.Васькевич, И.В.Дяченко, Э.Б.Русанов, М.В.Вовк/ Журн. орган. химии.–2015. –Т. 51. –№4. –С.573–582.

201. A.A.Ivashchenko. Annelated azaheterocyclic amides containing a pyrimidine fragment and method for the production and use thereof./ A.A.Ivashchenko, A.V.Ivashchenko, S.Y.Tkachenko/ WO/2009/010925

202. Г.П. Кузнецов. Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекции препаратом «Селена»/ Г.П. Кузнецов, П.Л. Лебедев/ Эксперим. и клинич. фармакология. - 2005. - Т.58, №5. – С. 26-28.

203. В.А.Тутельян. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе/ В.А.Тутельян, В.А.Княжев, Н.А.Голубкина, Н.Е.Кушлинский, С.А.Хотимченко, Я.А.Соколов/. – Москва.: Издательство РАМН.- 2002.-224 ст.

204. Danel, K. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-ones/ Danel, K.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. / J. Med. Chem. – 1998. – 41. - P. 191.

205. Młochowski J. Developments in the chemistry of selenaheterocyclic compounds of practical importance in synthesis and medicinal biology/

Młochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaczek P., Wojtowicz H./ ARKIVOC. – 2007. – V. 6. – P. 14-46.

206. Русецкая Н.Ю. Анти- бактериальное действие фторсодержащего селеноорганического препарата на клинические штаммы *Staphylococcus aureus*/ Русецкая Н.Ю., Димидов Д.П., Саратцев А.В., Горошинская И.А., Бородулин В.Б./ Биологические науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – С. 1432-1435.

207. Abdel-Hafez Sh.H. Synthesis of Novel Selenium Containing Sulfa Drugs and Their Antibacterial Activities/ Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2010. – V. 36, № 3. – P. 370-376.

208. Pesarico A.P. 2,2-Dithienyl diselenide pro-oxidant activity accounts for antibacterial and antifungal activities/ Pesarico A.P., Sartori G., dos Santos C.F.A., Neto J.S.S., Bortolotto V., Santos R.C.V., Nogueira C.W., Prigol M./ Microbiological Research. – 2013. – V. 168. – P. 563-568.

209. Libero F.M. Synthesis of novel selenium and tellurium-containing tetrazoles: a class of chalcogen compounds with antifungal activity/ Libero F.M., Xavier M.C.D., Victoria F.N., Nascente P.S., Savegnago L., Perin G., Alves D./ Tetrahedron Letters. – 2012. – V. 53. – P. 3091-3094.

210. Guziec Jr.F.S. Six-membered Rings with Two or More Heteroatoms with at least One Selenium or Tellurium/ Guziec Jr.F.S., Guziec L.J./ Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. – 2008. – P. 791-834.

211. L. V. Klyba. Mass spectra of 3,6dihalo4,4dimethyl1,4selenasilafulvenes and 2,4dihalo2dihalomethyl3,3dimethyl1selenasilacyclopent4enes/ L. V. Klyba, S. V. Amosova, O. V. Belozerova, V. A. Potapov, E. R. Zhanchipova, O. G. Yarosh, M. G. Voronkov/ Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2011. - Vol. 54(3). - P. 650—653.

212. Svetlana V. Amosova. Mechanism of the cyclization of dimethyl diethynyl silane with selenium tetrabromide: Computational and structural studies, and monitoring/ Svetlana V. Amosova, Vladimir A. Shagun, Alexander V. Martynov,

- Natalia A. Makhaeva, Lyudmila I. Larina, Konstantin A. Lysenko, Mikhail G. Voronkov/ *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2007. – 692. – P. 3307–3315
213. S. V. Amosova. Electrophilic Addition of Selenium and Tellurium Halides to Methyl-diethynylsilane/ S. V. Amosova, M. V. Penzik, A. V. Martynov, L. V. Zhilitskaya, M. G. Voronkov/ *Russian Journal of General Chemistry*. – 2009. – Vol. 79(2). – P. 221–227.
214. V. A. Potapov. Reaction of selenium tetrabromide with dimethyl-diethynylsilane/ V. A. Potapov, S. V. Amosova, O. V. Belozerova, A. I. Albanov, O. G. Yarosh, M. G. Voronkov/ *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2003. – Vol. 39(4). – P. 551–552.
215. Svetlana V. Amosova. Unsaturated five-membered selenium–germanium containing heterocycles based on the reactions of selenium di- and tetrahalides with diorganyl diethynyl germanes/ Svetlana V. Amosova, Maxim V. Penzik, Alexander V. Martynov, Nataliya A. Makhaeva, Nina O. Yarosh, Mikhail G. Voronkov/ *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – 693. – P. 3346–3350.
216. Svetlana V. Amosova. 4,4-Diorganyl-1,1,3,6-tetrachloro-1,4-tellura(IV)silafulvenes – New class of tellurium–silicon containing heterocycles/ Svetlana V. Amosova, Alexander V. Martynov, Maxim V. Penzik, Natalia A. Makhaeva, Vladimir A. Potapov, Alexander I. Albanov, Larisa V. Zhilitskaya, Mikhail G. Voronkov/ *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – 693. – P. 3650–3654.
217. S. V. Amosova. Reaction of Divinyl Sulfide with Selenium Tetrachloride/ S. V. Amosova, M. V. Penzik, A. I. Albanov, V. A. Potapov/ *Russian Journal of General Chemistry*. – 2010. – Vol. 80(7). – P. 1387–1388.
218. M. V. Musalova. Synthesis of Fused Compounds on the Basis of Chalcogen Chlorides and 2-Allylphenols/ M. V. Musalova, R. S. Ishigeeva, S. I. Udalova, M. V. Musalova, E. O. Kurkutova, A. G. Khabibulina, A. I. Albanova, V. A. Potapova, S. V. Amosova/ *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 54(7). – P. 1035–1040.

219. Фізер М.М. Взаємодія тетрагалогенідів телуру. й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом. / Фізер М.М., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г./ Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2008. - Випуск 19. - С.20-26.
220. Русин І.Ф. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами/ Русин І.Ф., Сливка М.В., Балог І.М., Маньо Н.П., Лендел В.Г./ Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2013. - № 13-14. – С. 146-148.
221. Фізер М.М. Синтез і біологічна активність нових се-, те-вмісних похідних тіазолотриазолу/ Фізер М.М., Балаж К., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г./ Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2013. - № 1 (29). – С. 50-54.
221. Comasseto J. V. Cyclofunctionalization of unsaturated alcohols with aryltellurium trihalides/ J. V. Comasseto, H. M. C. Ferraz, N. Petragani, C. A. Brandt/ Tetrahedron Letters. – 1987. – Vol. 28(46). – P. 5611-5614..
222. Comasseto J. V. Cyclization of Olefinic Benzyl Ethers with Aryltellurium Trichlorides/ J. V. Comasseto, M. V. A. Grazini/ Synthetic Communications. – 1992. – Vol. 22(6). – P. 949-954.
- 223 . Comasseto J. V. Cyclofunctionalization with Aryltellurium Trichlorides/ J. V. Comasseto, N. Petragani/ Synthetic Communications. – 1983. – Vol. 13(11). – P. 889-899.
224. Ferraz M. H. C. Telurociclofuncionalizaçao de compostos 2-alquenil 1,3-Dicarbonilicos/ M. H. C. Ferraz, J. V. Comasseto, E. B. Borba/ Quim. Nova. – 1992. – Vol. 15(4). – P. 298-301
225. Ferraz, H. M. C. Synthesis of Cyclic Enol Ethers from Alkenyl- β -dicarbonyl Compounds/ Ferraz, H. M. C., Sano, V. K., Nunes, M. R. S., Bianco, G. G./ J. Org. Chem. – 2002. – Vol 67(12). – P. 4122.
226. Ferraz M. H. C. Cyclofunctionalization of Alkenyl Substituted β -Keto Esters / M. H. C. Ferraz, M. K. Sano, A. C. Scalfo // Synlett. – 1999. – Vol. 5. – P. 567-568.

227. Stefani H. A. Seleno and Telluro Cyclofunctionalization of α,γ -Diallyl- β -ketoesters: Polysubstituted Furan Derivatives / H. A. Stefani, N. Petragani, C. A. Brandt, D. G. Rando, C. J. Valduga // *Synthetic Communications*. – 1999. – Vol. 29 No. 20. – P. 3517-3571.
228. Ismail Z. H. Synthesis of Some New Biologically Active Sulfur Compounds Containing Pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidine Moiety/ Z. H. Ismail, S. M. Abdel-Gawad, A. Abdel-Aziem, M. M. Ghorab/ *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 2003. – vol. 178. – №. 8. – P. 1795-1806.
229. Abd El Razik H. A. Synthesis and biological evaluation of some novel fused pyrazolopyrimidines as potential anticancer and antimicrobial agents/ H. A. Abd El Razik, A. E. Abdel Wahab/ *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)*. – 2011. – vol. 344. – №. 3. – P. 184-196.
230. Ali A. A. Novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-based inhibitors of *Staphylococcus aureus* DNA polymerase III: design, synthesis, and biological evaluation/ A. A. Ali, G. E. Taylor, K. H. Ellsworth, et al./ *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – vol. 46. – №. 10. – P. 1824-1830.
231. Abdel-Gawad, S. M. Design, synthesis, and antimicrobial activity of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines/ S. M. Abdel-Gawad, M. M. Ghorab, A. M. Sh. El-Sharief, et al./ *Heteroatom Chemistry*. – 2003. – vol. 14. – №. 6. – P. 530-534.
232. Ghorab M. M. Antimicrobial activity of amino acid, imidazole, and sulfonamide derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine/ M. M. Ghorab, Z. H. Ismail, S. M. Abdel-Gawad, A. A. Aziem/ *Heteroatom Chemistry*. – 2004. – vol. 15. – №. 1. – P. 57-62.
233. Holla B. S. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents/ B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan, et al./ *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – vol. 14. – №. 6. – P. 2040-2047.
234. Pat. WO2011/18495 A1 English, IPC⁷ C 07 D 487/04, A 61 K 31/522, A 61 P 25/28. Immunomodulatory compounds that target and inhibit the Py+3 binding site of tyrosine kinase P56 LCK Sh2 domain/ Heine N., Boehringer ingelheim

international GMBH. № PCT /EP2010/061735; filing date 12.08.2010; publ. date 17.02.2011.

235. Salim M. T. A. Highly potent and selective inhibition of bovine viral diarrhea virus replication by γ -carboline derivatives/ M. T. A. Salim, Y. Goto, T. Hamasaki, et al./ Antiviral Research. – 2010. – vol. 88. – №. 3. – P. 263-268.

236. Ghorab M. M. Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity/ M. M. Ghorab, S. I. Alqasoumi, F. A. Ragab, et al./ European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – vol. 45. – №. 1. – P. 171-178.

237. Ghorab M.M. Synthesis, anticancer and radioprotective activities of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidines containing amino acid moieties/ M. M. Ghorab, H. I. Heiba, S. Aboulmagd, et al./ Arzneimittel Forschung. – 2009. – vol. 59. – №. 2. – P. 96-103.

238. Bontems R. J. Guanosine analogues. Synthesis of nucleosides of certain 3-substituted 6-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones as potential immunotherapeutic agents/ R. J. Bontems, J. D. Anderson, D. F. Smee, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – vol. 33. – №. 8. – P. 2174-2178.

239. Tiwari K. N Synthesis and biological activity of 2'-deoxy-4'-thio-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine nucleosides/ K. N. Tiwari, A. S. Fowler, J. A. Secrist/ Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. – 2005. – vol. 24. – №. 5-7. – P. 911-914.

240. Pat. EP14/54897 A1 English, IPC⁷ C 07 D 201/00. Pyrazolopyrimidine derivative having PDE7 & minus; Inhibitory activity/ Inoue H., Daiichi Suntory Pharma Co. № PCT/JP2002/1380483; filing date 13.12.2002; publ. date 08.09.2004.

241. Bhat G. A. Pyrazolopyrimidine nucleosides. 12. Synthesis and biological activity of certain pyrazolo[3,4-d]pyrimidine nucleosides related to adenosine/ G. A. Bhat, J. G. Montero, R. P. Panzica, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 1981. – vol. 24. – №. 10. – P. 1165-1172.

242. Petrie C. R. Synthesis and Biological Activity of 6-Azacadeguomycin and Certain 3,4,6-Trisubstituted Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Ribonukleosides/ C. R. Petrie, H. B. Cottam, P. A. McKernan, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 1985. – vol. 28. – №. 8. – P. 1010-1016.
243. Fischer H. Investigation of the antitumor activity of new epoxide derivatives. Part II: N-glycidylated oxo-nitrogen heterocycles/ H. Fischer, H. Moeller, M. Budnowski, et al./ Arzneimittel Forschung. – 1984. – vol. 34. – №. 6. – P. 663-668.
244. Пат. UA99986 C2 Україна, МПК⁷ C 07 D 487/04. Похідні 2-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)фенолу і спосіб їх одержання/ Ліпсон В. В. Державна Наукова Установа "Науково-Технологічний Комплекс "Інститут монокристалів" НАНУ,. — № а 2011 10035; заявл. 15.08.2011; опубл. 25.10.2012, Бюл.№ 20
245. Pat. WO2004/92139 A2 English, IPC⁷ C 07 D 231/00. Inhibitors of cyclin-dependent kinases compositions and uses related thereto/ Bockovich N. ; GPC BIOTECH, INC. – № PCT /US2004/010381; filing date 06.04.2004; publ. date 28.10.2004.
246. Pat. US2007/0196395 A1 English, IPC⁷ A 61 K 31/33. Immunomodulatory compounds that target and inhibit the Py+3 binding site of tyrosene kinase P56 LCK Sh2 domain/ Mackerell A., Mackerell A. № PCT /US03/39501; filing date 12.12.2003; publ. date 20.04.2007.
247. Markwalder J. A. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases/ M. R. Arnone, P. A. Benfield, M. Boisclair, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – vol. 47. – №. 24. – P. 5894-5911.
248. Pat. US2009/30003 A1 English, IPC⁷ A 61 K 31/519, C 07 D 487/04, A 61 P 25/28. Amino-heterocyclic compounds/ Verhoest P.R., Pfizer Inc. № PCT/EP12/118,062; filing date 09.05.2008; publ. date 29.02.2009.

249. Pat. US2012/202829 A1 English, IPC⁷ A 61 K 31/519, C 07 D 487/04, A 61 P 21/00. 6-Cycloalkyl – pyrazolopyrimidinones for the treatment of CNS disorders/ Heine N., Boehringer Ingelheim International GmbH. № PCT/EP11/154397.1; filing date 10.08.2011; publ. date 09.08.2012.
250. Pat. WO2004/26876 A1 German, IPC⁷ C 07 D 487/04. Alkyl-substituted pyrazolopyrimidines/ Hendrix M., Bayer healthcare AG. № PCT/EP2003/00897; filing date 13.08.2003; publ. date 01.04.2004.
251. Wang H./ H. Wang, X. Luo, M. Ye, et.al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – vol. 53. – №. 4. – P. 1726-1731.
252. Verhoest P. R. Identification of a Brain Penetrant PDE9A Inhibitor Utilizing Prospective Design and Chemical Enablement as a Rapid Lead Optimization Strategy/ P. R.Verhoest, C. Proulx-Lafrance, M. Corman, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – vol. 52. – №. 24. – P. 7946-7949.
253. Dumaitre B. Synthesis and Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitory Activity of a Series of 6-Phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidones/ B. Dumaitre, N. Dodic./ Journal of Medicinal Chemistry – 1996. – vol. 39. – №. 8. – P. 1635-1644.
254. Bhuiyan, M. M. H. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Heterocycles: Part-V./ M. M. H. Bhuiyan, K. M. M. Rahman, M. K. Hossain, M. A. Rahim./ Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research. – 2005. – vol. 48. – №. 5. – P. 318-321.
255. Giorni P. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activities of 3-methyl-N-phenyl-1H-pyrazol-5-ylcarboxamides/ P. Giorni, T. Poli, C. B. Vicentini, et al./ Farmaco Edizione Scientifica. – 1985. – vol. 40. – №. 9. – P. 1013-1025.
256. Wang H. Synthesis and properties of novel pyrazolopyrimidine derivatives containing sulfur atom/ H. Wang, M. Ding, Z. Liu./ Heteroatom Chemistry. – 2004. – vol. 15. – №. 4. – P. 333-337.
257. Bondock S. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety/ S. Bondock, R. Rabie, A. Hassan, A. A. Fadda/

European Journal of Medicinal Chemistry – 2008. – vol. 43. – №. 10. – P. 2122-2129.

258. B-Rao C. Identification of novel isocytosine derivatives as xanthine oxidase inhibitors from a set of virtual screening hits/ C. B-Rao, S. Khanna, V. Korde, et al/ Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2012. – vol. 20. – №. 9. – P. 2930-2939.

259. Pat. WO2003/101455 A2 English, IPC⁷ A 61 K 31/519. Pharmaceutically active compounds having a tricyclic Pyrazolotriazolopyrimidine ring structure and methods of use/ Baraldi P. G., King pharmaceuticals research and development, INC. № PCT/US03/17313; filing date 30.05.2003; publ. date 11.12.2003.

260. Neustadt B. R. Potent and selective adenosine A_{2A} receptor antagonists: 1,2,4-Triazolo[1,5-c]pyrimidines./ B. R. Neustadt, H. Liu, J. Hao, et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – vol. 19. – №. 3. – P. 967-971.

261. Sams A. G. Discovery of phosphoric acid mono-{2-[(E/Z)-4-(3,3-dimethylbutyrylamino)-3,5-difluoro-benzoylimino]-thiazol-3-ylmethyl} ester (Lu AA47070): a phosphonooxymethylene prodrug of a potent and selective hA(2A) receptor antagonist/ A. G. Sams, B. Bang-Andersen, G. K. Mikkelsen, et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – vol. 54. – №. 3. – P. 751-764.

262. Zhukov A. Biophysical mapping of the adenosine A_{2A} receptor. / A. Zhukov, S. P. Andrews, J. C. Errey, et al./ Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – vol. 54. – №. 13. – P. 4312-4323.

263. Kumar T. S. Molecular probes for the A_{2A} adenosine receptor based on a pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine scaffold./ T. S. Kumar, S. Mishra, F. Deflorian, et al// Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – vol. 21. – №. 9. – P. 2740-2745.

264. Okamura T. Facile synthesis of fused 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives as human adenosine A₃ receptor ligands./ T. Okamura, Y. Kurogi, K.

Hashimoto, et al./ Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – vol. 14. – №. 10. – P. 2443-2446.

265. Harris J. M. Potent and selective adenosine A(2A) receptor antagonists: [1,2,4]-triazolo[4,3-c]pyrimidin-3-ones. / J. M. Harris, B. R. Neustadt, H. Zhang, et al./ Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – vol. 21. – №. 8. – P. 2497-2501.

266. Pat. EP1902716 A1 English, IPC⁷ A 61 K 31/519. Prophylactic and/or therapeutic agent for motor disorder. / Kadowaki T., Kyowa hakko kogyo CO. LTD. № PCT/JP06/757137.2; filing date 07.06.2006; publ. date 26.03.2008.

267. Pat. US2010/249152 A1 English, IPC⁷ A 61 K 31/519; A 61 P 35/04; C 07 D 487/04. Università degli studi di Siena New 4-substituted derivatives of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and uses thereof. / Schenone S., Univ Siena. № PCT/IB2008/053689. filing date 12.09.2008; publ. date 30.09.2010.

268. Manetti F. Identification of a novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine able to inhibit cell proliferation of a human osteogenic sarcoma in vitro and in a xenograft model in mice. / F. Manetti, A. Santucci, G. A. Locatelli, G. Maga, et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – vol. 50. – №. 23. – P. 5579-5588.

269. Carraro F. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines Endowed with Antiproliferative Activity on Ductal Infiltrating Carcinoma Cells./ F. Carraro, A. Pucci, A. Naldini, et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – vol. 47. – №. 7. – P. 1595-1598.

270. Shishoo C. J. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 5-aryl-6-arylamino-1-phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. / C. J. Shishoo, U. S. Pathak, I. S. Rathod, et al. // Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1999. – vol. 38. – №. 6. – P. 684 – 695.

271. Guccione S. Synthesis of 3-Methyl-substituted Pyrazolotriazolopyrimidin-4-one and Pyrazolothiazolopyrimidin-4-one Derivatives. / S. Guccione, L. M.

- Scolaro, F. Russo. / *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1996. – vol. 33. – №. 2. – P. 459-464.
272. Guccione S. Synthesis and NK-2 anatagonist effect of 1,6-diphenyl-pyrazolo [3,4-d]thiazolo[3,2-a]4H-pyrimidin-4-one/ S. Guccione, M. Modica, J. Longmore, et al./ *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1996. – vol. 6. – №. 1. – P. 59-64.
273. Oertel F. Synthesis and reactions of substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines/ F. Oertel, D. Vogel, P. H. Richter./ *Pharmazie*. – 1992. – vol. 47. – P. 251-254.
274. Giri S. Convenient and Facile Synthesis of 1-Aroyl-4-oxo-5-substituted-phenylpyrazole<3,4-d>pyrimidine-6-thiones and their fungicidal activity. / S. Giri, A. K. Shukla. // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1990. – vol. 67. – №. 2. – P. 153-155.
275. Бентя А. В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил(алкинил)сульфанилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-онов / А. В. Бентя, Р. И. Васькевич, А. В. Больбут, и др./ *ЖОрХ*. – 2008. – Т. 44. – Вып. 9. – С. 1377-1383.
276. Свалявин О. В. Синтез та алкілювання N-феніл(аліл)-4-оксопіразоло[3,4-d] піримідин-6-тіону/ Свалявин О.В., Головка Н.І., Онисько М. Ю., Лендел В. Г./ *Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія*. – 2009. – Вип.21. -С. 51-53.
277. Свалявин О.В. Синтез та алкілювання заміщених піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів/ Свалявин О.В., Головка Н.І., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В. Г./ *Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія*. – 2010. – Вип.23. -С. 57-60.
278. Онисько М.Ю. Синтез и галогенирование аллилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Лендел В.Г./ *Химия гетероциклических соединений* – 2007. – № 4. – С. 602-604.
279. Свалявин О.В. Синтез ненасичених тіоетерів піразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин О.В., Немеш О.В., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г. /*Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія*. – 2007. – Вип.18. -С. 134-136.

280. Свалявин О.В. Синтез алкилтиоэфиров пиразоло[3,4-d]пиримидина/ Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – С. 1044-1046.
281. Онисько М.Ю. Синтез и галогенирование пропаргилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2008. – № 7. – С. 1805-1809.
282. Свалявин О.В., Синтез тригалогенидных солей тиазолинийпиразоло[4,3-d]пиримидина и особенности их спектров ЯМР/ Свалявин О.В., Свалявин Н.И., Баля А.Г., Онисько М.Ю., Туров А.В., Лендел В.Г./ Доповіді НАН України. – 2014. – N 1. – С. 136–141
283. Onysko M.Yu. Bromoheterocyclization of 6-allylthiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine/ Onysko M.Yu. , Svalyavin O.V. , Lendel V.G./ V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkov. – 2006. – P.186.
284. Свалявин О. В. Гетероциклізація 6-алілтіопіразоло[3,4-d]-піримідин-4-ону / Свалявин О. В., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г./ IV Українська конференція „Домбровські хімічні читання 2010”. – Львів. – 2010. – С.116.
285. Свалявин О. В. Гетероциклізація 6-металілтіо-4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин О. В., Козак О.М., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г./ Тези доповідей XXII Української конференції з органічної хімії, м. Ужгород, 20-25 вересня. – 2010 р. – С. 268.
286. Онисько М.Ю. Синтез и некоторые химические свойства 8-бромметил-8-метил-4-оксо-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-e][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиний трибромида/ Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г./ Укр.Хім.Журн. – 2013. – Т.79. – № 3. – С. 74-78.
287. Головкин Н.И. Синтез и бромогетероциклизация 6-аллилтиопиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-имина/ Головкин Н.И., Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Балог И.М., Лендел В.Г./ Симпозиум «Синтетическая, теоретическая,

биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 120.

288. Khripak S. M. Thiazolo(oxazolo)thieno[b]pyrimidines. Preparation from 2-allylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidines and hydrolysis/ Khripak S. M., Yakubets V. I., Migalina Yu. V., Koz'min A. S., Zefirov N. S./ Chem. Heterocycl. Compd. – 1989. – Vol 25(3). – P. 347–352

289. Потехин К.А., Малеев А.В., Стручков Д.П. и др./ Докл АН СССР. – 1988. – Т 300(50. – С. 1135-1139

290. Свалявин О.В. Синтез та ацилування піразоло(3,4-d)піримідин-6-ону/ Свалявин О.В., Курта М.К., Товт М.І., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2008. – Вип.19. -С. 27-28.

291. Свалявин Н.І. Синтез алкенілокси(аміно)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Балог І.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – Вип. 31, №1. – С. 58-59.

292. Свалявин Н.І., Особливості синтезу та алкілування піразоло[3,4-d]-піримідиндионів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ XXIII Українська конференція з органічної хімії. – 2013. –Чернівці – С. 159.

293. N.I. Golovko, O.V.Svaljavin, M.Yu.Onysko, V.G.Lendel // The synthesis and bromination of unsaturated derivatives of 1,3-dimethyl-5-phenyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-dione/ The International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – 2012. – P. 97.

294. Головка Н.І. Алкілування піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-дионів/ Головка Н.І., Немеш Н.В., Свалявин О.В., Балог І.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2012. – Вип.27, №1. – С. 81-85.

295. Свалявин Н.І., Синтез та галогенгетероциклізація алілового етеру(аміну) 4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/. Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ П'ятнадцята Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії". – Київ. – С-160

296. Онисько М.Ю. Галогенгетероциклізація 6-алілокси(аміно)піразолопіримідинонів/ Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Свалявин Н.І., Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 73.
297. Онисько М.Ю. Перетворення на основі 4-імніо(оксо)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону(ону)/ Онисько М.Ю., Свалявин О. В., Лендел В.Г./ Тези доповідей XXII Української конференції з органічної хімії, м. Ужгород, 20-25 вересня. – 2010 р. – С. 51.
298. Свалявин О. В. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]-піримідин-7-онів/ Свалявин О.В., Свалявин Н.І., Онисько М.Ю., Туров О.В., Лендел В.Г./ Тези доповідей XIV наукової конференції «Львівські хімічні читання - 2013». – Львів. – С. У9.
299. Свалявин О.В. Особенности электрофильной гетероциклизации 5-аллил-6-тиоксопиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она/ Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Туров А.В., Власенко Ю.Г., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений. — 2013. — № 3. — С. 526—531.
300. Повідайчик М.В. Електрофільна циклізація 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону/ Повідайчик М.В., Кут М.М., Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 39, №1. – С. 66-70.
301. Golovko N.I. The features of electrophilic heterocyclization of 5-allyl-6-thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one/ Svaljavin O.V., Onysko M.Yu., Turov O.V., Vlasenko Yu.G., Lendjel V.G./ The International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – November 12th – 16th, 2012. – P.157.
302. Повідайчик, М.В. Галогенування та телурогалогенування 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону/ Повідайчик М.В., Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ. – 2018. – С. 90.

303. Свалявин Н.І. Галогенгетероциклізація похідних 6-пропаргілтіо-4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Балог І.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2013. – Вип.29, №1. – С. 61-63.
304. Онисько М.Ю. Гетероциклізація 6-пропаргілтіопіразоло[3,4-d]-піримідину/ Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Лендел В.Г./ Тези доповідей XXI Української конференції з органічної хімії, м. Чернігів, 10-14 вересня. –2007 р. – С. 251.
305. Свалявин О. В. Одержання та гетероциклізація 6-пропаргіл(аліл)тіопіразоло[3,4-d]-піримідинів / Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Тези доповідей Першої всеукраїнської конференції студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» м. Дніпропетровськ.– 2008. – С.124.
306. Onysko M. Reaction of chloroquinolinocarbaldehydes with 2-thio(oxo)thienopyrimidines derivatives./ Onysko M., Lialko O.V., Lendel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” – Kharkiv. – 2003. – P.128
307. Онисько М.Ю. Галогенгетероциклізація 2-аллил (пропаргил) оксихинолин-3-карбальдегидов/ Онисько М. Ю., Лендел В. Г. // Химия гетероциклических соединений. - 2007. - № 8. - С. 1204-1207.
308. М. Ю. Онисько. Галогенгетероциклізація 2- металил(пропаргил)-тиохинолин-3-карбальдегидов./ М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – Р. 1072-1075.
309. Філак І.О. Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду/ Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – Вип. 32, №2. – С. 53-54.
310. Onysko M. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde / Onysko M., Filak I.,

Lendel V./ Heterocyclic Communications. – 2016. – 22(5). – P. 295–299.

311. Onysko M. Halogenoheterocyclization of terminally substituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes / Onysko M., Filak I., Lendel V./ Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312.

312. Філак І.О. Синтез та алкілювання 3-формілхінолін-2-селенона / Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 68-71.

313. Филак И.О. Синтез и галогенгетероциклизация 2 алкенилселенохинолин-3-карбальдегида/ Филак И.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 121.

314. Онисько М.Ю. Гетероциклізація 2-пропаргіл(металіл)тіохінолін-3-карбальдегіда./Онисько М.Ю., Філак І.О., Квич М.В., Лендел В.Г./ XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Чернігів, 10-14 вересня. – 2007. – С. 252.

315. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алілтіохінолін-3-карбальдегіду / Філак І.О., Онисько М.Ю., Туров О.В., Лендел В.Г./ XXII Українська конференція з органічної хімії, м. Львів, 20-25 вересня 2010 р. – Ужгород. – С. 265.

316. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду/ Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-27 травня 2015 р. – Львів. – С. У49.

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

318. Філак І.О. Електрофільна гетероциклізація 2 алкеніл (алкініл)тіо(селено)хінолінкарбальдегіду/ Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел

В.Г. / XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Збірник наукових праць. 2-5 червня, 2019. – Львів. – С. У33.

319. Санісло С.Т. Йодогетероциклізація 2-алілселенохінолін-3-карбальдегіду / Санісло С.Т., Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2012. – Вип.28, №2. – С. 76-77.

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

321. D. G. Kim. Synthesis and Iodination of 2-(Alkenylsulfanyl)quinolines/ D. G. Kim , E. A. Vershinina , M. A. Ezhikova , and M. I. Kodess/ Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51, No. 9. - P. 1313–1317

322. E. A. Vershinina. Synthesis of oxazolo[3,2-a]quinolinium triiodide from 4-methyl-1-(3-methylbut2-enyl)quinolin-2(1H)-one /E. A. Vershinina , D. G. Kim, P. A. Slepukhin/ Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. – Vol. 47, No. 12. – P. 1596-1597

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

324. М. М. Kut, М. Aryltellurium trihalides in the synthesis of heterocyclic compounds / М. М. Kut, М. Yu. Onysko / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2020. – Vol. 56(5). – P. 503-505.

325. Хрипак С. М. Гетероциклізація похідних тієно<2,3-d>-піримідину. / С. М. Хрипак, М. М. Дюрник, А. А. Добош та ін. // Тези доповідей. – ЛДУ. – 1994. – С. 42.

326. Хрипак С. М. Циклизация 2-аллилтиотиено<2,3-d>-пиримидинов тетрагалогенидами селена и теллура. / С. М. Хрипак, В. И. Якубец, В. Г. Лендел, и др. / УХЖ. – 1988. – №. 12. – С. 128-131.

327. Хрипак С.М. Взаємодія телуровмісних тієнопіримідинів з О-нуклеофілами. / С. М. Хрипак, І. Ф. Русин, М. В. Сливка, В. Г. Лендел. // Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2005» присвячена пам'яті професора А.В. Домбровського: Тези доп. – Чернівці, ЧНУ: Рута, – 2005. – С. 121.
328. Хрипак С. М. Взаємодія телуровмісних тієно<3,2-е><1,3>тіазоло<3,2-а>піримідин-11-ій галогенідів з О-нуклеофілами. / С. М. Хрипак, І. Ф. Русин, М. В. Сливка, В. Г. Лендел. // УХЖ. – 2007. – Т. 73. – №. 3. – С. 39-43.
329. Свалявин О.В. Електрофільна гетероциклізація алкенільних похідних піразоло[3,4-d]піримідину під дією тетраброміду селену / Свалявин О.В., Сенеш Е.Ф., Головка Н.І., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 63-67.
330. Свалявин О. В. Гетероциклізація 5-алкенілтїопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів під дією тетраброміду селену / Свалявин О.В., Свалявин Н.І., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. –Чернівці – С. Д24.
331. Філак І.О. Халькогенгалогенування 2-алкенілтїохінолін-3-карбальдегіду / Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – Вип.26, №2. – С.74-77.
332. Філак І.О. Гетероциклізація тетрабромідом селену 2-(3-метилбут-2-ен-1-їлселено)-хінолінкарбальдегіду / Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. –2015. – Вип.33, №1. – С. 56-57.
333. Філак І.О. Патент 115417 UA, (2017.01). Застосування солей 1 тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-а]хіноліній галогенідів як бактерицидів / Філак І.О., Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г. / № у 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017.
334. Патент 116884 UA, (2017.01). Застосування солей

- 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло(селеназоло)[3,2-а]хіноліній галогенідів як бактерицидів. /Філак І.О., Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г./ № 11 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017
335. Пантьо В.В. Синтез біологічно активних телуровмісних [1,3]халькогеназоло[3,2-а]хіноліній галогенідів / Пантьо В.В., Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / «Домбровські хімічні читання - 2017». 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017 – Яремче. – С. 32.
336. Козак О.М., Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]піримідину./ Козак О.М., Сливка Мар.В., Коваль Г.М., Сливка М.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія.. – 2013. – Вип. 29., № 1 – С. 55-60.
337. Бесага О.М. Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]пірримідину/ Бесага О.М., Сливка М.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Українська конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті». Збірник наукових праць. 16-18 квітня 2015 р. – Тернопіль. – С. 103-104.
338. Сливка М.В. Цілеспрямований синтез селено- й телуровмісних тієнопіримідинів, які проявляють протимікробні властивості/ Сливка М.В., Берексззі Д.Ж., Бесага О.М., Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 223.
339. Reichel, L. Über aromatische Tellurverbindungen. (I. Mitteilung über Organometallverbindungen)/ Reichel, L., Kirschbaum, E./ Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1936. – Vol 523(1). – P. 211-223.
340. Kut M. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides / Kut M., Fizer M., Onysko M., Lendel V. / J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(10) . – P. 2284-2290.
341. Kut M. Tellurocyclization of N-alkenyl thioureas by p-alkoxyphenyltellurium

trichloride / Kut M., Onysko M., Lendel V. // IXth International chemistry conference “Kyiv-Toulouse”. – Київ. – 2017. – С. 146.

342. Borecka, B. Stereospecific addition of aryltellurium(IV) trichlorides to 3-methylcyclohexene: the X-ray crystal structure of p-anisyl(trans-2-chloro-trans-3-methyl-1-cyclohexyl) tellure (IV)./ Borecka, B., Cameron, T. S., Malik, M. A., Smith, B. C./ Can. J. Chem. – 1994. – Vol 72. – P. 1844-1848.

343. O’Quinn, G.K. Synthesis and characterization of Complexes of Te(IV) with Sulfur and Selenium containing Ligands: Crystal and Molecular Structure of Trichloro(4-methoxyphenyl)-tellurium(IV)cn-methylbenzothiazole-2-(3H)-thione/ O’Quinn, G.K., Rudd, M.D., Kautzc, A.G./ Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2002. – Vol 177. – P. 853–862.

344. Esperås, S. The crystal structure of the monoclinic form of trans-tetrachlorobis(tetramethylthiourea) tellurium(IV). An example of structural change in the solid state/ Esperås, S., George, J. W., Husebye, S., Mikalsen, Ø./ Acta Chem. Scand. – 1975. – Vol 29(1)/ - P. 141-148.

345. Huang, X. Stereoselective synthesis of (Z)- or (E)- β -bromovinyl tellurides and their application in the synthesis of trisubstituted alkenes/ Huang, X., Wang, Y. P./ Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol 37(41). – P. 7417-7420.

346. . Castellano, E. E. Structure of dichloro[(4,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-2-furyl)methyl](4-methoxyphenyl)tellurium(IV)/ Castellano, E. E., Zukerman-Schpector, J., Tercio, J., Ferreira, B., Comassetto, J. V./ Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. – 1986. – Vol 42. – P. 44-46.

347. Fizer, M. Preparation of bithiourea and 5-Amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution/ Fizer, M., Sukharev, S., Slivka, M., Mariychuk, R., Lendel, V./ J. Organomet. Chem. – 2016. – Vol 804. – P. 6-12.

348. Fizer, M. On the structure of transition metals complexes with the new tridentate dye of thiazole series: Theoretical and experimental studies/ Fizer, M.,

Sidey, V., Tupys, A., Ostapiuk, Y., Tymoshuk, O., Bazel, Y./ J. Mol. Struct. – 2017. – Vol 1149. – P. 669-682.

349. Кут М.М. Телуроциклізація N- та S-алкенільних похідних ациклічних та гетероциклічних тіосечовин арилтелуртрихлоридами / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Конференція «Львівські хімічні читання-2017». – Львів. – 2017. – С. У51.

350. Кут М.М. Синтез бутенільних тіоетерів аренопіримідинонів / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 49-51.

351. . Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих N-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 46-48.

352. Кут М.М. Електрофільна циклізація N(S, Se)-алкенільних похідних піримідинону п метоксифенілтелуртрихлоридом/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 42, №2. – С. 63-72.

353. Draminski, M. Synthesis and Sedative-Hypnotic Effects of N3-Allyl-and N1-Allyl-5, 6-substituted 2-Thiouracil Derivatives in Mice/ Draminski, M., Turski, K., Tateoka, Y., Kimura, T., Watanabe, K., Kondo, S., Ho, I. K., Yamamoto, I./ Chem. Pharm. Bull. – 1998. – Vol 46(9). – P. 1370–1373.

354. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація N- та S-ненасичених похідних 4-оксопіримідин-2-тіону арилтелуртрихлоридами / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С. Д-25.

355. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація арилтелуртрихлоридами алкенілтіопіримідинонів/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків. – 2018. – С. 25.

356. Kut M. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by pAlkoxyphenyltellurium Trichloride / Kut M., Onysko M., Lendel V. / J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(4). – P. 888-892.
357. Кут М.М. Вплив галогену в арилтелуртригалогеніді на реакцію електрофільної циклізації N-алкенільних похідних 2-тіоксобензо(тієно)піримідин-4-онів / Кут М.М., Фізер М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2018. – Вип. 39, №1. – С. 62-65..
358. Reichel, L.; Kirschbaum, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1943, 76, 1105-1107.
359. Kut M. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride/ Kut M., Onysko M., Lendel V. / *Heterocycl. Commun.* – 2016. – 22 (6) . –P. 347-350.
360. Gevci T.O. Heterocyclization of N-Alkenyl Derivatives of Thiothieno(pyrazolo)pyrimidinono by Aryltellurium Trichloride / Gevci T.O., Kut M.M., Onysko M.Yu, Lendel V.G./ VII International Conference CNCH-2015.– Kharkov. – 2015. – P. 30.
361. Кут М.М. Гетероциклізація N- та S-алкенільних похідних тіоксотієно(піразоло)піримідинонів арилтелуртрихлоридом/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 53.
362. Kut M.M. Investigation of regioselectivity of electrophilic heterocyclization of alkenyl derivatives of thienopyrimidinone by aryltellurium trychlorides./ Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. / ICTK-10 (10 th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev). – Toulouse. –2019. – P33/
363. Кут М.М. Хімічні властивості гідрохлоридів 6,7-дизаміщених 2-{[дихлоро(п-алкоксифеніл)-телуро]метил}-2,3-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3.2-a]тієно[2.3-d]піримідин-5-онів / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2016. – Вип.

36, №2. – С.57-59.

364. Кут М.М. Комплекси *p*-метоксифенілтелуртрихлориду з *N*-алільними похідними 2-оксо(метилтіо)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 103-106..

365. Гевці Т.О. Гетероциклізація 5-аліл-6-тіоксо-1-метилпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону *p*-метоксифенілтелуртрихлоридом / Гевці Т.О., Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В. Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2015. – Вип. 34, №2. – С.67-70.

366. Кут М.М. Дослідження взаємодії арилтелуртрихлоридів з 2-*S*-алкенільними похідними хіназолону/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 86-89.

367. Кут М.М. Телуроциклізація *S*-алкенільних тіоксопіримідинонів/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Збірник наукових праць. 2-5 червня, 2019. – Львів. – С. 373.

368. Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих *S*-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону / Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 37, №1. – С. 86-88.

369. Кут М.М. Електрофільна циклізація 6-металітїо-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону *n*- метоксифенілтелуртрихлоридом/ Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 90-93.

370. Стебівка Л.В. Взаємодія пропенільних похідних 1,2,4-триазолу з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами / Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 112-115.

371. Стебівка Л.В, Взаємодія 4-аліл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами / Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., Онисько М.Ю., Лендел В.Г./ VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С-92.
372. Cipriano, S. S. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. /Cipriano, S. S. ; El Chamy Maluf, Sarah ; Kut, M. ; Ferrara, T. F. ; Azevedo, M. F. ; Carmona, Adriana K. ; Onysko, M. ; Oliveira Rodrigues Cunha, Rodrigo Luiz/ Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. – Buenos Aires. – 2018. – P. 195.
373. Macreadie, et al, Antimalarial Drug Development and New Targets/ Parasitology Today. – 2000. – P. 438-444,
374. R.L.O.R. Cunha, et al, Irreversible inhibition of human cathepsins B, L, S and K by hypervalent tellurium compounds/ Biological Chemistry. – 2009.
375. D. Persike, et al, Protective effect of the organotelluroxetane RF-07 in pilocarpine-induced status epilepticus/ Neurobiology of Disease. – 2008. – P. 120-126.
376. Chamy Maluf, et al, Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P. falciparum* calcium-dependent cysteine proteases/ Parasitology International. – 2016. – P. 20-22.
377. Shishoo C. J. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 5-aryl-6-arylamino-1-phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. / C. J. Shishoo, U. S. Pathak, I. S. Rathod, et al. // Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1999. – vol. 38. – №. 6. – P. 684 – 695.
378. Seela F. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine ribonucleosides related to 2-aminoadenosine and isoguanosine: synthesis, deamination and tautomerism. / F. Seela, K Xu // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2007. – vol. 5. – №. 18. – P. 3034-3045.

379. Sams A. G. Discovery of phosphoric acid mono-{2-[(E/Z)-4-(3,3-dimethylbutyrylamino)-3,5-difluoro-benzoylimino]-thiazol-3-ylmethyl} ester (Lu AA47070): a phosphonooxymethylene prodrug of a potent and selective hA(2A) receptor antagonist. / A. G. Sams, B. Bang-Andersen, G. K. Mikkelsen, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – vol. 54. – №. 3. – P. 751-764.
380. Pat. WO2003/101455 A2 English, IPC⁷ A 61 K 31/519. Pharmaceutically active compounds having a tricyclic Pyrazolotriazolopyrimidine ring structure and methods of use. / Baraldi P. G., King pharmaceuticals research and development, INC. № PCT/US03/17313; filing date 30.05.2003; publ. date 11.12.2003.
381. Pat. WO2004/92139 A2 English, IPC⁷ C 07 D 231/00. Inhibitors of cyclin-dependent kinases compositions and uses related thereto. / Bockovich N. ; GPC BIOTECH, INC. – № PCT /US2004/010381; filing date 06.04.2004; publ. date 28.10.2004.
382. Modica M. High affinity and selectivity of [[(arylpiperazinyl)alkyl]thio]thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives for the 5-HT_{1A} receptor synthesis and structure-affinity relationships. / M. Modica, M. Santagati, F. Russo, et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – vol. 35. – №. 7-8. – P. 677-690.
383. Sheldrick G.M. A short history of SHELX/ *Acta Cryst.* – 2008. – Vol 64°(1). – P. 112.
384. Farrugia L.J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography/ *J. Appl. Cryst.* – 1999. - Vol 32(40). – P. 837.
385. O.Meth-Cohn. / O.Meth-Cohn, B.Narine, B.Tarnowski, R.Hayes, A.Keyzad, S.Rhouati, A. Robinson / *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1981. – P. 2509-2517.
386. Raghavendra, M. A facile one-pot microwave-induced synthesis of some novel selenolo[2,3-b]quinoline derivatives under solvent-free conditions. / Raghavendra, M.; Bhojya Naik, H. S.; Bailure, S.; Sherigara, B. S. / *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2008. – 183. – P. 1501–1509.

387. Prabhuswamy B. Synthesis of 3a,4-Dihydro-8-substituted-3H-isoxazolo [c-4,3]thiapyrano[5,6-3,2]quinolines / Prabhuswamy B., Ambekar Sarwottam Y. *Synth. Commun.*, - 1999. – 29(20). – P. 3477-3485
388. Shiau, C.-Y. Studies on quinazolinones. 2 †. Synthesis of 2-(4-benzylpiperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-5H-oxazolo[2,3-6]quinazolin-5-one and -2,3-dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one/ Shiau, C.-Y., Chern, L.-W., Liu, K.-C., Chan, C.-H., Yen, M.-H./ *J. Heterocyclic Chem.* – 1990. – Vol 27(5). – P. 1467-1472.
389. Olken, N. M. NG-allyl- and NG-cyclopropyl-L-arginine: two novel inhibitors of macrophage nitric oxide synthase/ Olken, N. M., Marletta, M. A./ *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol 35(6). – P. 1137–1144.
390. Bruson, H. A. Action of Sulfuric Acid upon Unsaturated Isothiocyanates: Mercaptothiazolines/ Bruson, H. A., Eastes, J. W./ *J. Am. Chem. Soc.* – 1937. – Vol 59(10). – P. 2011–2013.
391. McManus, S. P. Acid-catalyzed cyclization reactions. IX. Formation of oxazolinium and thiazolinium cation from N-allyl and substituted N-allylamides, -urethans, -ureas, and -thioureas/ McManus, S. P., Carroll, J. T., Pittman, C. U./ *J. Org. Chem.* – 1970. – Vol 35(11). – P. 3768–3774.
392. Smolanka, I. V. Halogenation of some substituted 3-allyl-2-mercapto-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidines/ Smolanka, I. V., Dobosh, A. A., Khripak, S. M./ *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1973. – Vol 9. – P. 1169-1170
393. Sauter, F. Synthese von 2-Mercapto-thieno[2,3—d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivaten/ Sauter, F.; Deinhammer, W./ *Monatsh. Chem.* – 1973. - Vol 104. – P. 1593–159.
394. Зборовский, Ю. Л. Синтез производных тиазоло- и тиазино[3,2-a]хиназолинов/ Зборовский, Ю. Л., Хрипак, С. М., Станинец, В. И./ *УХЖ.* – 2002. – Т 68(12). – С. 95–99.
395. Khripak, S. M.; Yakubets, V. I., Migalina, Yu. V.; Koz'min, A. S.; Zefirov, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 348-352.

396. Русин, І. Ф. Взаємодія металільних тіоетерів тієно[2,3-d]піримідину з тетрагалогенідами селену/ Русин, І. Ф.; Сливка, М. В.; Моркляник, І. І.; Нодь, В. Й.; Лендел, В. Г./ Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2009. – Вип 22. – С. 177-182.
397. Wippich, P. Regioselective Darstellung von 3,4-Dihydro-4-methyl-2H,6H-[1,3-b]chinazolin-6-onen und 2,3-Dihydro-3-methyl-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onen sowie analogen merhrcy-clichen Pyrimidinon-Dervaten aus kondensierten 2-alkenylthiopyrimidin-4(3H)-onen/ P. Wippich, C. Hendreich/ J. Org. Chem. – 1996. – P. 741–747.
398. Wippich, P. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5H-thiazolo [3,2-a]quinazolin-5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones/ P. Wippich, M. Gutschow/ J. Org. Chem. – 2000. – P. 714–720.
399. Kim, D. G. Iodocyclization of 2-allythio-4(3H)-pyrimidinones/ Kim, D. G., Shmygarev, V. I./ Chem. Heterocycl. Compd. – 1995. – Vol 31. – P. 183-185.
400. Heravi, M. M. Regioselective Acid -Catalyzed Cyclization Reaction: Unique Synthesis of Condensed Thiazoles and Selenazole/ Heravi, M. M., Agha, K., Nooshabadi, M. A./ Synth. Commun. – 1998. – Vol 28(2). – P. 233-237.
401. Slivka, M. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones/ Slivka, M., Krivovjaz , A., Slivka, M., Lendel, V./ Heterocycl. Commun. – 2013. – Vol 19(3). – P. 189–193.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Свалявин О.В. Синтез ненасичених тіоетерів піразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин О.В., Немеш О.В., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2007. – Вип.18. – С. 134–136.
2. **Онисько М.Ю.** Синтез и галогенирование аллилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2007. – № 4. – С. 602–604.
- 3 **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклизация 2-аллил (пропаргил) оксихинолин-3-карбальдегидов/ **Онисько М. Ю.**, Лендел В. Г./ Химия гетероциклических соединений. – 2007. – № 8. – С. 1204–1207.
4. **Онисько М.Ю.** Синтез и галогенирование пропаргилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2008. – № 7. – С. 1805–1809.
5. Свалявин О.В. Синтез та ацилювання піразоло(3,4-d)піримідин-6-ону/ Свалявин О.В., Курта М.К., Товт М.І., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2008. – Вип.19. – С. 27–28.
6. Свалявин О.В. Синтез алкилтиоэфиров пиразоло[3,4 d]пиримидина/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – С. 1044–1046.
7. Свалявин О. В. Синтез та алкілювання N-феніл(аліл)-4-оксопіразоло[3,4-d] піримідин-6-тіону/ Свалявин О.В., Головка Н.І., **Онисько М. Ю.**, Лендел В. Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2009. – Вип.21. – С. 51–53.
8. **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклизация 2- металил-(пропаргил)тиохинолин-3-карбальдегидов./ **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений – 2009. – № 7. – С. 1072–1075.

(Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 853–855)..

9. Свалявин О.В. Синтез та алкілювання заміщених піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів/ Свалявин О.В., Головка Н.І., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В. Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2010. – Вип.23. – С. 57–60.

10. Свалявин О.В. Електрофільна гетероциклізація алкенільних похідних піразоло[3,4-d]піримідину під дією тетраброміду селену/ Свалявин О.В., Сенеш Е.Ф., Головка Н.І., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 63–67.

11. Філак І.О. Синтез та алкілювання 3-формілхінолін-2-селенона / Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип.25, №1. – С. 68–71.

12. Філак І.О. Халькогенгалогенування 2-алкенілтїохінолін-3-карбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип.26, №2. – С.74–77.

13. Головка Н.І. Алкілювання піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-дионів/ Головка Н.І., Немеш Н.В., Свалявин О.В., Балог І.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2012. – Вип.27, №1. – С. 81–85.

14. Санісло С.Т. Йодогетероциклізація 2-алілселенохінолін-3-карбальдегіду / Санісло С.Т., Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2012. – Вип.28, №2. – С. 76–77.

15. Свалявин Н.І. Галогенгетероциклізація похідних 6-пропаргілтїо-4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Балог І.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2013. – Вип.29, №1. – С. 61–63.

16. **Онисько М.Ю.** Синтез и некоторые химические свойства 8-

бромметил-8-метил-4-оксо-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-е][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидиний трибромида / **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г. / Укр.Хім.Журн. – 2013. – Т.79. – № 3. – С. 74–78.

17. Свалявин О.В. Особенности электрофильной гетероциклизации 5-аллил-6-тиоксопиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Туров А.В., Власенко Ю.Г., Лендел В.Г./ Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 3. – С. 526–531.

18. Козак О.М., Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]піримідину/ Козак О.М., Сливка Мар.В., Коваль Г.М., Сливка М.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2013. – Вип. 29., № 1 – С. 55–60.

19. Свалявин О.В. Синтез тригалогенидных солей тиазолинийпиразоло[4,3-d]пиримидина и особенности их спектров ЯМР/ Свалявин О.В., Свалявин Н.И., Баля А.Г., **Онисько М.Ю.**, Туров А.В., Лендел В.Г./ Доповіді НАН України. – 2014. – № 1. – С. 136–141.

20. Свалявин Н.І. Синтез алкенілокси(аміно)піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., Балог І.М, **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г/ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2014. – Вип. 31, №1. – С. 58–59.

21. Філак І.О. Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2014. – Вип. 32, №2. – С. 53–54.

22. Філак І.О. Гетероциклізація тетрабромідом селену 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілселено)-хінолінкарбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. –2015. – Вип.33, №1. – С. 56–57.

23. **Onysko M.** Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-

carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde/ **Onysko M.**, Filak I., Lendel V. / *Heterocyclic Communications*. – 2016. – 22(5). – P. 295–299.

24. Гевці Т.О. Гетероциклізація 5-аліл-6-тіоксо-1-метилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону п-метоксифенілтелуртрихлоридом / Гевці Т.О., Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В. Г./ *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія*. – 2015. – Вип. 34, №2. – С.67–70.

25. Кут М.М. Хімічні властивості гідрохлоридів 6,7-дизаміщених 2-{[дихлоро(п-алкоксифеніл)-телуро]метил}-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[3.2-а]тієно[2.3-d]піримідин-5-онів/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія*. – 2016. – Вип. 36, №2. – С.57–59.

26. Kut M. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride / Kut M., **Onysko M.**, Lendel V. / *Heterocycl. Commun.* – 2016. – 22 (6) . –P. 347-350.

27. Onysko M. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes/ **Onysko M.**, Filak I., Lendel V./ *Heterocyclic Communications*. – 2017. – 23(4). – P. 309–312.

28. Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих S-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія* – 2017. – Вип. 37, №1. – С. 86–88.

29. Кут М.М. Комплекси п-метоксифенілтелуртрихлориду з N-алільними похідними 2-оксо(метилтіо)тієно[2,3-d]піримідин-4-ону/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія* – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 103–106.

30. Стебівка Л.В. Взаємодія пропенільних похідних 1,2,4-триазолу з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами/ Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ *Науковий вісник Ужгородського*

університету. Серія Хімія – 2017. – Вип. 38, №2. – С. 112–115.

31. Kut M. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by pAlkoxyphenyltellurium Trichloride/ Kut M., **Onysko M.**, Lendel V./ J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(4). – P. 888–892.

32. Kut M. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides/ Kut M., Fizer M., **Onysko M.**, Lendel V./ J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(10) . – P. 2284–2290.

33. Кут М.М. Вплив галогену в арилтелуртригалогеніді на реакцію електрофільної циклізації N-алкенільних похідних 2-тіоксобензо(тієно)піримідин-4-онів/ Кут М.М., Фізер М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2018. – Вип. 39, №1. – С. 62–65.

34. Повідайчик М.В. Електрофільна циклізація 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону/ Повідайчик М.В., Кут М.М., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2018. – Вип. 39, №1. – С. 66–70.

35. Кут М.М. Телуроциклізація конденсованих N-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 46–48.

36. Кут М.М. Синтез бутенільних тіоетерів аренопіримідинонів/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2018. – Вип. 40, №2. – С. 49–51.

37. Кут М.М. Дослідження взаємодії арилтелуртрихлоридів з 2-с-алкенільними похідними хіназолону/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 86–89.

38. Кут М.М. Електрофільна циклізація 6-металітїо-5-феніл-1,5-

дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримидін-4-ону *n*- метоксифенілтелуртрихлоридом/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2019. – Вип. 41, №1. – С. 90–93.

39. Кут М.М. Електрофільна циклізація N(S, Se)-алкенільних похідних піримідинону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2019. – Вип. 42, №2. – С. 63–72..

Патенти України:

1. Філак І.О. Патент 115417 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогенідів як бактерицидів/ Філак І.О., Пантьо В.В., **Онисько М.Ю.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г./ № и 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017.

2. Патент 116884 UA, (2017.01). Застосування солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хіноліній галогенідів як бактерицидів./ Філак І.О., Пантьо В.В., Онисько М.Ю., Коваль Г.М., Лендел В.Г./ № и 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017.

Тези доповідей на наукових конференціях за темою дисертації:

1. **Onysko M.** Reaction of chloroquinolinocarbaldehydes with 2-thio(oxo)thienopyrimidines derivatives./ **Onysko M.**, Lialko O.V., Lendel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” – Kharkiv. – 2003. – P.128.

2. **Onysko M.Yu.** Bromoheterocyclization of 6-allylthiopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine / **Onysko M.Yu.** , Svalyavin O.V. , Lendel V.G. // V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”.– Kharkiv. – 2006. – P.186.

3. **Онисько М.Ю.** Гетероциклізація 6-пропаргілтіопіразоло[3,4-*d*]-

піримідину/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Лендел В.Г./ XXI Українська конференція з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 251.

4. **Онисько М.Ю.** Гетероциклізація 2-пропаргіл(металіл)тіохінолін-3-карбальдегіда/ **Онисько М.Ю.**, Філак І.О., Квич М.В., Лендел В.Г./ XXI Українська конференція з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. — С. 252.

5. Свалявин О.В. Одержання та гетероциклізація 6-пропаргіл(аліл)тіопіразоло[3,4-d]-піримідинів/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Перша всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв». – Дніпропетровськ.– 2008. – С.124.

6. Свалявин О.В. Гетероциклізація 6-алілтїопіразоло[3,4-d]-піримідин-4-ону/ Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г./ IV Українська конференція „Домбровські хімічні читання 2010” – Львів. – 2010. – С.116.

7. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Туров О.В., Лендел В.Г./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 – С.265.

8. **Онисько М.Ю.** Перетворення на основі 4-імніо(оксо)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіону(ону)/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Лендел В.Г./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 – С.51.

9. Свалявин О. В. Гетероциклізація 6-металілтїо-4-оксо(іміно)піразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин О. В., Козак О.М., **Онисько М.Ю.**, Балог І.М., Лендел В.Г./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 –С.268.

10. Філак І.О. Синтез и галогенгетероциклізація 2 алкенилселенохінолін-3-карбальдегіда/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» – Санкт-Петербург – 2011. – С. 121.

11. Головко Н.И. Синтез и бромогетероциклизация 6-аллилтиопиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-имина/ Головко Н.И., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Балог И.М., Лендел В.Г./ Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» – Санкт-Петербург – 2011. – С.120.

12. Golovko N.I. The features of electrophilic heterocyclization of 5-allyl-6-thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one/ Svaljavin O.V., **Onysko M.Yu.**, Turov O.V., Vlasenko Yu.G., Lendjel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – 2012. – P.157.

13. Golovko N.I. The synthesis and bromination of unsaturated derivatives of 1,3-dimethyl-5-phenyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-dione/ N.I. Golovko, Svaljavin O.V., **Onysko M.Yu.**, Lendel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – 2012. – P.97.

14. Свалявин О. В. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]-піримідин-7-онів/ Свалявин О.В., Свалявин Н.І., **Онисько М.Ю.**, Туров О.В., Лендел В.Г./ XIV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2013». – Львів. – 2013. – С. У9.

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

16. Свалявин О. В. Гетероциклізація 5-алкенілтіопіразоло[4,3-d]піримідин-7-онів під дією тетраброміду селену/ Свалявин О.В., Свалявин Н.І., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XXIII Українська конференція з органічної хімії – Чернівці. – 2013. – С.Д24.

17. Свалявин Н.І., Особливості синтезу та алкілування піразоло[3,4-d]піримідиндіонів/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г. / XXIII Українська конференція з органічної хімії. – Чернівці – 2013 –

C.159.

18. Свалявин Н.І., Синтез та галогенгетероциклізація алілового етеру(аміну) 4-оксопіразоло[3,4-d]піримідину/ Свалявин Н.І., Свалявин О.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії". – Київ. –2014. – С.160.

19. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». – Львів. – 2015. – С.У49.

20. Бесага О.М. Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотієно[2,3-d]пірримідину/ Бесага О.М., Сливка М.В., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Українська конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті». – Тернопіль. – 2015 – С.103-104.

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

22. Gevci T.O. Heterocyclization of N-Alkenyl Derivatives of Thiothieno(pyrazolo)pyrimidinono by Aryltellurium Trichloride/ Gevci T.O., Kut M.M., **Onysko M.Yu.**, Lendel V.G./ VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015. – Kharkiv. – 2015. – P. 30.

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

24. Кут М.М. Гетероциклізація N- та S-алкенільних похідних тіоксотієно(піразоло)піримідинонів арилтелуртрихлоридом/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С.53.

25. **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклізація 6-алілокси(аміно)піразолопіримідинонів/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., Свалявин Н.І., Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С.73.

26. Сливка М.В. Цілеспрямований синтез селено- й телуrowмісних тієнопіримідинів, які проявляють протимікробні властивості/ Сливка М.В., Берексззі Д.Ж., Бесага О.М., Пантьо В.В., **Онисько М.Ю.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г./ XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 223.

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

28. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація N- та S-ненасичених похідних 4-оксопіримідин-2-тіону арилтелуртрихлоридами/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С.Д25.

29. Стебівка Л.В. Взаємодія 4-аліл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами/ Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С.92.

30. Кут М.М. Телуроциклізація N- та S-алкенільних похідних ациклічних та гетероциклічних тіосечовин арилтелуртрихлоридами/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XVI наукова конференція «Львівські хімічні читання-2017». – Львів. – 2017. – С.У51.

31. Kut M. Tellurocyclization of N-alkenyl thioureas by p-alkoxyphenyltellurium trichloride/ Kut M., **Onysko M.**, Lendel V./ IXth International chemistry conference “Kyiv-Toulouse”. – Київ. – 2017. – С.146.

32. Повідайчик, М.В. Галогенування та телурогалогенування 5-

металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону/ Повідайчик М.В., Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ. – 2018. – С. 90.

33. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація арилтелуртрихлоридами алкенілтіопіримідинонів/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків. – 2018. – С. 25.

34. Cipriano, S. S. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro/ Cipriano, S. S., El Chamy Maluf, Sarah, Kut, M., Ferrara, T. F., Azevedo, M. F., Carmona, Adriana K., **Onysko, M.**, Oliveira Rodrigues Cunha, Rodrigo Luiz/ IV International Congress “Drug Discovery for Neglected Diseases”. – Buenos Aires. – 2018. – P.195.

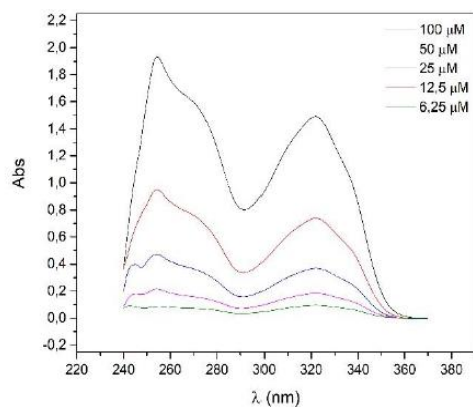
35. Філак І.О. Електрофільна гетероциклізація 2 алкеніл (алкініл)тіо(селено)хінолінкарбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». – Львів. – 2019. – С.У33.

36. Кут М.М. Телуроциклізація s-алкенільних тіоксопіримідинонів/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». – Львів. – 2019. – С.373.

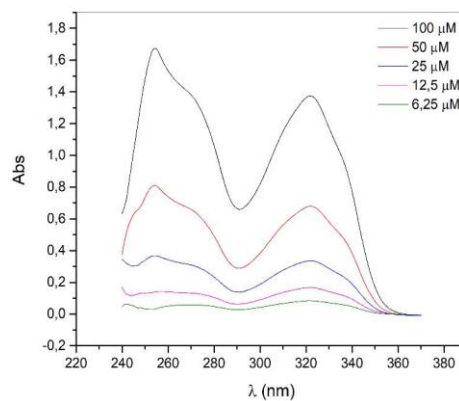
37. Kut M.M. Investigation of regioselectivity of electrophilic heterocyclization of alkenyl derivatives of thienopyrimidinone by aryltellurium trichlorides./ Kut M.M., **Onysko M.Yu.**, Lendel V.G./ 10th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev. ICTK-10. – Toulouse. –2019. – P.33.

38. **Онисько М.Ю.** Побудова конденсованих азинів методом електрофільної гетероциклізації/ **Онисько М.Ю.**, Свалявин О.В., М.М. Кут, Філак І.О., Лендел В.Г. / XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії. – Луцьк. –2019. – С.Д14.

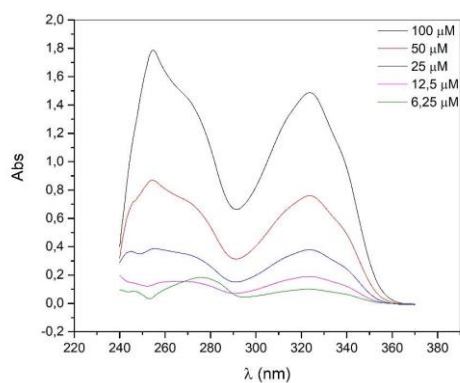
ДОДАТОК Б
ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕЛУРОВМІСНИХ
ТІАЗОЛІНОПРИМІДИНОНІВ



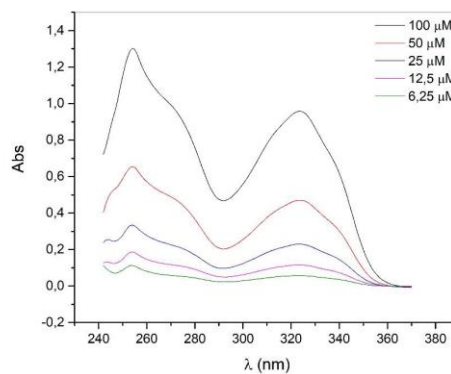
УФ-спектр сполуки 2.277.



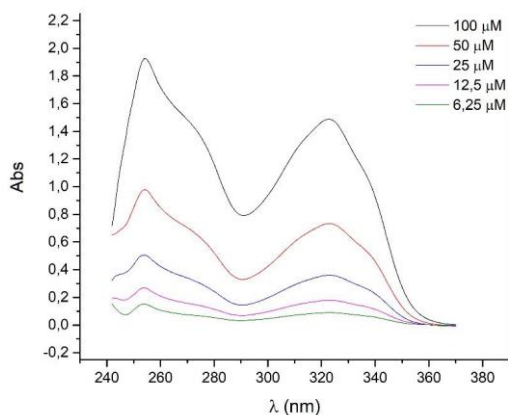
УФ-спектр сполуки 2.278.



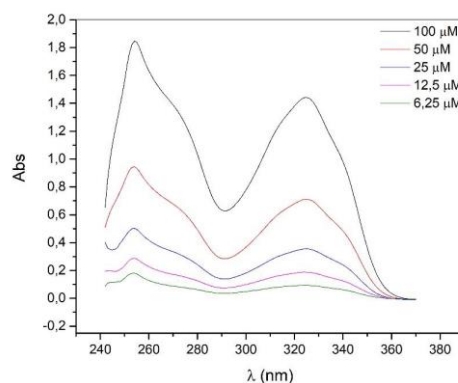
УФ-спектр сполуки 2.279.



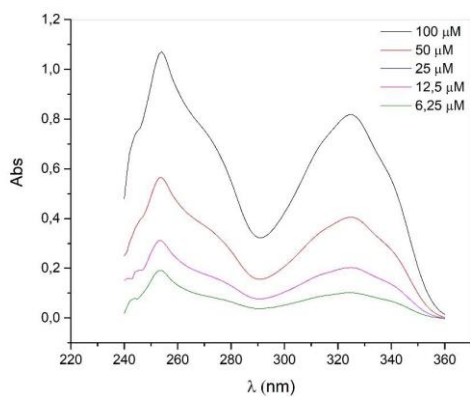
УФ-спектр сполуки 2.280.



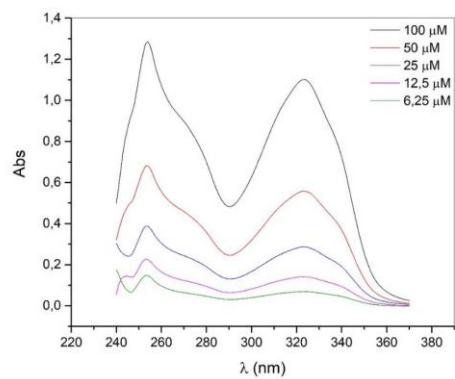
УФ-спектр сполуки 2.281



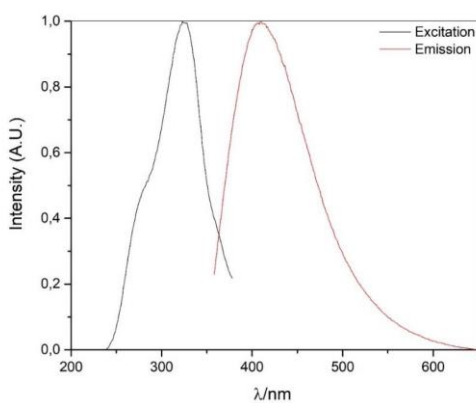
УФ-спектр сполуки 2.282



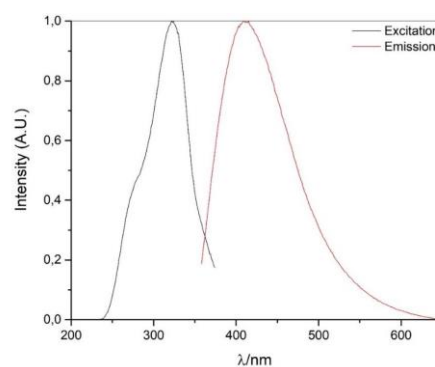
УФ-спектр сполуки 2.283



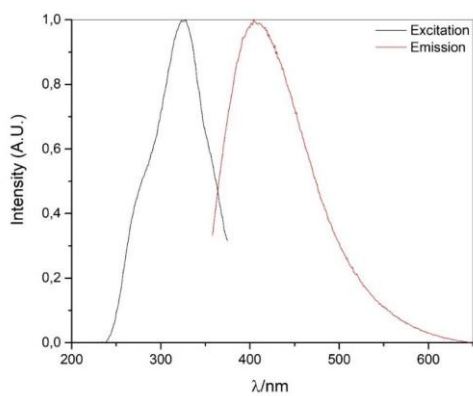
УФ-спектр сполуки 2.289



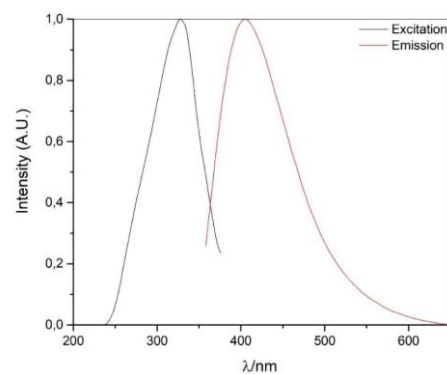
Спектри емісії сполуки 2.277.



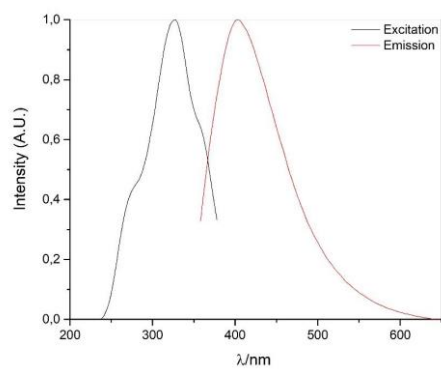
Спектри емісії сполуки 2.278.



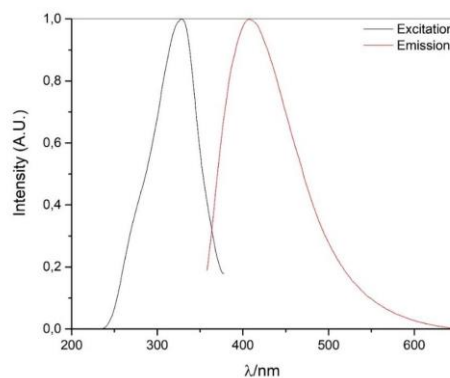
Спектри емісії сполуки 2.279.



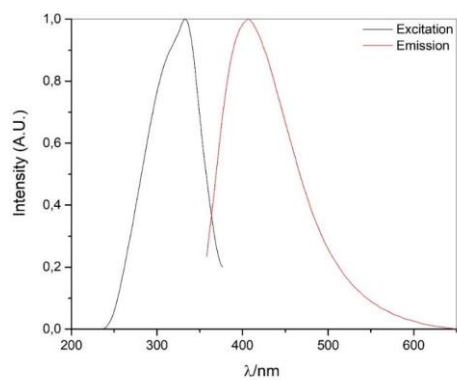
Спектри емісії сполуки 2.280.



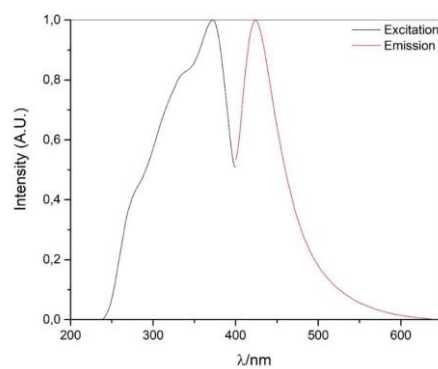
Спектри емісії сполуки 2.281.



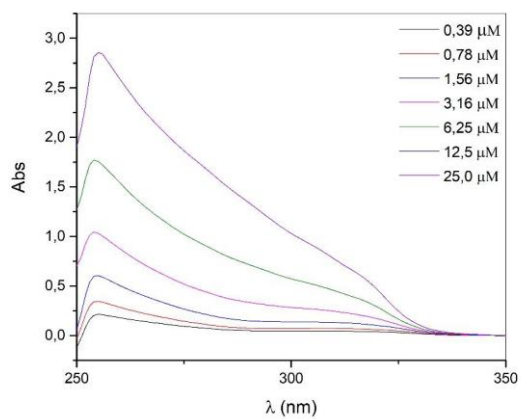
Спектри емісії сполуки 2.282.



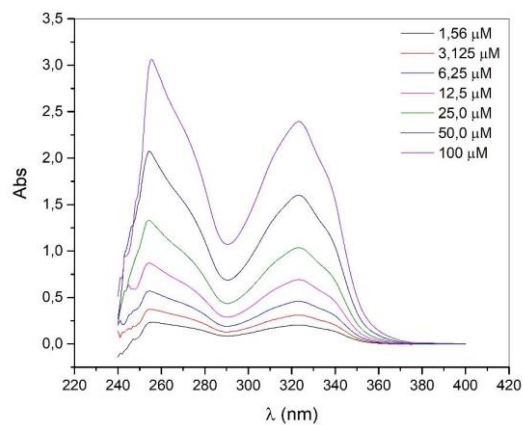
Спектри емісії сполуки 2.283.



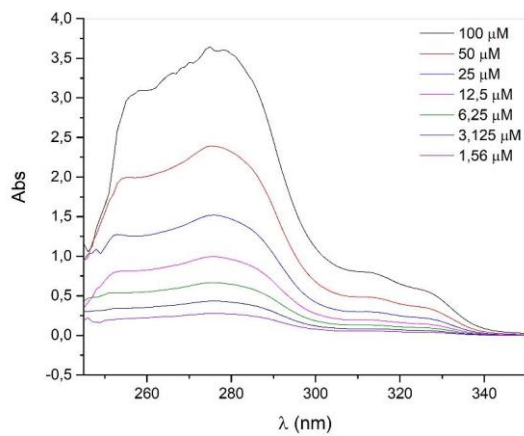
Спектри емісії сполуки 2.289.



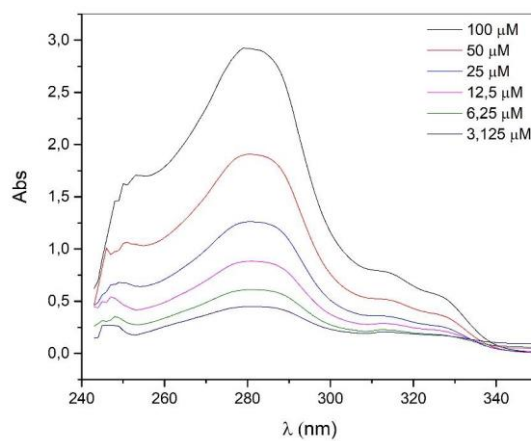
УФ-спектр сполуки 2.310



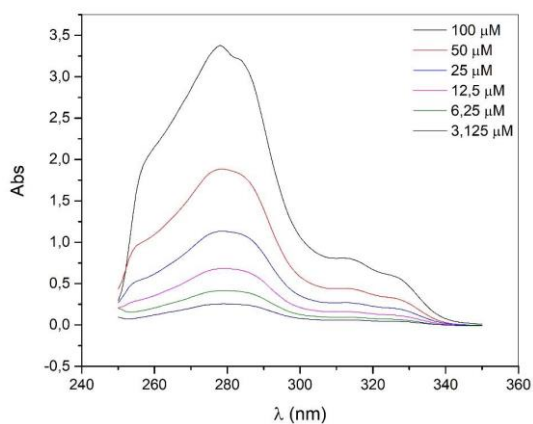
УФ-спектр сполуки 2.287



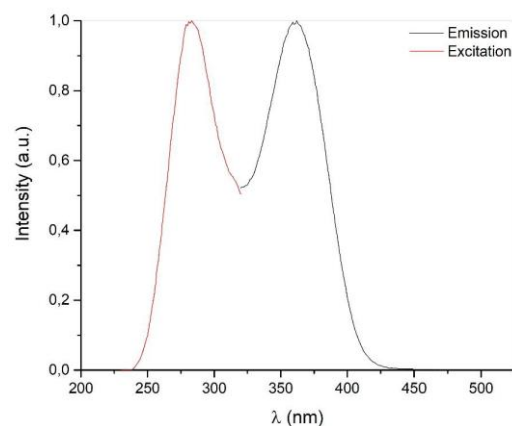
УФ-спектр сполуки 2.272



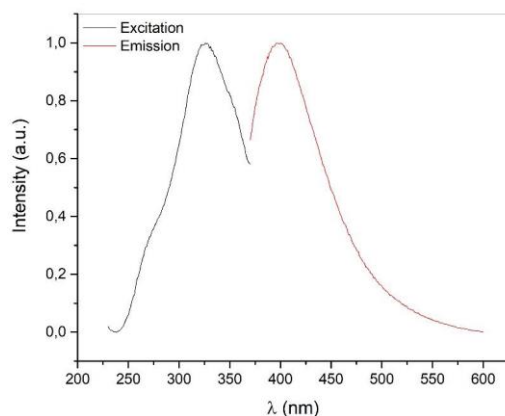
УФ-спектр сполуки 2.233



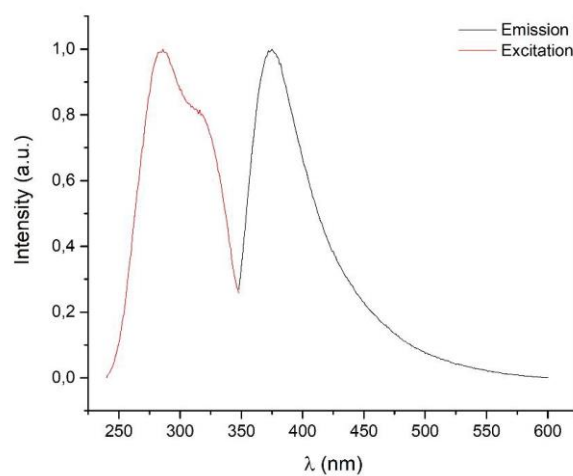
УФ-спектр сполуки 2.232



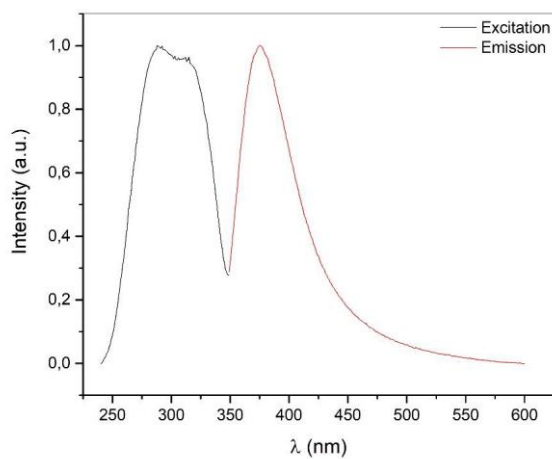
Спектри емісії сполуки 2.310.



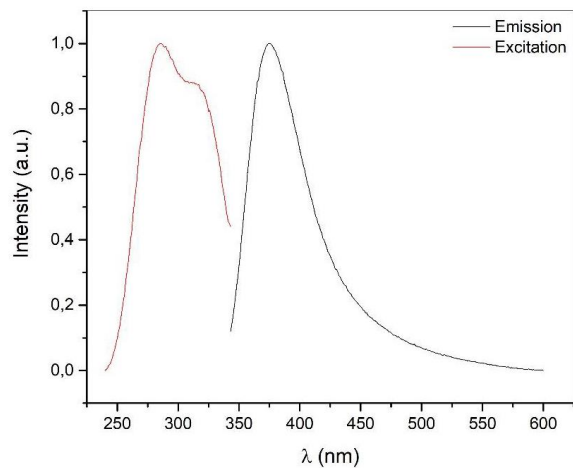
Спектри емісії сполуки 2.287.



Спектри емісії сполуки 2.272.



Спектри емісії сполуки 2.233.



Спектри емісії сполуки 2.232.