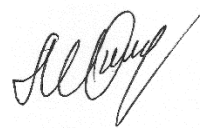


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

ОНИСЬКО
Михайло Юрійович



УДК 547.789+547.859.1+547.778.3+547.831.8

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

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів - 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти та науки України

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
завідувач кафедри органічної хімії

доктор хімічних наук, професор
Лявинець Олександр Семенович
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича,
професор кафедри загальної хімії та
хімічного матеріалознавства

доктор хімічних наук, професор
Харченко Олександр Васильович
ДВНЗ «Український державний хіміко-
технологічний університет»,
завідувач кафедри технології органічних
речовин та фармацевтичних препаратів

Захист відбудеться 19 жовтня 2020 р. о 15⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті «Львівська політехніка» за адресою: 79013, м. Львів, вул. С.Бандери, 12, ауд. 226.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету «Львівська політехніка» за адресою: 79013, м. Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий «___» вересня 2020 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради



О.Г. Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Серед великої кількості нітрогеновмісних гетероциклічних сполук одними з найбільш важливих у біологічному відношенні є моноциклічні та конденсовані азини, похідні яких поширені у природі та беруть участь у багатьох біологічних процесах. Аелювання додаткового нітрогеновмісного циклу до азинів може розширити межі використання функціоналізованих поліядерних гетероциклічних систем. Зручним та ефективним методом аелювання азольного та азинового циклів є електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) з використанням різних галогеновмісних електрофільних агентів. Метод ЕВЦ є простий у виконанні, а використання як 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 і реагенту, полярності розчинника та умов проведення реакції, що дасть змогу зрозуміти природу досліджуваних процесів, сформулювати і обґрунтувати механізми ЕВЦ.

Таким чином, використання ЕВЦ для аелювання гетероциклу є важливим інструментом 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: «Вивчення реакцій електрофільної гетероциклізації похідних аліл(пропаргіл-)тієно[2,3-*d*]піримідину і 1,2,4-триазолу» (ДР 0103U001698) у 2003–2005 рр., «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., «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., «Синтез і дослідження фізичних, хімічних, біологічних властивостей тієно[2,3-*d*]піримідинів, піразоло[3,4-*d*]піримідинів, 1,2,4-триазолу, хінолінів та їх аелюваних похідних» (ДР 0111U01660) у 2011–2012 рр., «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез і дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) у 2013–2014 рр., «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) 2016–2017 рр.

Мета та завдання досліджень. Метою роботи є розробка стратегії конструювання поліядерних гетероциклічних систем на основі азинів, з'ясування закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих азинів під дією галогенів, халькогентетрагалогенідів та

арилтелуртригалогенідів, розробка зручних методів конструювання азоло(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 гетероциклізації 2-S(O, N, Se)-аліл(металіл-, цинаміл-, кротоніл-, диметилаліл-, пропаргіл-) функціоналізованих азинів та діазинів під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, йод та хлор), тетрагалогеніди селену і телуру та арилтелуртригалогеніди;

2) з'ясувати закономірності регіохімії анелювання нового циклу залежно від природи субстрату (виду азину, положення та кратності зв'язку ненасиченого замісника, поляризації алкенільного фрагмента, стеричних факторів), природи галогеновмісного електрофільного реагенту, 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, рентгеноструктурний аналіз, спектральні методи: ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, гомоядерна кореляційна спектроскопія COSY, ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерна кореляційна спектроскопія (HSQC, HMBC).

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 структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія 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) з галогенами проходить з анелюванням тіа(окса, селена)золінового чи тіа(окса, селена)зинового циклів, в залежності 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, галогеноциклізації 4-іміно-1-метил-2-

пропаргілтіопіразоло[3,4-*d*]піримідину або 2-пропаргілтіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду приводять до відповідних 1-галогенометиліден похідних *Z*- чи *E*-конфігурації.

У трициклічних тіазолінопіразоло[3,4-*d*]піримідиній тригалогенідах виявлена анізохронність сигналів ЯМР протонів в *орто*- та *мета*-положеннях та ^{13}C N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням фенільного ядра внаслідок впливу тригалогенідного аніона.

Показано, 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 природи алкенільного фрагмента.

Встановлено, що регіоспрямованість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду з тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома вуглецю алільного фрагмента. Алільний та метилбутенільний тіоетери (селеноетери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотїазино- чи селеназолохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і приводить до утворення суміші регіоізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду тетрагалогенідами телуру проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного *E*-ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано, що електрофільна циклізація N-алкенільних похідних 2-тіоксодїазинонів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами проходить регіоселективно з ателюванням тіазолінового 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 у третьому положенні піримідину. N-1,3-Незаміщені похідні 2-S(Se)-алкенільованих піримідинонів циклізуються *n*-алкоксифеніл-телуртрихлоридами з утворенням поліциклічних тіазоліно(селеназоліно) піримідинових лінійних систем. Введення у положення 3 піримідину фенільного замісника змінює напрямок гетероциклізації і приводить до тіазолінопіримідинів ангулярної будови. Взаємодія S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону з *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридом, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до утворення молекулярних комплексів продуктів циклізації – тіазолінопіримідинів, з вихідним *n*-алкоксифеніл-телуртрихлоридом.

Показано, що стереоселективність арилтелуроохлорування 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 з утворенням суміші геометричних ізомерів.

З'ясовано вплив природи галогену у галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для галогеногетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється у порівнянні з бромом та йодом. Відмінність природи галогену у 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 протималарійна активність халькогеновмісних азо(азино)азинів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено ефективні методи синтезу нових похідних азинів з анельованими тіазольним, селеназольним, тіазиновим, селеназиновим, тіаселеназиновим циклами ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Одержані результати є важливими для пошуку та синтезу нових біологічно активних речовин.

Проведено біологічні дослідження отриманих сполук і експериментально встановлено, що низка синтезованих галогено- та телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну, протигрибкову та протималарійну 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); проф. Коваль Г.М. та к.б.н., доц. В.В. Пантьо (експериментальне визначення бактерицидних властивостей синтезованих сполук); доцентом Родріго Кунья (Бразилія) (експериментальне визначення протималарійної активності та фотофізичних властивостей).

Апробація результатів дисертації.

Основні результати роботи доповідались на міжнародних конференціях Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH (Харків, 2003, 2006, 2015

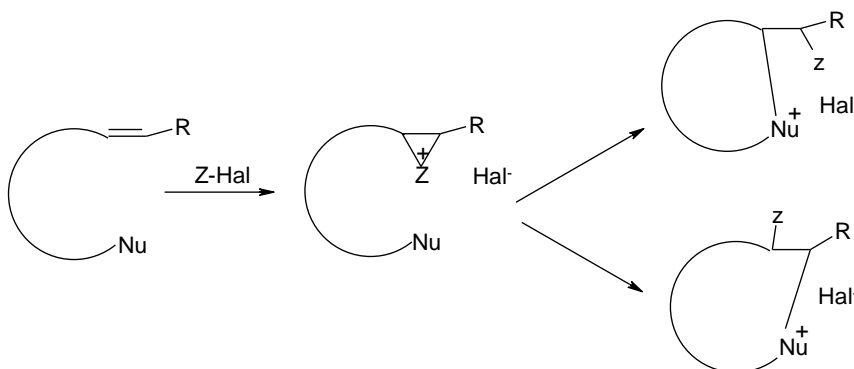
pp.); на всеукраїнських наукових конференціях «Львівські хімічні читання» (Львів, 2013, 2015, 2019 р.); на всеукраїнських конференціях молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Київ, 2014, 2018; Харків, 2018); на Українських конференціях з органічної хімії (Чернігів, 2007; Ужгород, 2010; Чернівці, 2013; Полтава, 2016; Луцьк, 2019); на українській конференції «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті» (Тернопіль, 2015 р.); 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 79 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 на українських та міжнародних конференціях.

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Необхідною умовою проходження реакції електрофільної гетероциклізації є наявність кратного зв'язку, що взаємодіє з електрофільним реагентом, та додатково – внутрішньомолекулярного нуклеофільного центру. При дії на таку сполуку галогеновмісного електрофільного реагенту можливе утворення продуктів приєднання та ізомерних продуктів гетероциклізації:



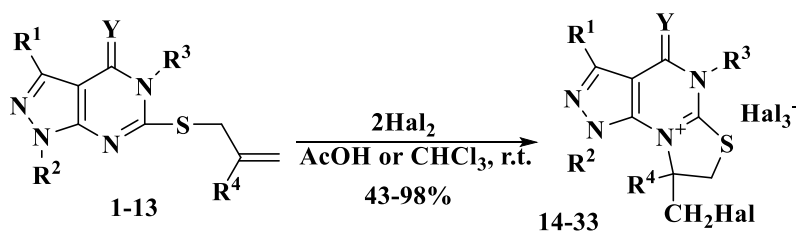
Для дослідження закономірностей проходження реакцій електрофільної гетероциклізації S(Se,O,N)-алкенільних та алкінільних похідних азинів і діазинів з галогено- та халькогеновмісними електрофільними реагентами як азини ми використали піразолопіримідини, тієнопіримідини, хіназоліни, піримідини та хіноліни, що містять алкенільний чи алкінільний замісник у різних положеннях гетероциклу. Вибір таких субстратів мотивується високою біологічною активністю базових гетероциклів, яка може підвищитися при анелюванні додаткового нітрогеновмісного циклу. Як електрофільні реагенти використані галогени (бром, йод та хлор), тетрагалогеніди селену і телуру, арилтелур-тригалогеніди. Регіо- та стереоселективність галогеногетероциклізації залежить від природи азини, положення та виду алкенільного чи алкінільного замісника, нуклеофільності додаткового внутрішньомолекулярного нуклеофільного центру. Особливість використання халькогеновмісних електрофільних реагентів полягає у синтезі маловивчених та перспективних у біологічному відношенні селено- та телурофункціоналізованих поліядерних азинів з ендо- чи екзоциклічним атомом халькогену.

Отже, варіювання структури алкеніл(алкініл)функціоналізованого азинового субстрату та природи галогеновмісного електрофільного реагенту відкриває шлях до цілеспрямованого синтезу нових поліядерних азинів, а визначення структурних факторів дозволяє керувати процесом ЕВЦ, що є простим у виконанні.

1. Електрофільна галогеногетероциклізація S(N,O,Se)-алкенільних(алкінільних) азинів

Електрофільна галогеногетероциклізація S(O, N)-алкенільних (алкінільних) похідних піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів

Першими об'єктами для дослідження електрофільної галогеногетероциклізації були вибрані синтетично доступні 6-алкенілтіо-5-фенілпіразоло[4,3-d]піримідини **1-13**, що містять різні функціональні групи в 1, 3 та 4 положенні. Враховуючи наявність алкенільного замісника і одного додаткового нуклеофільного центру очікуваною була внутрішньомолекулярна циклізація під дією галогенів за участю атома азоту у положенні 7 піразолопіримідину. Встановлено, що термінально незаміщені 6-алкенілтіо-5-арилпіразоло[3,4-d]піримідини **1-13** циклізуються галогенами (бромом, йодом) з анелюванням тіазолінового циклу, незалежно від природи галогену, виду замісника у положенні 4 піримідину (оксо- чи іміно-групи), полярності розчинника і утворюють тригалогеніди тіазолінопіразолопіримідину **14-33**. При обробці цих тригалогенідів ацетоном чи натрій йодидом отримано моногалогеніди.



$R^1 = \text{H}(1-4, 6-12, 14-21, 24-32), \text{CH}_3(5, 22, 23), \text{SCH}_3(13, 33)$

$R^2 = \text{H}(1-7, 14-27), \text{Ph}(10-12, 28-32), \text{CH}_3(8, 9, 13, 33)$

$R^3 = \text{Ph}(1, 2, 5-11, 13-17, 22-31), p\text{-iPrC}_6\text{H}_4, (3, 4, 18-21), \text{CH}_3(12, 32)$

$R^4 = \text{H}(1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13-15, 18, 19, 22-25, 28, 29, 32, 33),$

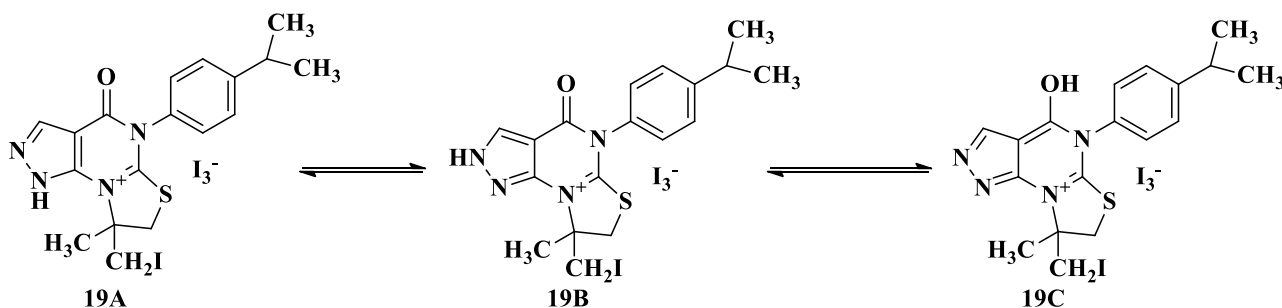
$\text{CH}_3(2, 4, 7, 7, 11, 16, 17, 20, 21, 26, 27, 30, 31)$

$Y = \text{O}(1-5, 14-23), \text{NH}(6-13, 24-33)$

$\text{Hal} = \text{Br}(14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33)$

$\text{I} = (15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31)$

Для доказу будови тригалогенідів були використано комплекс ЯМР спектральних досліджень (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Так, при аналізі кореляційних спектрів для піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинієвої системи **19**, що не містить замісника у положенні 1 піразолу, для протону NH знайдено 3 кореляції: з одним із протонів йодометильної групи, що свідчить про локалізацію цього протона у положенні 1 трициклічної системи (таутомерна форма **19A**), з ароматичним протоном піразольного фрагменту, що вказує на локалізацію у положенні 2 (таутомерна форма **19B**), а несподівана наявність кореляції з протоном фенільного фрагменту свідчить про наявність неочікуваної таутомерної форми **19C**. У вихідних тіоетерах таутомерної форми **C** не спостерігали.



У літературі відомі реакції розкриття тіазолінового циклу тіазолінопіримідиній галогенідів під дією різних нуклеофілів з утворенням меркапто- чи гідроксиалкілпіримідинів або дисульфідів. Для дослідження дії нуклеофілів трибромід **16** обробили водним розчином сульфиту натрію. У результаті реакції виділено неочікуваний продукт відновлення карбонільної групи піримідину з утворенням диброміду **16a**. Наявність тіазолінового циклу підтверджується численними кореляціями між аліфатичними протонами при проведенні експерименту з гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО, рис. 1). Також важливим аргументом утворення **16a** 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 протона NH у другому положенні піразольного циклу.

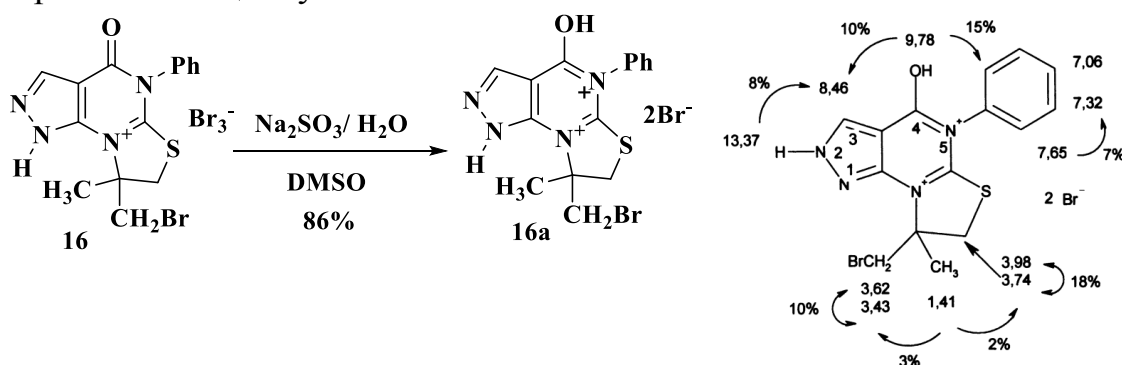
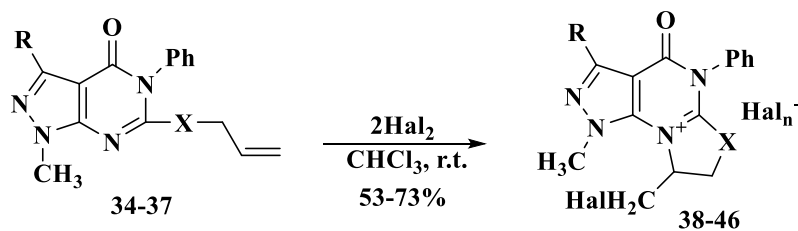


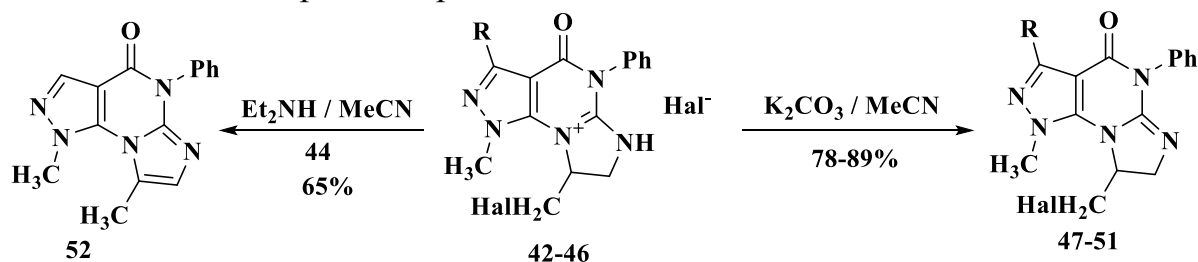
Рис. 1. Схема гомоядерних кореляцій для сполуки **16a**.

Заміна гетероатома сульфуру, зв'язаного з термінально незаміщеним алільним замісником, на кисень чи нітроген не впливає на регіонапрямленість процесу галогенування. Так, алілокси- чи аліламінопіразоло-5-фенілпіразоло[3,4-*d*]піримідини **34-37** циклізуються галогенами з анелюванням оксазолінового **38-41** чи імідазольного циклу **42-46**. Слід зазначити, що при використанні як електрофільного реагенту хлору вперше вдалося виділити монохлорид імідазоліпіразолопіримідинію **42**.



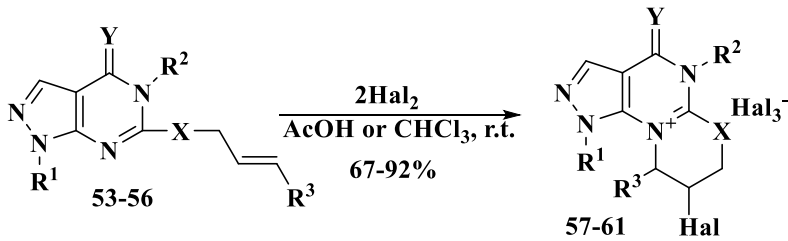
R= H(34, 36, 38, 39, 42-44), CH₃(40, 41, 45, 46),
 X= O(34, 35, 38-41), NH(36, 37, 42-46),
 Hal= Br(38, 40, 43, 45), I= (39, 41, 44, 46), Cl (42),
 n= 1(42), 3(38-41, 43-46)

Піразолоімідазоліпіримідиній галогеніди **42-46** при дії карбонату калію чи діетиламіну в ацетонітрилі зазнають часткового (**47-51**) чи повного (**52**) дегідрогалогенування. В останньому випадку дегідрогалогенування супроводжується прототропною ізомеризацією. Отже, використання різних основ дозволяє цілеспрямовано отримувати імідазолінопіразолопіримідини з галогенометильним замісником, здатним для подальшої функціоналізації, чи ароматичні імідазоліпіразолопіримідини.



R= H(42-44, 47-49), CH₃(45, 46, 50, 51),
 Hal= Cl(42, 47), Br(43, 45, 48, 50), I(44, 46, 49, 51)

При галогенуванні термінально заміщених алільних піразолопіримідинів регіоселективно аелюється азиновий цикл (рис. 2). Так при бромованні чи йодуванні цинамільних чи кротонільних тіоетерів або етерів піразолопіримідину **53-56** одержано функціоналізовані піразолопіримідино-тіазиний та оксазиний тригалогеніди **57-61**. Така зміна направленості реакції пояснюється зміною полярності кратного зв'язку.



$R^1 = \text{H} (53, 54, 57-60), \text{CH}_3 (55, 61),$
 $R^2 = \text{Ph} (53, 54, 56-58, 61), p\text{-iPrC}_6\text{H}_4, (55, 59, 60),$
 $R^3 = \text{Ph} (53-55, 57-60), \text{CH}_3 (56, 61),$
 $Y = \text{O} (53, 54, 56-61), \text{NH} (55),$
 $X = \text{S} (53-55, 57-60), \text{O} (56, 61),$
 $\text{Hal} = \text{Br} (57, 59), \text{I} (58, 60, 61)$

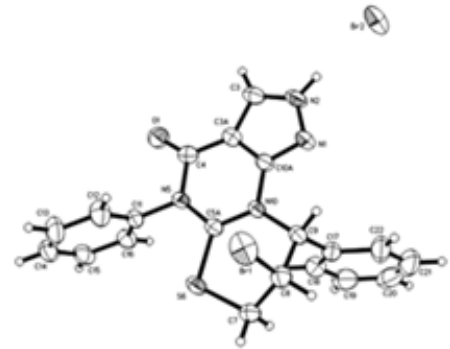
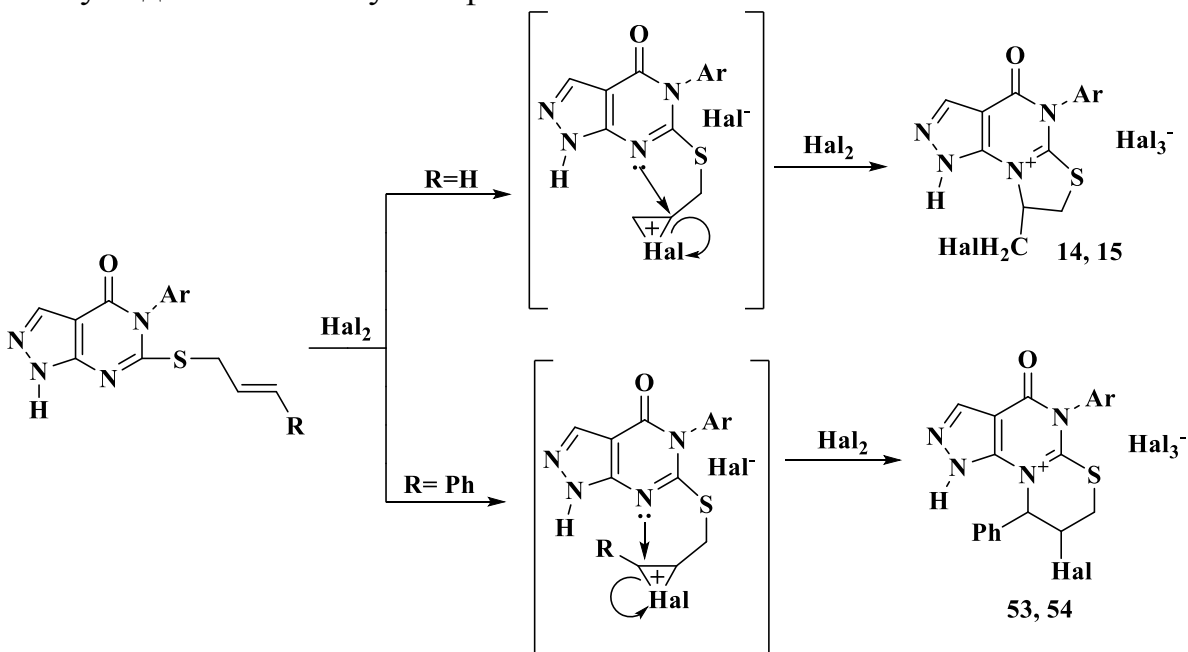
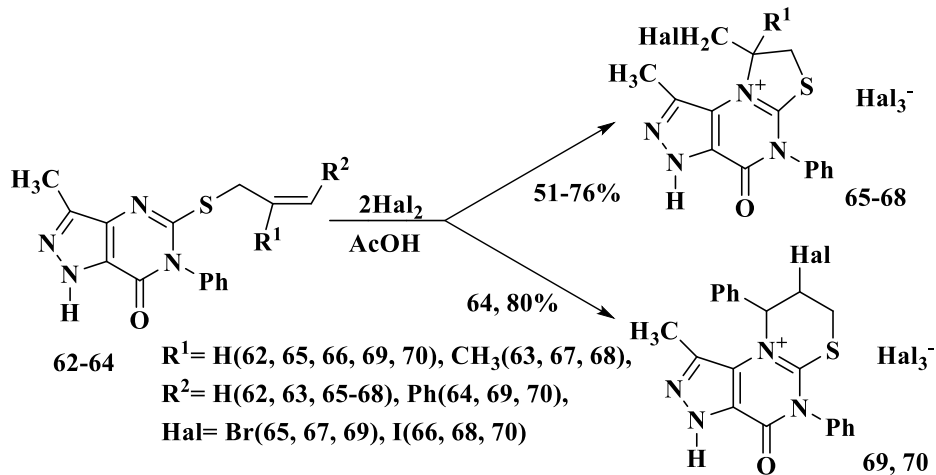


Рис. 2. Будова сполуки **57a** за результатами рентгеноструктурного дослідження.

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



Аналогічні закономірності виявлені і при галогенуванні алкенільних тіопохідних піразоло[4,3-*d*]піримідину. Галоциклізація алільних та цинамільних тіоестерів **62-64** приводить до анелювання тіазольних **65-68** та тіазинових **69,70** циклів відповідно. Це свідчить про те, що спосіб анелювання піразольного цикла до піримідину не впливає на регіоселективність галогенування.



При детальному аналізі спектрів ЯМР 1H та ^{13}C у різних розчинниках і температурних режимах цікавим виявився факт анізохронності сигналів *орто*- і *мета*-протонів та зв'язаних з ними ароматичних атомів карбону фенільного замісника у тіазолінопіразолопіримідиній трийодиді **68**, обумовлений загальмованим обертанням фенільного замісника. Найімовірніше, магнітна нееквівалентність пов'язана з наявністю тісної йонної пари, що складається з гетероциклічного катіона, у якому заряд делокалізований у тріаді $N=C-N$, та об'ємного тригалогенід аніона, який в умовах експерименту наближається до площини гетероциклу і, відповідно, заважає вільному обертанню фенільного замісника. Слід зазначити, що знайдена анізохронність наявна і в інших *N*-арильних тригалогенідах.

З метою подальшого дослідження структурних факторів на процес електрофільної гетероциклізації алкенільний фрагмент у вихідному субстраті перемістили від екзоциклічного атома сульфуру до ендациклічного атома нітрогену *N*-5. 5-Алілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они **70-72** є цікавими об'єктами досліджень через можливість циклізації як на атом сульфуру з утворенням лінійної трициклічної системи, так і на атом оксигену з утворенням ангулярного трициклу. Виявилось, що при галогенуванні **70-72**, у залежності від наявності замісника біля екзоциклічного атома сульфуру відбувається анелювання як тіазолінового **73-76**, так і оксазолінового **77, 78** циклів, що чітко підтверджено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 3) та кореляційними спектрами (рис. 4).

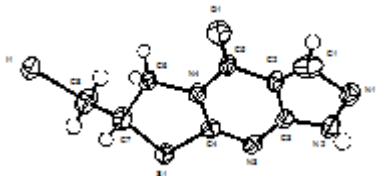
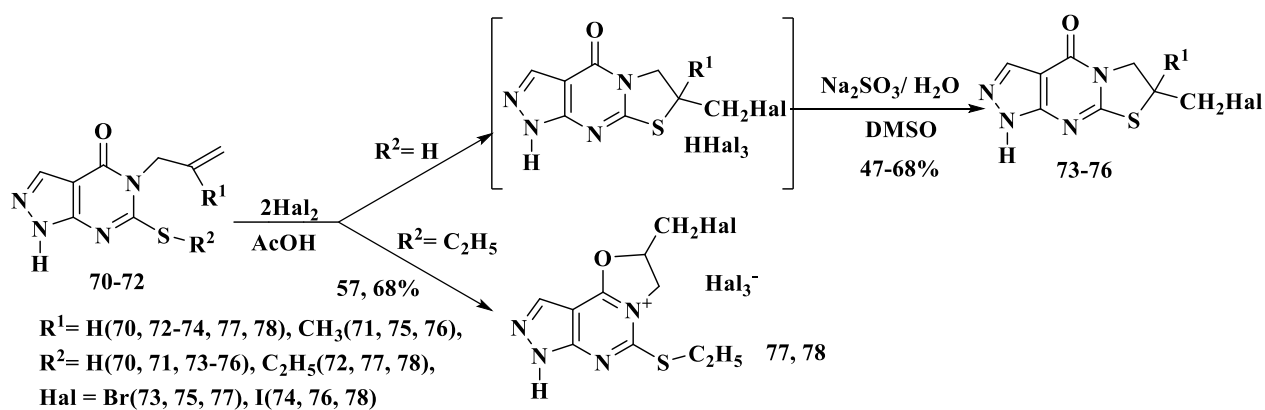


Рис. 3. Будова сполуки **74** за результатами рентгено-структурного дослідження.

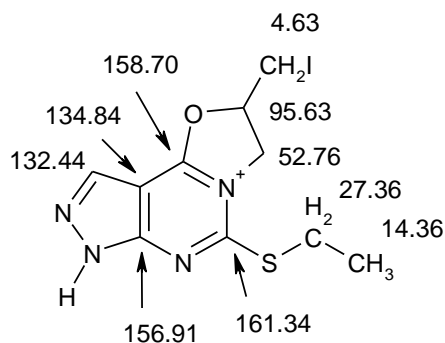


Рис. 4. Дані ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - C_6D_6) трийодиду **78**.

У випадку галогенування N7-алільних піразолопіримідинів **79-81** також вдалося отримати ангулярні оксазолопіразолопіримідини **83-88**. Як виявилось, час проведення реакції відіграє дуже важливу роль. Так, при бромованні 7-алільпіразолопіримідину протягом 3 год **81** виділено продукт приєднання **82**, будова якого доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 5). Коли збільшили час реакції до 24 год, то виділили оксазолопіразолопіримідиній трибромід **87**.

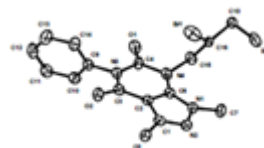
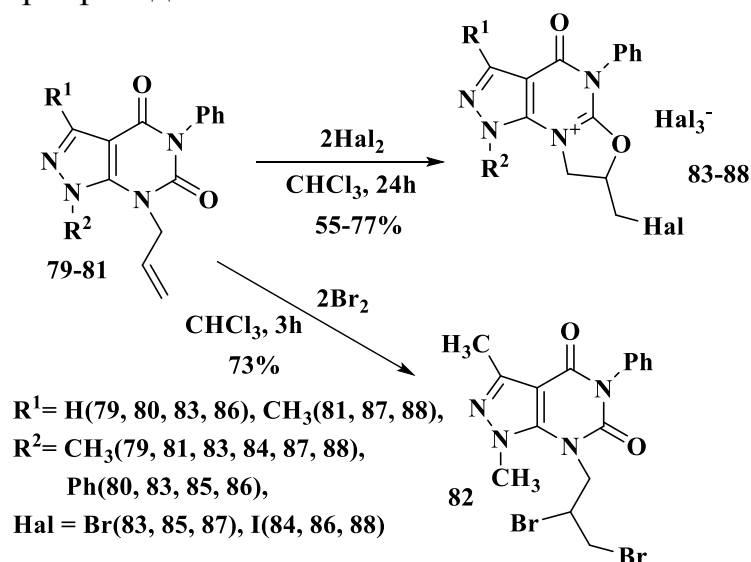
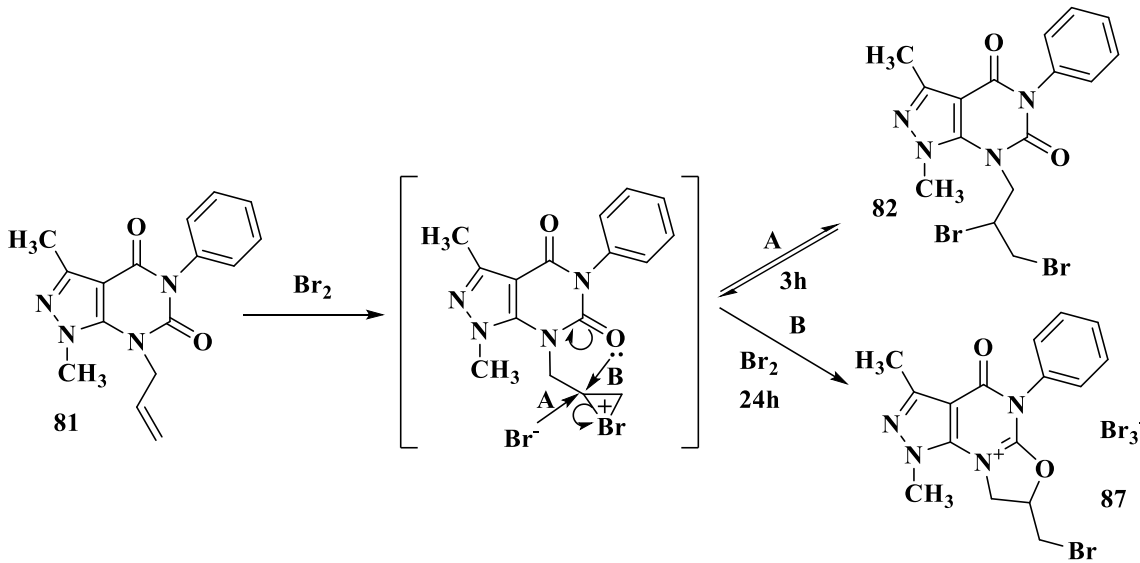


Рис. 5. Результати рентгено-структурного дослідження для сполуки **82**.

Очевидно, на утворення продуктів приєднання та циклізації впливає кінетичний та термодинамічний фактори. Утворення продукту приєднання пояснюється меншою нуклеофільністю атома кисню у порівнянні з сульфуром і бромід-аніон атакує C2 атом бромонієвого катіона (напрямок А). При довготривалому проведенні реакції з двократним надлишком бромиду утворюється

термодинамічно вигідніший оксазолінопіразолопіримідиній трибромід (напрямок В).



Галогеноциклізації пропаргільних тіоетерів піразолопіримідину цікаві можливістю утворення продуктів циклізації, які міститимуть екзоциклічний галогенометиліденовий фрагмент. Встановлено, що галогенування пропаргільного тіоетеру **89**, що містить у положенні 4 іміногрупу та у положенні 1 метильну групу у середовищі оцтової кислоти проходить регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазолінового циклу **92, 93** з цисоїдною орієнтацією олефінового протона та атома карбону метиленової групи. Аргументом на користь даної неочікуваної геометрії молекули є відсутність явного ЯЕО між сигналом протонів метильної групи та сигналом олефінового протона в експерименті NOESY-1D (рис. 6). Дія галогенів при кімнатній температурі на пропаргільні тіоетери **90, 91**, що містять у положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідинової системи оксогрупу та незаміщені у положенні 1 піразолу, веде до зовсім іншого результату. Реакцію проводили у середовищі льодяної оцтової кислоти, хлороформу та ацетонітрилу. Згідно спектральних даних в усіх випадках утворюється суміш геометричних (**94a -98a** та **94b-98b**) та структурних ізомерів (**94c-98c**). У разі бромовання тіоетеру **90** за температури 80°C зростає кількість продукту прототропного перегрупування з ендациклічним подвійним зв'язком **95c**. Тривале кип'ятіння в оцтовій кислоті чи декаліні суміші не привело до повного перегрупування. В умовах кінетичного контролю бромовання проводили при охолодженні до $-10-15^\circ\text{C}$, однак отримали суміш ізомерів, співвідношення яких не відрізняється від одержаного при кімнатній температурі.

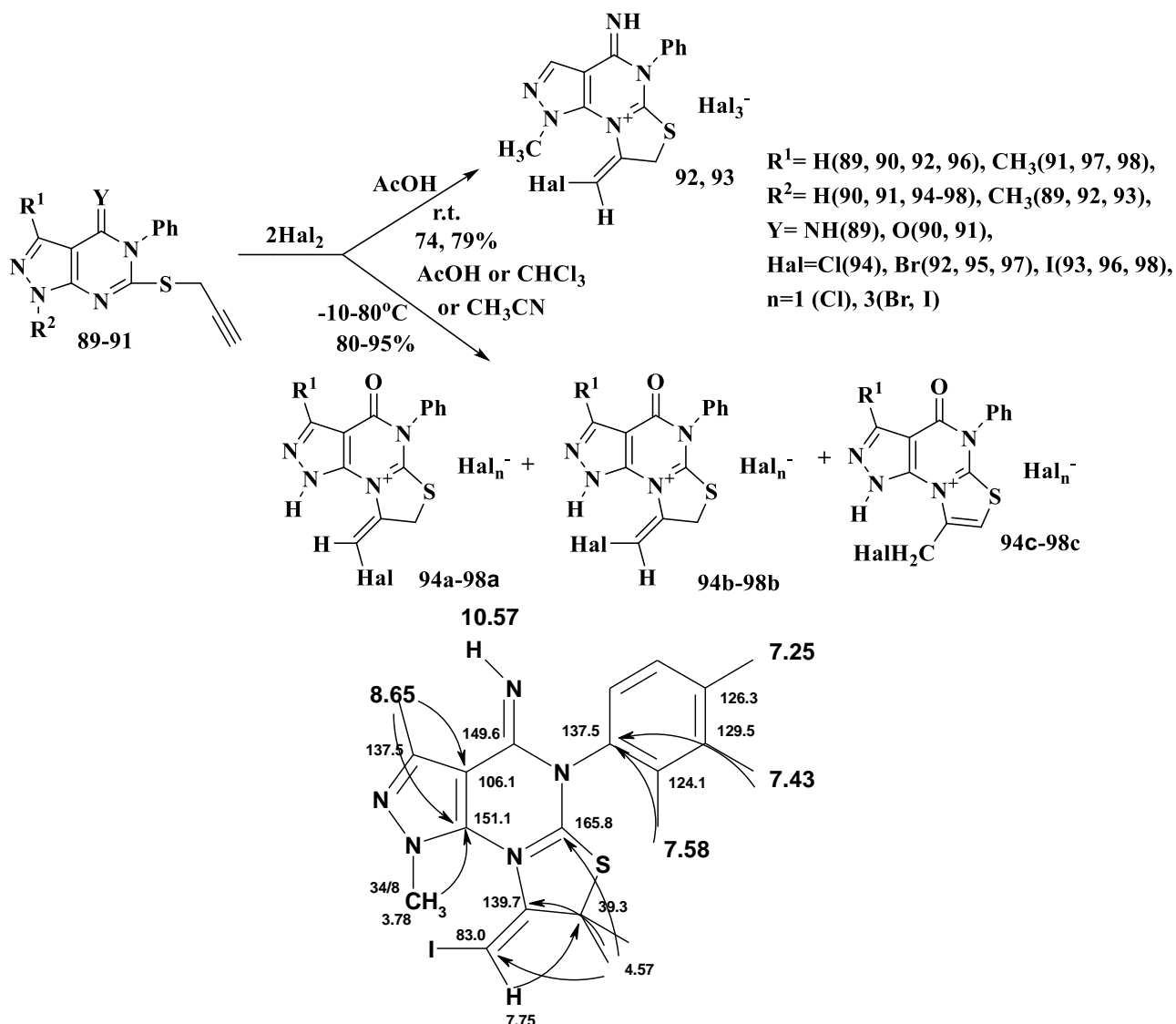


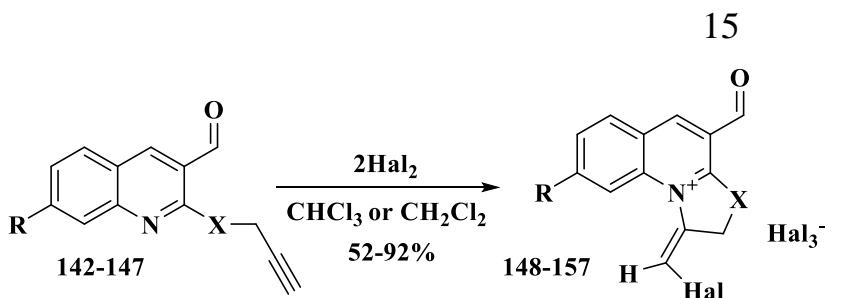
Рис. 6 Схема гетероядерних взаємодій для сполуки **93**.

Знайдено, що функціональна група у положенні 4 піразолопіримідинової системи (оксо- або іміно-) та наявність замісника у положенні 1 піразолу суттєво впливає на хемоселективність гетероциклізації пропаргільних тіоетерів.

Отже, взаємодія галогенів з алкеніл- та алкінілфункціональованими піразолопіримідинами проходить регіоселективно з лінійним або ангулярним анелюванням азольного чи азинового циклів залежно від природи замісника біля термінального атома карбону, положення алкенільного замісника у гетероциклі, нуклеофільності центру, за яким відбувається циклізація.

Електрофільна галогеноциклізація 2-S(Se,O)-алкенільних (алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду

Іншою азиновою системою для дослідження регіонаправленості галогеногетероциклізації були вибрані 2-S(O,Se)-алкенілзаміщені хінолін-3-карбальдегіди. Встановлені закономірності галогенування 5-фенілзаміщених алкенільних похідних піразолопіримідину були використані для галоциклізацій цих хінолін-3-карбальдегідів. Слід було також з'ясувати вплив природи



R= H(142, 144, 146, 148, 149, 152, 153, 156),
 CH₃(143, 145, 147, 150, 151, 154, 155, 157)
 X= S(142, 143, 148-151), O(144, 145, 152-155), Se(146, 147, 156, 157),
 Hal= Br(148, 150, 152, 154, 155), I(149, 151, 153, 155, 157)

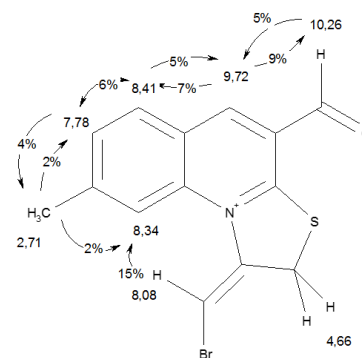
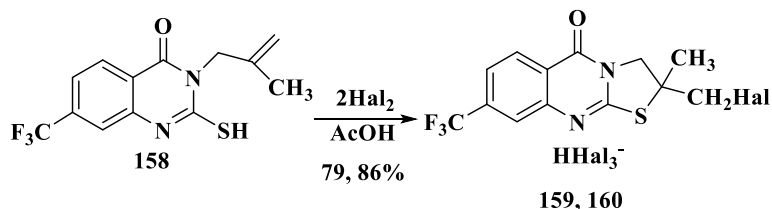


Рис.8. Схема гетероядерних ¹H–¹³C кореляцій для сполуки **148**.

Електрофільна галогеноциклізація 3-металіл-2-меркапто-7-трифторометилхіназолін-4-ону

Електрофільну галогеноциклізація N-металільних похідних хіназолонів, що містять у положенні 2 піримідину незаміщений атом сульфуру, до наших робіт не досліджували. Встановлено, що галоциклізація хіназолону **158** відбувається за участю металільного замісника та атому сульфуру, як і для аналогічних 5-алкеніл-2-тіоксопіразолопіримідинонів **70-72**. Наявність трифторометильного замісника дає підстави очікувати потенційну біоактивність синтезованих тіазолінохіназолонів **159, 160**.



Hal= Br(159), I(160)

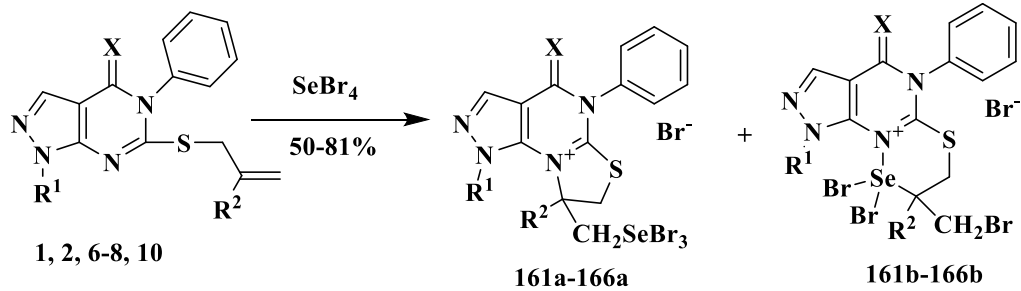
Отже, регіохімія процесу електрофільної галогеногетероциклізації S(O,N,Se)-алкеніл(алкініл)функціоналізованих азинів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алкенільного замісника та положення алкенільного замісника у гетероциклі.

2. Електрофільна халькогенгалогеногетероциклізація S(Se,N)-алкеніл-(алкініл)-заміщених азинів

Електрофільна гетероциклізація S-алкенільних похідних піразоло[3,4-d]-та піразоло[4,3-d]-піримідинів під дією тетраброміду селену

Використання для електрофільної циклізації галогенідів селену відкриває нові синтетичні можливості, пов'язані, перш за все, з синтезом маловивчених та перспективних у сенсі біоактивності селеновмісних гетероциклів.

Встановлено, що у випадку дії тетраброміду селену на тіоалкенільні похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину **1,2,6-8,10** у всіх випадках утворюються суміші ізомерних продуктів **161a-166a** та **161b-166b** у різних співвідношеннях. Тетрабромід селену використовували як попередньо отриманий, так і одержаний *in situ* дією надлишку HBr на діоксид селену. 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.



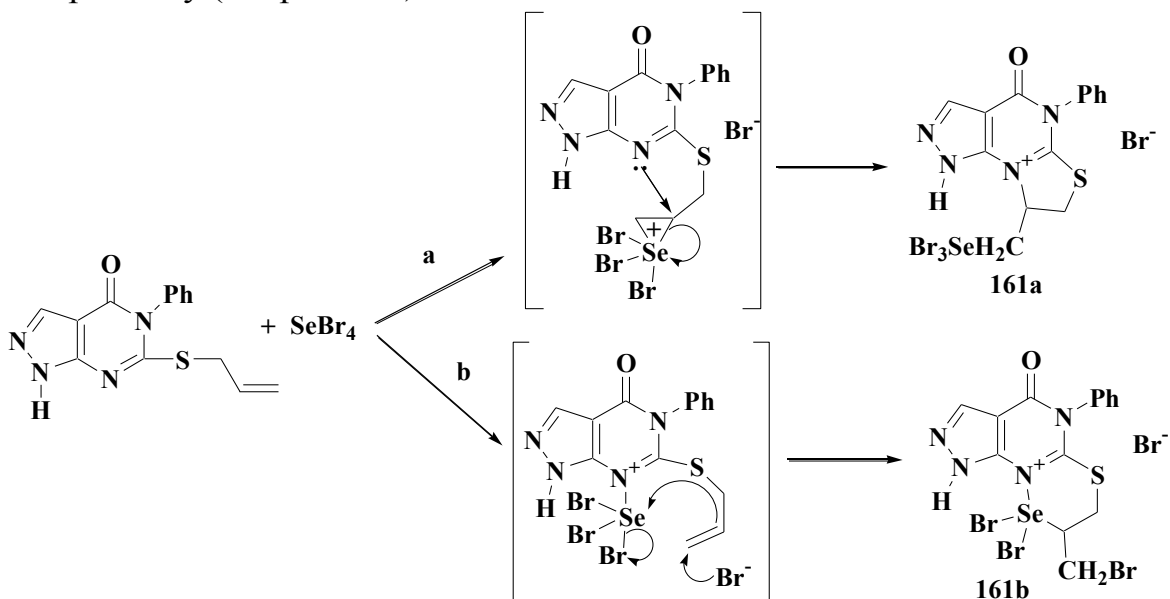
$R^1 = \text{H}$ (1, 2, 6, 7, 161a,b-164a,b), CH_3 (8, 165a,b), Ph (10, 166a,b)

$R^2 = \text{H}$ (1, 6, 8, 10, 161a,b, 163a,b, 165a,b, 166a,b), CH_3 (2, 7, 162a,b, 164a,b)

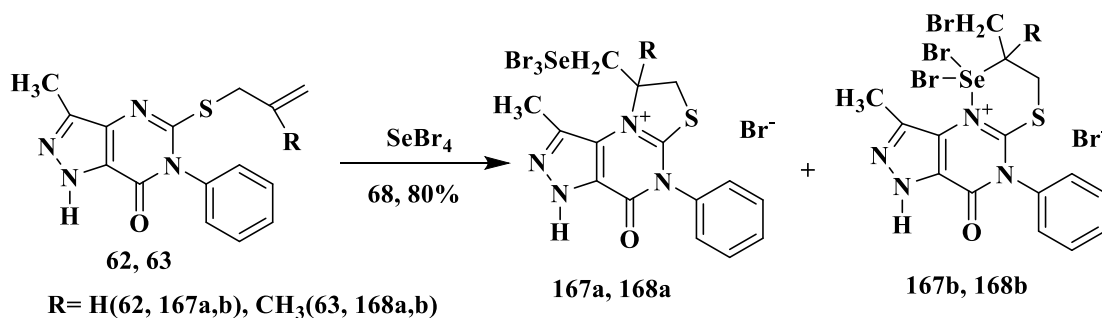
$X = \text{O}$ (1, 2, 161a,b, 162a,b), NH (6-8, 10, 163a,b-166a,b)

Так, при проведенні циклізації у середовищі хлороформу співвідношення ізомерів приблизно 1:1, а при використанні як розчинника льодяної оцтової кислоти зростає вміст продукту з ендосиклічним атомом селену – співвідношення ізомерів (**a:b**) складає 1:5. При введенні у положення 1 піразольного фрагменту фенільного замісника і проведенні реакції у середовищі оцтової кислоти вдалося одержати практично чистий бромід з ендосиклічним атомом селену **166b**.

Результат реакції визначається регіоспрямованістю первинної атаки: у разі атаки електрофіла по ендосиклічному атому нітрогену утворюється тіаселеназиновий цикл (напрямок *b*); атака ж по $\text{C}=\text{C}$ зв'язку та наступна внутрішньомолекулярна циклізація приводить до 5-членного (тіазолінового) гетероциклу (напрямок *a*):



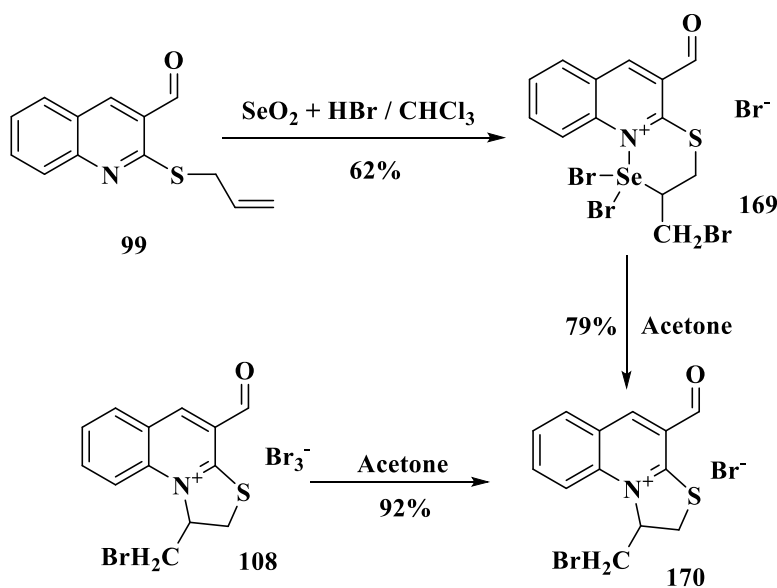
Дія тетраброміду селену на алільні тіоетери піразоло[4,3-*d*]піримідину також приводить до утворення сумішей продуктів **167** та **168**:



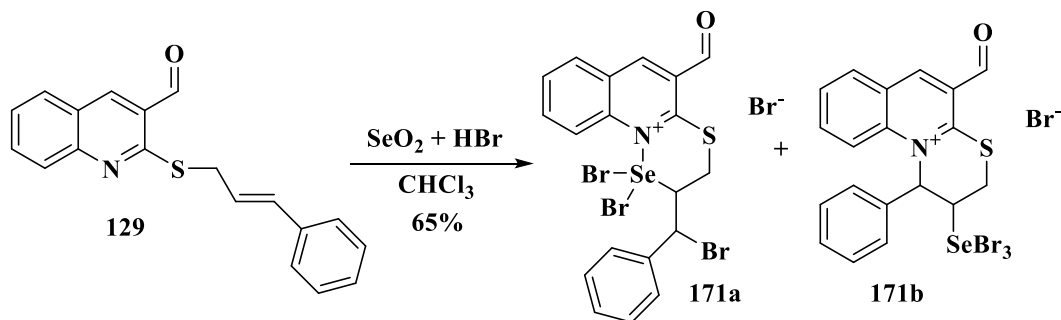
Таким чином, модифікація структури алкенільного тіоетеру піразолопіримідину та вибір розчинника дає можливість селективного синтезу трициклічних конденсованих систем із анельованим тіаселеназиновим циклом.

*Електрофільна халькогенгалогеногетероциклізація 2-*S*(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду*

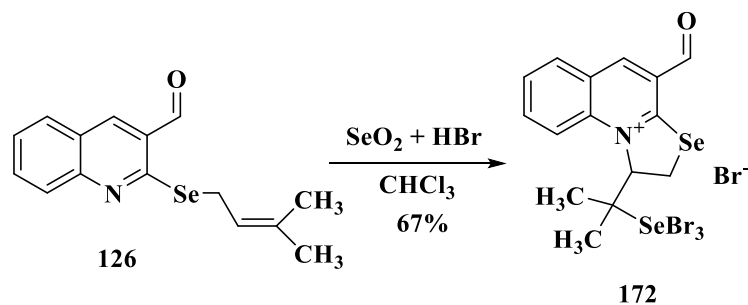
Якщо азином є хінолін, то регіонаправленість селеноциклізації дещо змінюється. Так, при реакції 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду **99** із еквімолярною кількістю діоксиду селену у шестикратній кількості бромоводневої кислоти у хлороформі при кімнатній температурі утворюється тільки тіаселеназинохіноліній бромід **169**. Додатковим доказом анелювання саме тіаселеназинового кільця свідчать хімічні перетворення броміду. Так, при обробці броміду **169** ацетоном відбувається екструзія селену і утворюється тіазолінохінолін **170**, який одержували зустрічним синтезом із триброміду **108**, отриманим бромциклізацією 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду **99**.



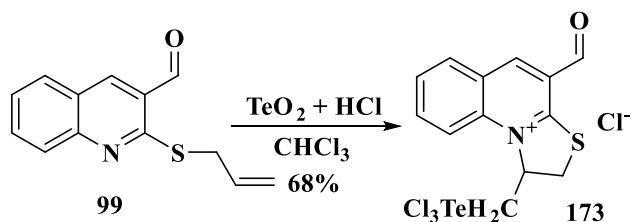
Натомість регіоселективність реакції зменшується при введенні фенільної групи до термінального атома карбону алільного замісника. Так, 2-цинамілтіохінолін-3-карбальдегід **129** при селеноциклізації утворює суміш продуктів гетероциклізації з ендо- (**171a**) та екзоциклічним (**171b**) атомом селену у співвідношенні 1:0.7. Очевидно, механізм утворення ізомерів подібний наведеному для алілзаміщеного піразолопіримідину з врахуванням впливу фенільного замісника.

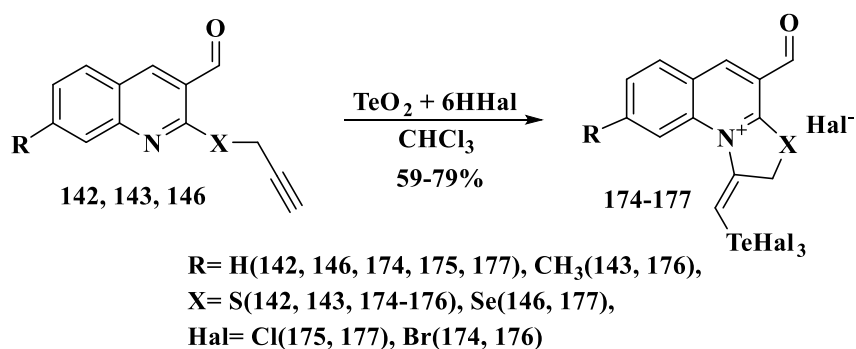


Введення двох метильних замісників до термінального атома карбону, а також заміна сульфуру на селен у положенні 2 хіноліну, підвищує селективність селеноциклізації з утворенням ангулярного селеназолохіноліній броміду **172**:



З'ясована також можливість проведення електрофільних циклізацій алільних та пропаргільних тіо(селено)етерів хінолін-3-карбальдегіду дією тетраклориду та тетраброміду телуру. Встановлено, що при перемішуванні реагентів у хлороформі при кімнатній температурі впродовж 4–5 год відбувається циклізація. На відміну від селеногалогенування процес проходить регіоселективно з утворенням гетероциклів з екзоциклічним телуровмісним фрагментом **173-177**. Утворення тільки таких продуктів телуроіндукованої циклізації, можливо, пояснюється меншою стійкістю зв'язку N^+-Te , що генерується при ателюванні тіателуразиного кільця.

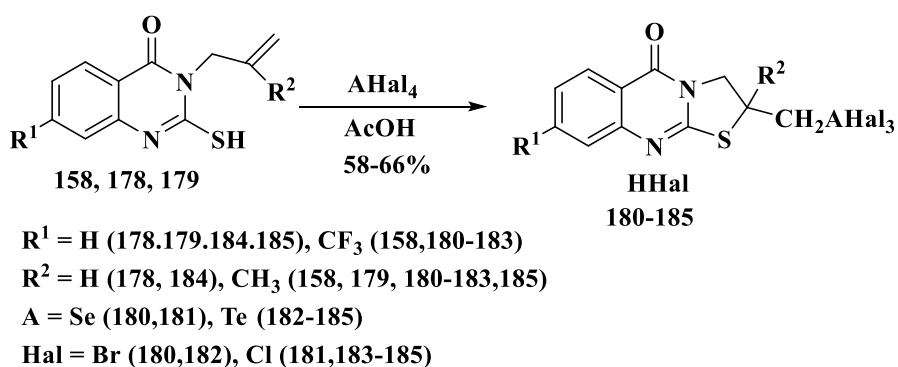




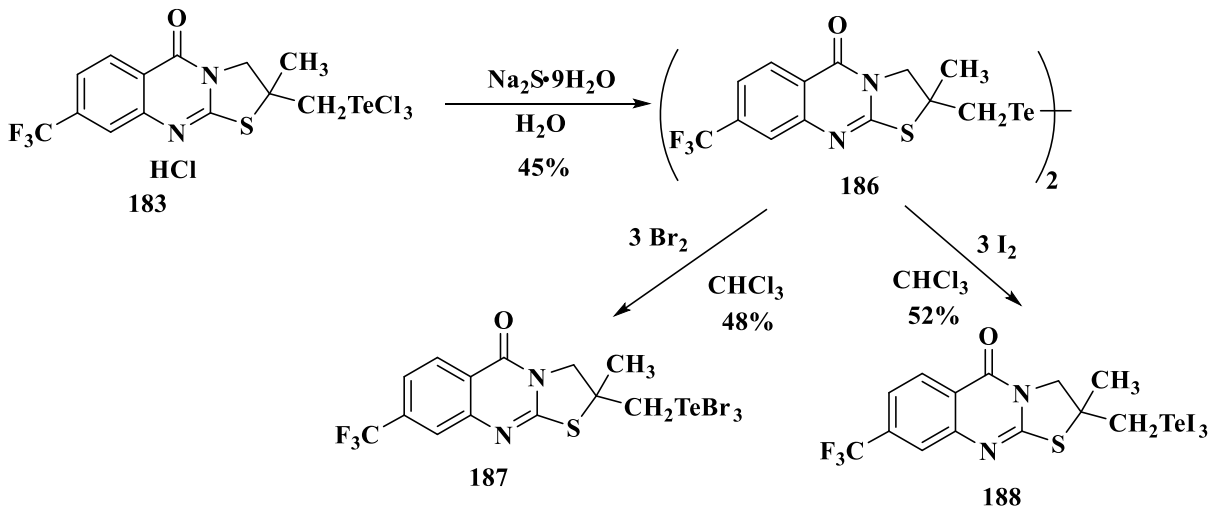
Отже, природа азину, наявність замісника біля термінального атома карбону алільного замісника та спосіб генерування електрофільного реагенту змінює напрямок халькогенгалогенування алкеніл (алкініл)функціоналізованих хінолінів у порівнянні з піразолопіримідинами.

Електрофільна халькогенгалогеногетероциклізація N-алкенільних (алкінільних) похідних хіназоліну та тісно[2,3-d]піримідину

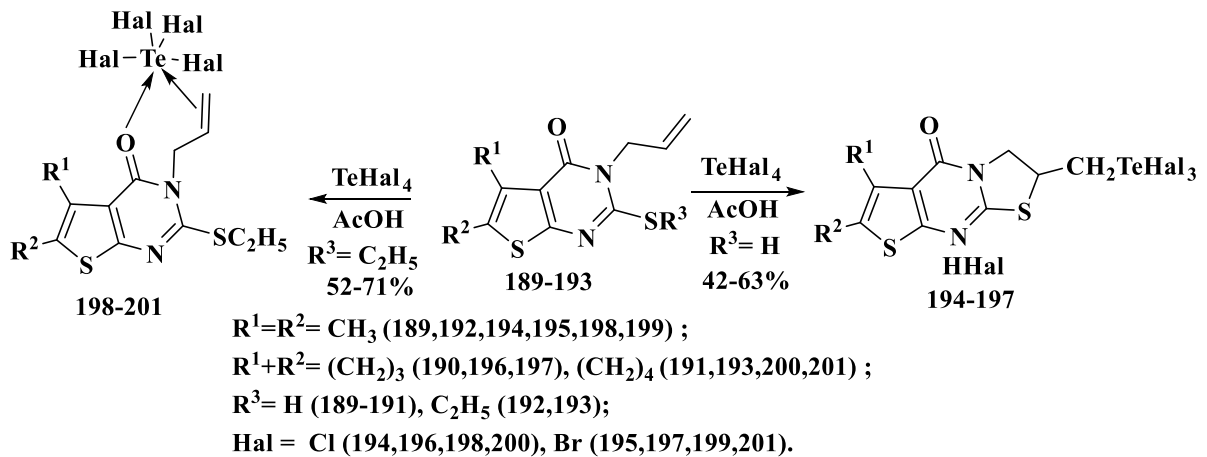
При халькогенгалогеноциклізації N-алкенільних хіназолонів процес регіоселективний, незалежно від природи халькогену. При дії тетрагалогенідів селену та телуру на N-алільні та металільні хіназолони **158**, **178**, **179** утворюються лінійні гідрогалогеніди тіазолінохіназолонів **180-185**. Такі халькогеновмісні тіазолохіназолони є досить стійкими, за винятком продукту циклізації тетрахлоридом селену, який при нагріванні в ДМСО розкладається.



При обробці гідрохлориду **183** водним розчином сульфиду натрію отримано бісгетероциклічний дителурид **186**. У літературі описано синтез арильних дителуридів, які використовують для синтезу арилтелуртригалогенідів. Ми застосували такий підхід для синтезу трийодотелурофункціоналізованого тіазолінохіназолону **188**, який неможливо отримати дією тетраїодиду телуру на відповідний алкенільний хіназолон **158**.



Було проведено серію досліджень можливості циклізації N-алільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідинону **189-193** під дією тетрагалогенідів телуру. Виявилося, що при телурогалогенуванні, в залежності від наявності замісника біля екзоциклічного атома сульфуру, утворюються продукти електрофільної циклізації **194-197**, як і у випадку хіназолонів, чи внутрішньомолекулярні π -комплекси **198-201**, які при обробці лугом утворюють вихідні алільні тієнопіримідинони **192,193**.



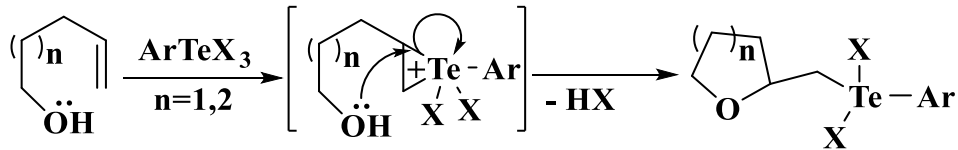
Таким чином, спрямованість електрофільної гетероциклізації алкенільних(алкінільних) похідних азинів тетрагалогенідами селену та телуру залежить від природи халькогену в електрофільному реагенті, замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту та природи базового азину.

3. Електрофільна гетероциклізація S(N,Se)-алкенільних (алкінільних) похідних діазинів під дією арилтелуротригалогенідів

Електрофільна гетероциклізація N-алкенільних похідних діазинів під дією арилтелуротригалогенідів

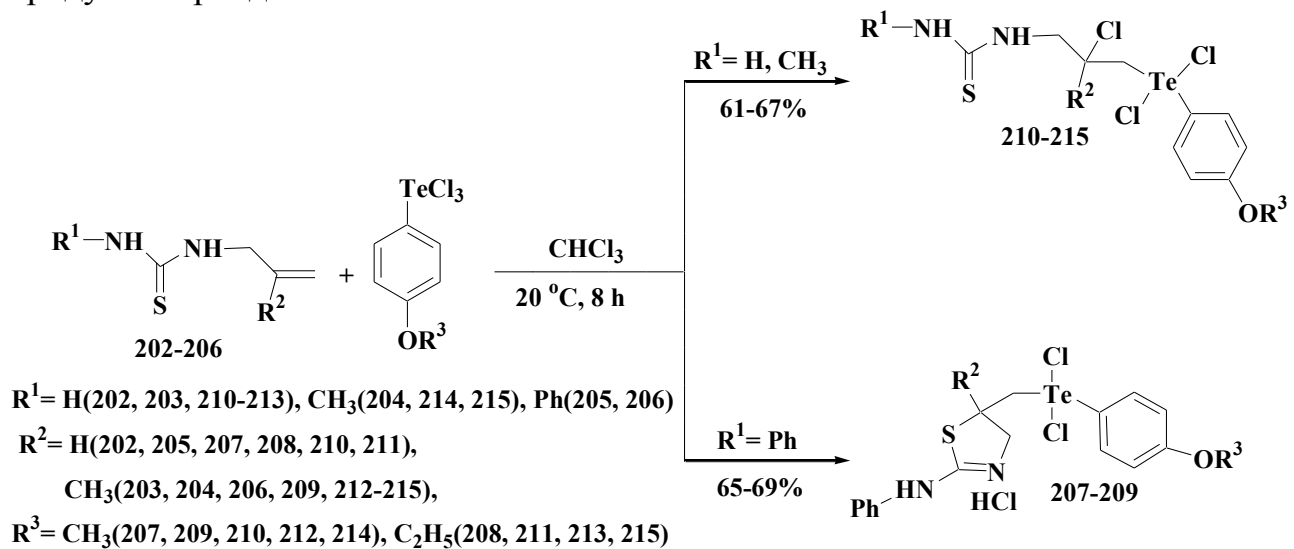
Тетрагалогеніди селену і телуру у реакціях електрофільної циклізації досліджують уже тривалий час. В той же час, арилтелуротригалогеніди як електрофільні реагенти в реакціях з (N)S-алкеніл функціоналізованими азинами

використані вперше. У літературі є одиничні приклади використання арилтелуротрихлоридів як електрофільних циклізуючих агентів, зокрема в реакціях електрофільної гетероциклізації ненасичених циклічних та ациклічних сполук з додатковим О-нуклеофільним центром, які відбуваються за наступним механізмом:



Заміна атома кисню як додаткового нуклеофільного центру сульфуром чи нітрогеном відкриває шлях до синтезу сульфур- та нітрогеновмісних гетероциклів.

Для з'ясування напрямку реакції *n*-алкоксифенілтелуротрихлоридів з *N*-алкенільними сполуками, що містять додатковий нуклеофільний центр, як реперні субстрати вибрані *N*-алкенільні тіосечовини **202-206**. Виявилось, що на можливість циклізації впливає природа замісника біля термінального атома нітрогену тіосечовини. Так, наявність акцепторного фенільного замісника у тіосечовинах **205, 206** сприяє перебігу циклізації *n*-алкоксифенілтелуротрихлоридами з утворенням гідрохлоридів тiazолінів **207-209** з екзоциклічним чотирикоординованим атомом телуру. Натомість, введення до атома нітрогену донорної метильної групи або атома гідрогену сприяє утворенню продуктів приєднання **210-215**:



З'ясовано, що знайдений напрямок гетероциклізації реалізується і для *N*-алільних похідних 2-тіоксопіримідинону та 2-тіоксохіназолону, які також містять *S*-нуклеофільний центр. Встановлено, що у середовищі оцтової кислоти при кімнатній температурі реакції алкенільних тіонів **216, 158, 178, 179** з *n*-алкоксифенілтелуротрихлоридами відбуваються регіоселективно з ателюванням тiazолінового циклу і утворенням гідрогалогенідів тiazолінопіримідинону **217** та тiazолінохіназолону **218-223**. Екзоциклічне положення арилтелурового фрагменту підтверджено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 9).

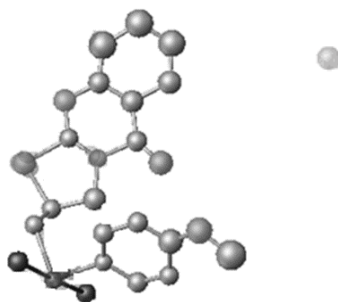
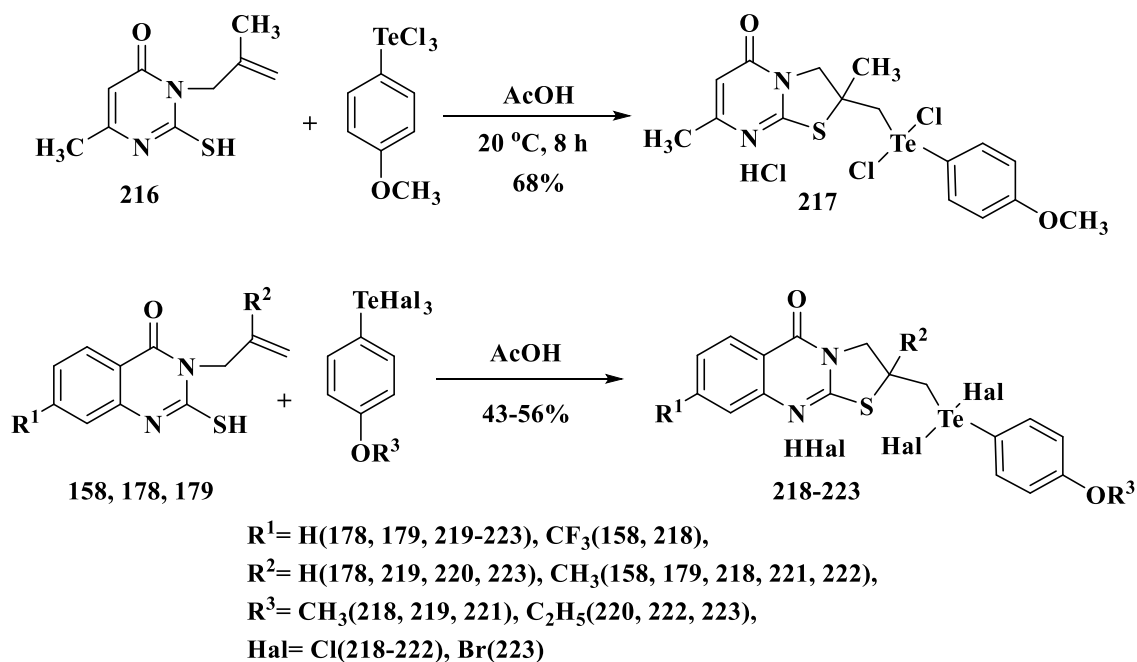
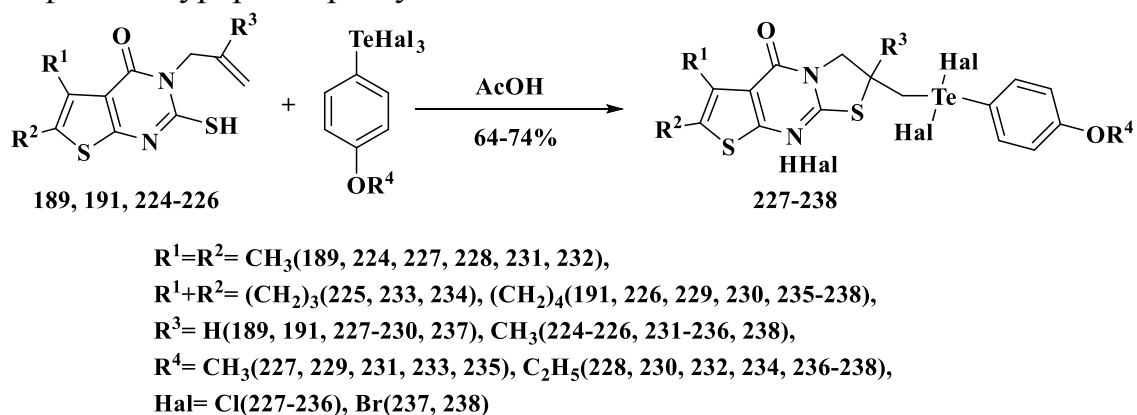
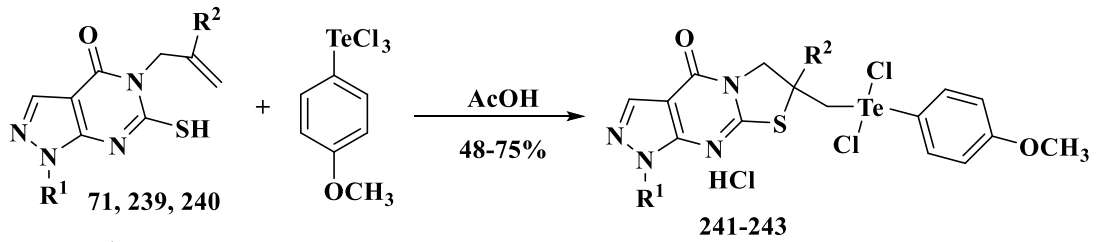


Рис.9. Молекулярна структура сполуки **219** за даними РСА.

Аналогічно відбувається телуроциклізація і N-алільних та металільних тієнопіримідинонів та піразолопіримідинонів, що свідчить про мінімальний вплив анельованого до піримідину циклу у таких реакціях. Цей вплив відображається тільки на виходах продуктів циклізації **227-238**, **241-243**. Слід зауважити, що на виходи також впливає природа галогену в електрофілі. Очевидно, це зумовлено більшою стабільністю хлоротелуронієвих катіонів у порівнянні з бромовмісними аналогами, що добре узгоджується з квантово-хімічними розрахунками. Введення етильного замісника до екзоциклічного атома сульфуру чи заміна його киснем приводить до утворення комплексу діазин – *n*-алкоксифенілтелуртрихлорид у співвідношенні 1:2.

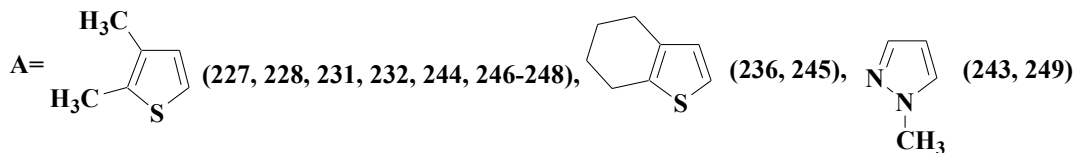
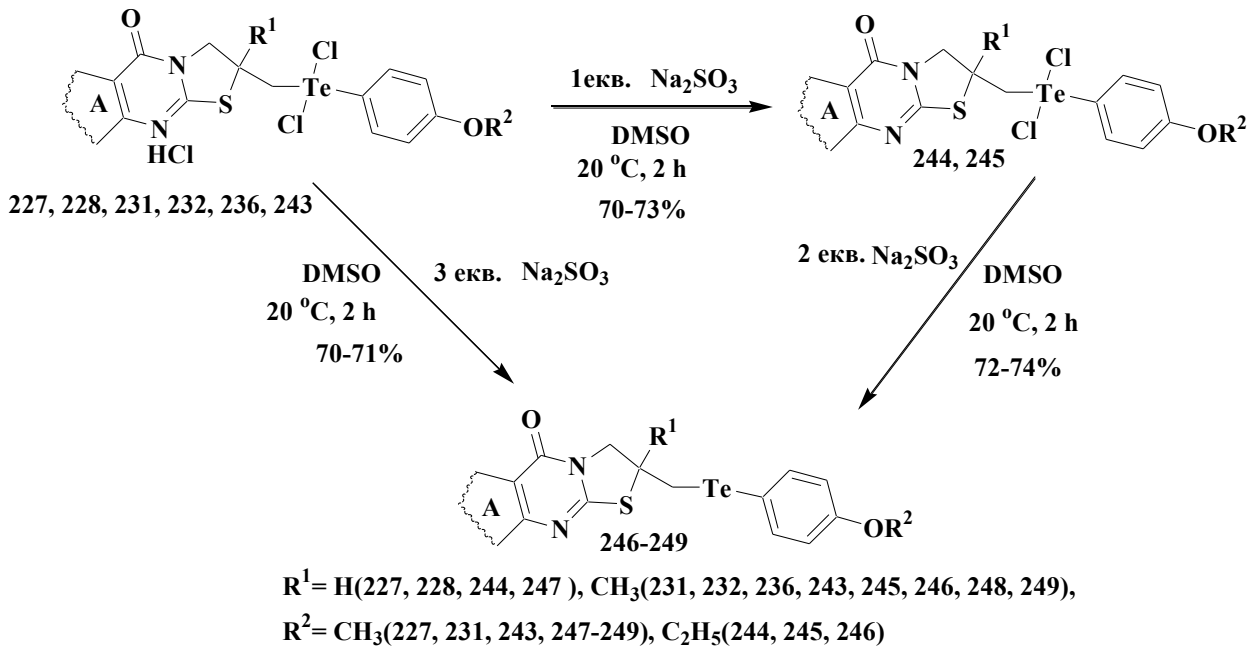




$R^1 = \text{H}(71, 241), \text{CH}_3(239, 240, 242, 243),$

$R^2 = \text{H}(239, 242), \text{CH}_3(71, 240, 241, 243)$

Солі тіазолінотієно(піразоло)піримідину **227-238, 241-243** у звичайних умовах є стабільними речовинами. При дії еквімолярної кількості відновника, сульфїту натрію, вони перетворюються у вільні основи **244, 245**, а надлишок відновника дозволяє отримати гетероцикли **246-249** з екзоциклічним двокоординованим атомом телуру. Різна електронна природа чотири- і двокоординованого атома телуру проявляється у спектрах ЯМР ^1H : в останньому випадку спостерігали сильнопольний зсув сигналів протонів ароматичного ядра та метиленової групи, з'єднаної з атомом телуру.

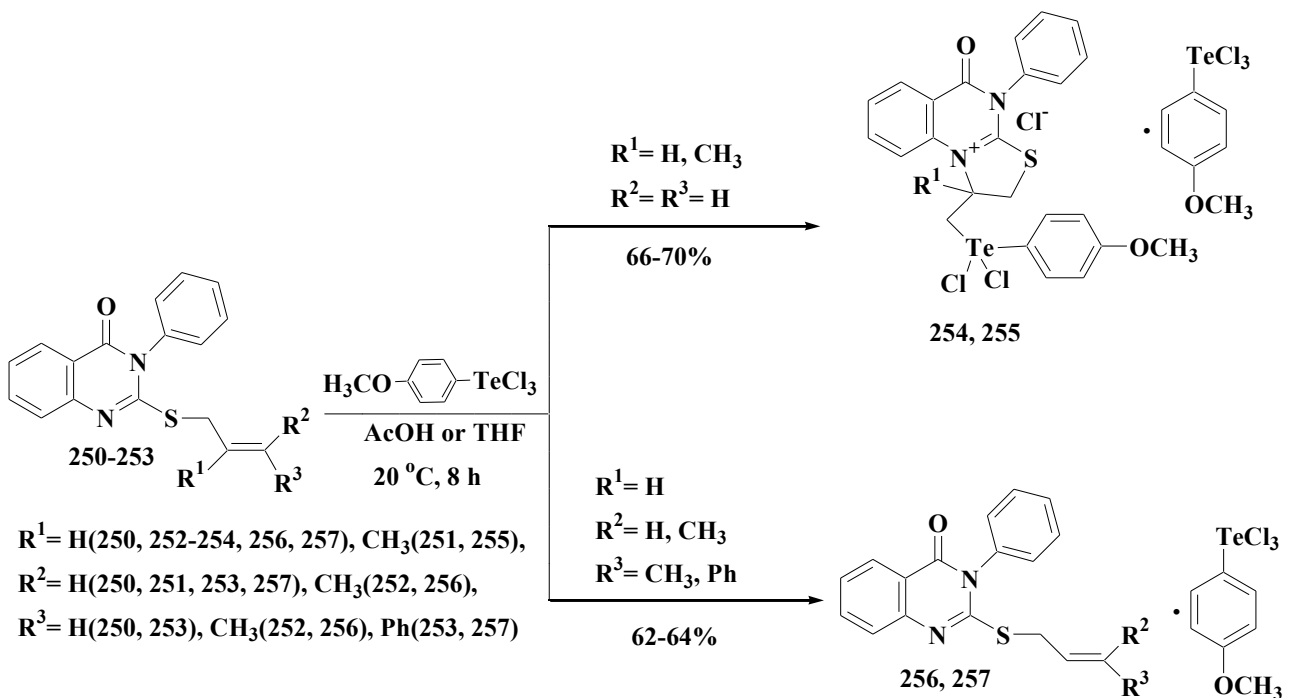


Отже, телуроіндукована циклізація арилтелуротригалогенїдами термінальних N-алкенїльних 2(6)-тіоксоазинів відбувається за участю тіонного атома сульфуру з утворенням лінійних тіазолїноазинів. Механїзм реакції аналогічний до описаних раніше механїзмів реакцій за участю алкенїльних спиртів та кислот. Введення замісників до термінального атома карбону в алїльному фрагменті унеможливорює процес циклізації, що, ймовірно, зумовлено стеричними перепонами для утворення проміжного телуронїєвого катїона.

Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних діазинів під дією арилтелуротригалогенідів

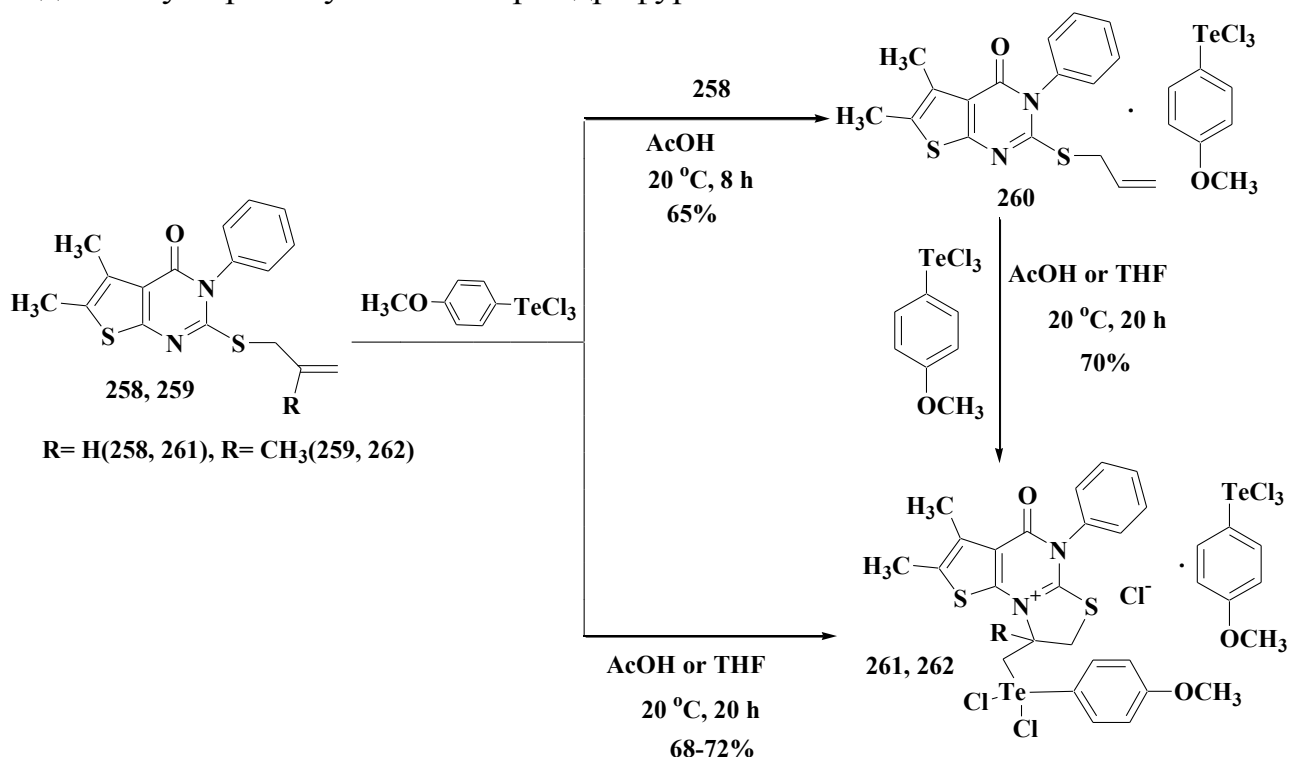
При дослідженні галогенування та халькогеногалогенування азинів встановлено, що на напрямок ЕВЦ впливає положення алкенільного замісника. Тому, вивчаючи регіохімію гетероциклізації арилтелуротрихлоридами алкенільних азинів, ми перемістили алкенільний замісник від атома нітрогену до екзоциклічного атома сульфуру.

При дії арилтелуротригалогенідів на термінально незаміщені N-феніл S-алкенільні похідні хіназолону **250**, **251** відбувається електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням тіазолінохіназолонів **254**, **255** ангулярної будови, які в умовах реакції утворюють молекулярні комплекси з вихідним арилтелуротрихлоридом незалежно від співвідношення реагентів. Зазначимо, що міжмолекулярний комплекс молекули електрофіла утворюється з атомом сульфуру тіазолінохіназолону. Натомість, у продуктах телуроциклізації N-алкенільних похідних піримідинону **217-223**, **227-238**, **241-243** комплекси не утворюються навіть при великому надлишкові *n*-алкоксифеніл-телуротрихлоридів. Причиною цього, імовірно, є внутрішньомолекулярне координування атома сульфуру з атомом телуру арилтелуротрихлорида. Введення двох метильних замісників або фенільної групи до термінального атома карбону змінює напрямок реакції і приводить до утворення молекулярних комплексів тіоетер – *n*-метоксифенілтелуротрихлорид (**256**, **257**) у співвідношенні 1:1. Відсутність циклізації, як і у випадку N-алкенільних азинів, зумовлена стеричним екрануванням реакційного центру.



Особливість циклізації тіоетерів 3-феніл-2-алкенілтіотієнопіримідинону **258**, **259** з *n*-метоксифенілтелуротрихлоридом полягає в тому, що при 8-годинному проведенні реакції в оцтовій кислоті алільний тіоетер **258** утворює з *n*-метоксифенілтелуротрихлоридом молекулярний комплекс **260**, який зазнає

циклізації з утворенням тіазолінотієнопіримідинону **261** при довготривалому перемішуванні. Хлориди тіазолінотієнопіримідинонів **261**, **262** можна отримати в одну стадію при збільшенні часу реакції до 20 годин в оцтовій кислоті чи 8-годинному перемішуванні в тетрагідрофурані:



В алкенільних тіоетерах тієнопіримідинонів **263,264** циклізація, в принципі, можлива із залученням N(1) або N(3)-атомів піримідинового циклу. Встановлено, що телуроциклізація алкенільних тіоетерів N(1,3)-незаміщеного тієнопіримідинону **263,264** відбувається за участю N(3)-атома нітрогену піримідинового циклу. Утворення лінійної, а не ангулярної структури може бути зумовлено її додатковою стабілізацією за рахунок внутрішньомолекулярної координації телуру з карбонільним атомом оксигену (рис. 10). Будова сполук **265,266** підтверджена спектрально, у тому числі за допомогою гомо- та гетероядерних кореляцій. Аналіз структури крос-піку від протона третинного атома карбону тіазолінієвого циклу з амідним атомом карбону в експерименті НМВС дозволяє зробити оцінку величини $^nJ(\text{H}-\text{Cn})$. У спектрі ЯМР ^1H сполуки **265** цей сигнал має вигляд триплету, а у проекції на рівні крос-піку – двох триплетів на відстані 17.9 Гц один від одного (рис. 11). Таке значення КССВ є характерним для відстані у три зв'язки для структури лінійної будови, а не для відстані у п'ять зв'язків для структури ангулярної будови, що узгоджується з утворенням телурофункціоналізованої конденсованої тіазолінотієнопіримідинової системи лінійної будови **265**.

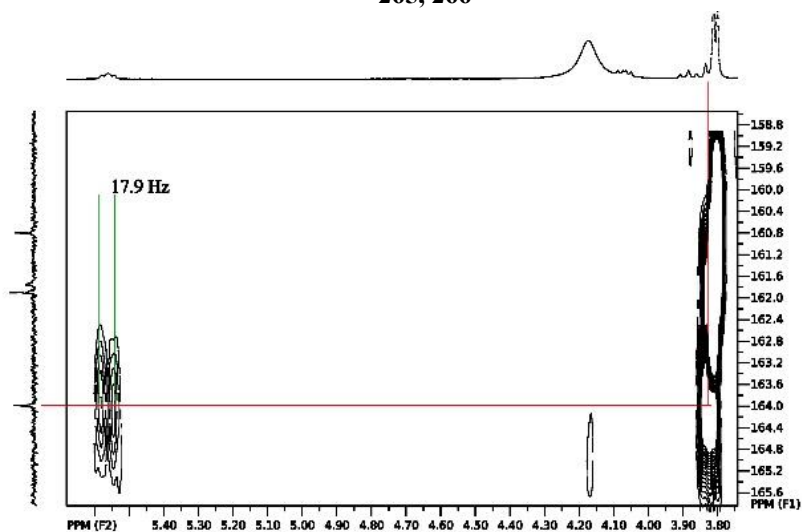
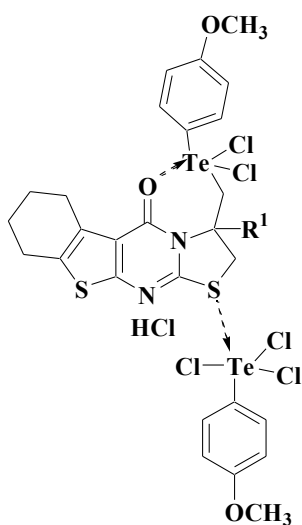
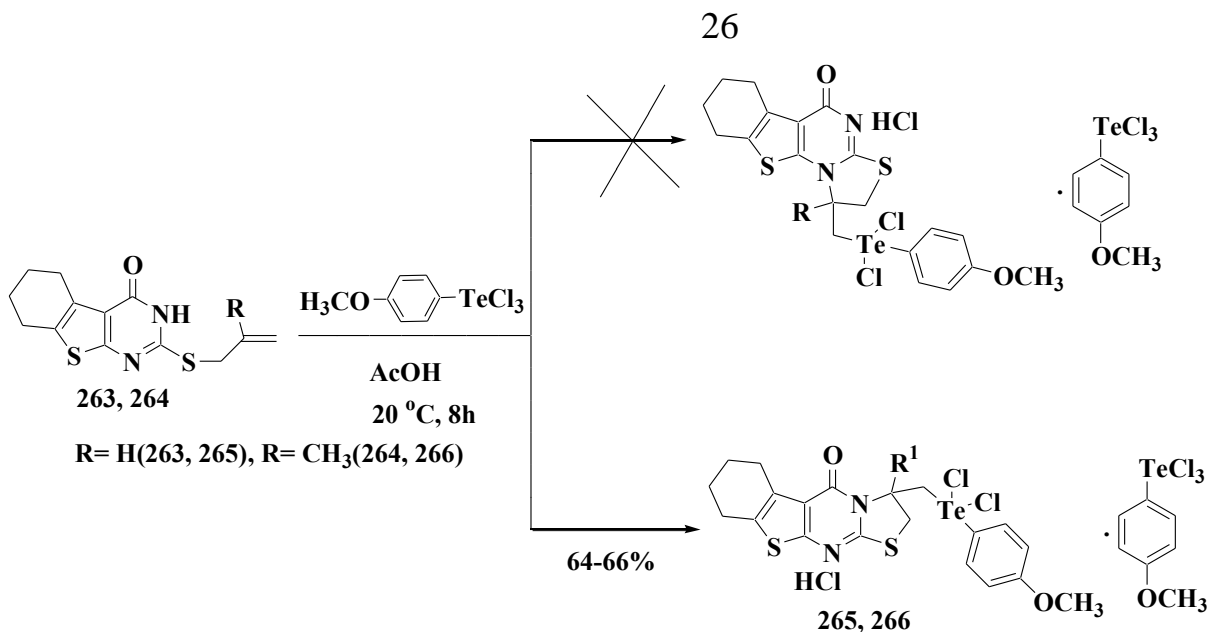
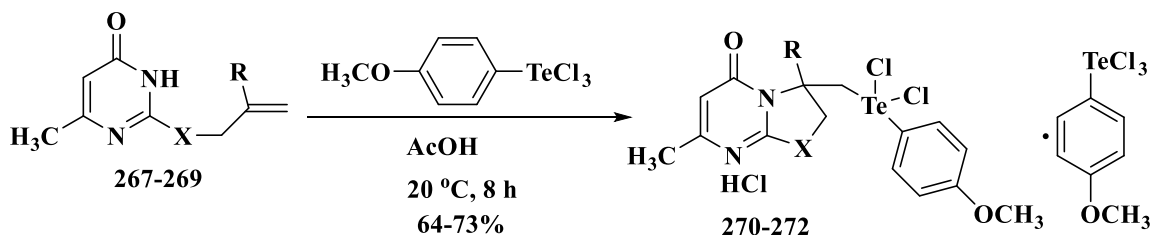


Рис.10. Імовірна будова комплексів **265**, **266**.

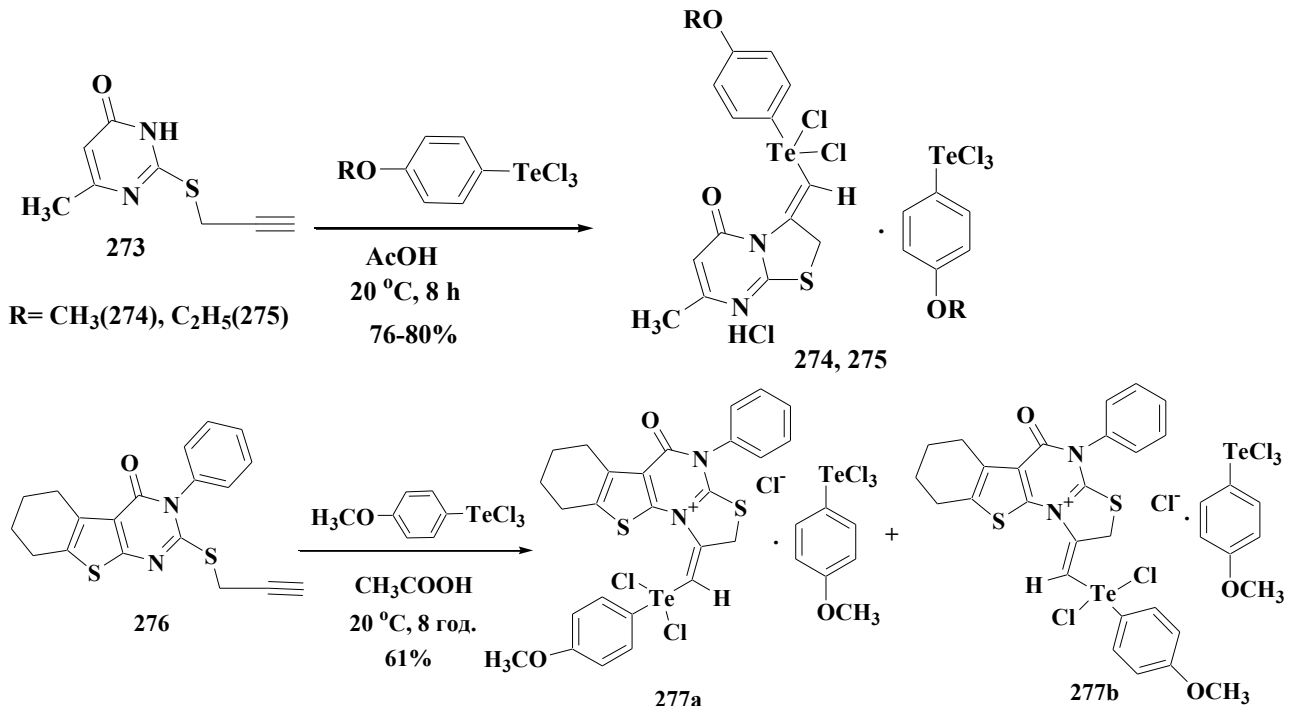
Рис. 11. Далека ССВ з амідним атомом карбону для сполуки **265**.

У моноциклічних алкенільних NH-піримідинонах **267-268** циклізація відбувається аналогічно із залученням атома нітрогену у третьому положенні піримідину. Знайдено, що циклізація може бути поширена на селеновий аналог **269**, що відкриває зручний шлях до синтезу конденсованих гетероциклів з ендоциклічним атомом селену та екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Природа екзоциклічного халькогену не впливає на напрямок гетероциклізації.



R= H(267, 270), CH₃(268, 269, 271, 272),
X= S(267, 268, 270, 271), Se(269, 272)

2-S-Пропаргільні азини досліджені і у реакції з арилтелуро-трихлоридами. Так, телуроциклізація NH-пропаргільного тіоестеру піримідинону **273** відбувається за участю N(3)-атома піримідину з утворенням одного геометричного ізомеру *Z*-конфігурації. При введенні замісника до атома N(3) піримідинового циклу одержано продукт ангулярної будови. Однак, у цьому випадку реакція не є стереоселективною і приводить до утворення суміші геометричних ізомерів у співвідношенні *Z:E* = 1:1, тобто стереоселективність реакції арилтелурохлорування залежить від регіонаправленості реакції електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації.



Отже, *n*-алкоксифенілтелуротригалогеніди виявилися ефективними електрофільними реагентами для лінійного чи ангулярного анелювання халькогеназолінового циклу до остова діазину.

4. Біологічні властивості телуровмісних тіазоло(селеназоло)хіноліній галогенідів

У співпраці зі співробітниками кафедри мікробіології Ужгородського національного університету ми провели дослідження впливу поліядерних азинів на основі піразолопіримідину **17**, **67**, **70**, **74**, **166a,в**, **168a,в** на бактеріальні культури: клінічні штами-збудники внутрішньолікарняних інфекцій та коменсальні мікроорганізми слизових оболонок кишківника людини.

Для первинного скринінгового дослідження застосовано еталонні тест-культури як грам-позитивних, так і грам-негативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як тест-культури були використані *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia paracoli*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterobacter faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Визначення протимікробної дії проводили за методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Встановлено, що гетероцикли **17, 70** виявляють найвищу антибактеріальну та антикандидозну активність відносно референтних штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій і можуть розглядатись як сполуки-лідери. Сполука **70** виявилась високоактивною до тест-штаму грам-позитивних мікроорганізмів – *S. aureus* ATCC 25923. Щодо тест-штамів грам-негативних бактерій, сполука **70** була активнішою за контрольні препарати відносно штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 і співмірна за протимікробною активністю з контролем відносно тест-штаму *E. coli* ATCC 25922. Сполука **17** виявила середню бактерицидну дію, як до грам-негативних, так і до грам-позитивних бактерій. Найчутливішими до всіх сполук виявилися дріжджеподібні грибки роду кандиди (*C. albicans*).

Досліджена бактерицидна дія солей 1-тригалогенотелурометиліден-(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназол)[3,2-*a*]хінолінію **173-177**. Виявлена їхня висока активність відносно клінічних ізолятів *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також до колекційного тест-штаму *Escherichia coli* ATCC 25922. Сполуки **173-177** є перспективними як антисептики та дезінфектанти для ефективної обробки медичних інструментів та поверхонь, що дозволить перервати ланцюг передачі внутрішньолікарняних інфекцій.

Антибактеріальну активність до збудників інфекцій проявили і телуровмісні тіазолотієнопіримідиній гідрохлориди **194, 196** та комплекси **198-201**. Сполукою-лідером з найбільш вираженою активністю виявився комплекс **198**.

Ми дослідили також деякі біологічні властивості арилтелурофункціоналізованих сполук. Встановлено, що телуровмісні сполуки тієнопіримідинового ряду **228, 229, 232** проявляють протигрибкову активність на грибки сімейства *Aspergillus* і *Penicillium*. Первинні дослідження дозволяють прослідкувати залежність активності від структури. Так введення метильного замісника у тіазоліновий цикл сполуки **232** приводить до зменшення активності, а анелювання циклогексану до тіофену сприяє вияву протигрибкової активності сполуки **229** як до грибка *Aspergillus*, так і до *Penicillium*.

Дослідження протималярійної активності телуровмісних сполук тієнопіримідинового та хіназолінового ряду показали високу активність до збудника тропічної малярії *Plasmodium falciparum*. Оцінено групу гетероциклічних телурофункціоналізованих сполук **184, 185, 223, 227-229, 231, 232, 238, 244, 254** проти штамів 3D7 *Plasmodium falciparum in vitro*, інгібування рекомбінантного фальципаїну-2 та внутрішньоклітинної протеолітичної активності ізольованих паразитів, вплив на виділені еритроцити та клітини HUVEC як підхід до вивчення токсичності сполук. Всі сполуки змогли зменшити паразитемію через 72 год, супроводжуючи значне гальмування внутрішньоклітинного протеолізу (значення IC₅₀ – до 10 μM). Ці сполуки не вели до значної цитотоксичності або гемолізу у концентраціях, близьких до EC₅₀ або IC₅₀. Група тестованих сполук також була здатна інгібувати *Falicipain II* зі значеннями K_i приблизно 1 μM. Незважаючи на певні побоювання щодо використання сполук телуру як хіміотерапевтичних препаратів,

арилтелурофункціоналізовані тіазолодіазини виявили незначні гострі токсичності. У сукупності дані результати свідчать про те, що досліджені телуровмісні гетероциклічні сполуки мають потенціал використання як протималарійні засоби. Найбільш перспективною виявилася сполука **244**.

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 протималарійними властивостями.

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, арилтелуротригалогенідів 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 у гетероциклі: відбувається анелювання до азину тіазолінового (оксазолінового, імідазолінового, селеназолінового) чи тіазинового (оксазинового, селеназинового) циклів. Запропоновано механізм реакції галогеногетероциклізації.

2. Показано, що галогеногетероциклізація S(O,Se)-пропаргільних похідних азинів проходить регіо- та стереоселективно і залежить від виду та наявності замісників в азині.

3. У трициклічних тіазолінопіразоло[3,4-*d*]- та тіазолінопіразоло[4,3-*d*]піримідиній тригалогенідах виявлена анізохронність сигналів ЯМР *орто*- та *мета*-протонів та атомів карбону N-фенільного замісника, обумовлена загальмованим обертанням цього замісника.

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 у положенні 1 піразолу. Запропоновано механізм халькогенгетероциклізації, що залежить від первинної атаки електрофільного реагента на альтернативні нуклеофільні центри алкенілфункціоналізованого азину.

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 цинамільного тіоестеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

6. Показано, що електрофільна циклізація 2-S(Se)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуротетрагалогенідами 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*-алкоксифенілтелуротрихлоридами з утворенням лінійно конденсованих тіазоліновмісних гетероциклів піримідинового ряду.

8. Знайдені закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенільних піримідин-4-онів під дією *n*-алкоксифенілтелуротрихлоридів. Виявлено, що напрямок гетероциклізації залежить від наявності замісника у положенні 3 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 у галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для галогеногетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється, однак, на відміну від бром- чи йодоциклізації, утворюються моногалогенідні солі. Природа галогену у халькогеногалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації.

11. У результаті дослідження деяких хімічних властивостей азоліноанельованих конденсованих азинів отримано низку телуридів та дителуридів як перспективних субстратів для синтезу йодотелурофункціоналізованих азинів.

12. На основі первинного мікробіологічного скринінгу синтезованих речовин виявлено сполуки-лідери з високим рівнем антибактеріальної та антикандидозної активності. Знайдені антиплазмолітична та протигрибкова активність низки арилтелуровмісних гетероциклів піримідинового ряду.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Свалявин О.В. Синтез ненасичених тіоестерів 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового

дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). Видання входить до наукометричної бази даних *Scopus*.

5. 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). Видання входить до наукометричної бази даних *Scopus*.

7. Свалявин О. В. Синтез та алкілування 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

8. **Онисько М.Ю.** Галогенгетероциклизация 2-металлил-(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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). Видання входить до наукометричної бази даних *Scopus*.

9. Свалявин О.В. Синтез та алкілування 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення

результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

11. Філак І.О. Синтез та алкілування 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

12. Філак І.О. Халькогенгалогенування 2-алкенілтіохінолін-3-карбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип.26, №2. – С.74–77. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті)

13. 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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-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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

17. Свалявин О.В. Особенности электрофильной гетероциклизации 5-

аллил-6-тиоксопирозоло[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). (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

19. Свалявин О.В. Синтез тригалогенидних солей тиазолинийпирозоло[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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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-метоксіфенілтелуртрихлоридом / 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті)

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) . –Р. 347-350. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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). – Р. 309–312. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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). – Р. 888–892. (Планування наукового дослідження, синтез

ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). 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. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті). Видання входить до наукометричної бази даних *Scopus*.

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 – 2017. – Вип. 39, №1. – С. 62–65. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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 – 2017. – Вип. 39, №1. – С. 66–70. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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 – 2017. – Вип. 40, №2. – С. 46–48. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

36. Кут М.М. Синтез бутенільних тіоетерів аренопіримідинонів/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2017. – Вип. 40, №2. – С. 49–51. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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 – 2017. – Вип. 41, №1. – С. 86–89. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

38. Кут М.М. Електрофільна циклізація 6-металілтїо-5-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія – 2017. – Вип. 41, №1. – С. 90–93. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті).

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 – 2017. – Вип. 42, №2. – С. 63–72. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні статті*).

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./ № у 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання патенту*).

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./ № у 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017 (*Планування наукового дослідження, синтез речовин, прийнято участь в обговоренні та підготовці патенту до друку*).

Тези доповідей на наукових конференціях за темою дисертації:

42. **Onysko M.** Reaction of chloroquinolinocarbaldehydes with 2-thio(охо)thienopyrimidines derivatives./ **Onysko M.**, Lialko O.V., Lendel V.G./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” – Kharkiv. – 2003. – P.128.

43. **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.

44. **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.

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. – Чернігів. – 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./ Перша всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв». – 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./ IV Українська конференція „Домбровські хімічні читання 2010” – Львів. – 2010. – С.116.

48. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алілтіохінолін-3-карбальдегіду/ Філак

I.O., **Онисько М.Ю.**, Туров О.В., Лендел В.Г./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 – 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./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 – 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./ XXII Українська конференція з органічної хімії – Ужгород– 2010 –С.268.

51. Філак І.О. Синтез и галогенгетероциклізація 2 алкенілселенохінолін-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.

52. Головко Н.И. Синтез и бромогетероциклізація 6-аллілтіопіразоло[3,4-d]-піримідин-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» – Санкт-Петербург – 2011. – 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./ International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkiv. – 2012. – P.157.

54. 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.

55. Свалявин О. В. Синтез та галогеноциклізація 5-алкенілтїопіразоло[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.

56. Філак І.О. Галогенування пропаргілтїо(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.

57. 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 – Чернівці. – 2013. –С.Д24.

58. 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 – 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./ XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії". – Київ. –2014. – С.160.

60. Філак І.О. Гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тїо(селено)хінолін-3-

карбальдегіду/ Філак І.О., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». – Львів. – 2015. – С.У49.

61. Бесага О.М. Синтез і біологічна активність нових Те-вмісних похідних 3-аліл-2-алкілтіо-4-оксотіено[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.

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./ VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015. – Kharkiv. – 2015. – P.29.

63. 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.

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. – Полтава.– 2016 – Д.47.

65. Кут М.М. Гетероциклізація N- та S-алкенільних похідних тіоксотіено(піразоло)пірримідинонів 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)піразолопірримідинонів/ **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 телуровмісних тієнопірримідинів, які проявляють протимікробні властивості/ Сливка М.В., Берексазі 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 телуровмісних [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.

69. Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація N- та S-ненасичених похідних 4-оксопірримідин-2-тіону арилтелуртрихлоридами/ Кут М.М., **Онисько М.Ю.**, Лендел В.Г./ VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С.Д25.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

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/ IV International Congress “Drug Discovery for Neglected Diseases”. – 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». – Львів. – 2019. – 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». – Львів. – 2019. – 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./ 10th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev. ICTK-10. – Toulouse. –2019. – P.33.

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. – С.Д14.

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

азоло(азино)анельованих азинів та діазинів та дослідження їхніх хімічних, біологічних, фізичних властивостей.

Встановлені закономірності анелювання додаткового нітрогеновмісного гетроциклу до остова азину чи діазину у реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів, залежно 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 алїлу не впливає на регіонапрямленість процесу циклізації. Натомість, у випадку фенільного чи метильного замісника в алїлі 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.

Регіохімія процесу електрофільної циклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих азинів під дією халькогентетрагалогенідів залежить від природи базового азину, виду і положення алкенільного замісника, природи халькогену електрофільного реагента, розчинника та умов проведення реакції. Встановлено, що циклізація алїлтїозаміщених 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 тіоетер хіноліну при дії тетрабромїду селену циклізується з анелюванням тільки тіаселеназинового кільця, що доведено хімічними перетвореннями. Регіоселективність процесу селенобромовання цинамільного тіоетеру хінолін-3-карбальдегіду зменшується, що приводить до утворення суміші ізомерів селеновмісних гетероциклів з екзо- та ендоциклічним селеном. Введення двох метильних замісників до алільного фрагменту селеноетеру хіноліну підвищує селективність селенобромовання з формуванням селеназолохіноліній бромїду. Процес телуроїндукованої електрофільної циклізації алільних та пропаргільних тіо(селено)етерів 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 алкенїлфункціоналізованого азину. Зміна положення алкенільного замісника від сульфура до нітрогену азину підвищує регіоселективність процесу і приводить до утворення тригалогенхалькогенометилзаміщених хіназолїнів незалежно від природи халькогену.

Виявлено, що телуроїндукована циклізація N-алкенільних 2(6)-тіоксодіазинів *n*-алкоксифенїлтелуртрихлоридами регіоселективно утворює лїнійно конденсовані тіазолїновмісні гетероцикли піримїдинового ряду. Знайдені закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенільних піримїдин-4-онів під дією *n*-алкоксифенїлтелуртрихлоридів 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.

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

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.

АННОТАЦІЯ

Онисько М.Ю. Электрофильная гетероциклизация алкенил- и алкинилфункционализованных азинов в синтезе полиядерных гетероциклических систем – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет «Львовская политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена выяснению закономерностей реакций электрофильной гетероциклизации алкенил(алкинил)-функционализованных азинов под действием галогенов, халькогентетрагалогенидов и арилтеллуртригалогенидов. Целью диссертационного исследования является разработка методов конструирования азола(азино)аннелированных азинов и исследование их химических, биологических и физических свойств.

Установлены закономерности аннелирования азотсодержащего гетероцикла к каркасу азина в реакции электрофильной гетероциклизации под действием галогенов, в зависимости от наличия и природы заместителя в аллильном фрагменте алкенильных производных азинов, положения алкенильного заместителя. Найдено, что при галоциклизации терминально незамещенных алкенилтио(оксо,амино,селено)азинов с высокими выходами образуются тригалогениды тиазолоазинов. Введение двух метильных заместителей в аллильный фрагмент не влияет на регионаправленность процесса циклизации. В то же время, в случае фенильного или метильного заместителя в аллиле изменяется направление циклизации и получены тиазиноазиний тригалогениды. Предложены возможные механизмы реакций циклизации терминальных и интернальных аллильных производных азинов. Доказано минимальное влияние природы экзоциклического халькогена в азине на регионаправленность процесса электрофильной циклизации.

Регіохімія процесу електрофільної циклізації алкенил(алкинил)-функціоналізованих азинов под дією халькогентетрагалогенідів залежить від природи базового азина, виду і положення алкенильного замісника, природи халькогена електрофільного реагента, розчинника і умов реакції. Доказано, що циклізація алілілтіозаміщених піразоло[3,4-*d*]піримідинов с

тетрабромидом селена приводит к образованию гетероциклов с эндо- и экзоциклическим атомом селена. Региоселективность процесса зависит от полярности растворителя и вида заместителя в положении 1 пиразола. Аллильный тиоэфир хинолина при действии тетрабромида селена циклизуется с аннелированием тиаселеназинового кольца, что доказано химическими превращениями. Региоселективность процесса селенобромирования циннамильного тиоэфира хинолин-3-карбальдегида уменьшается, что приводит к образованию смеси изомеров селеносодержащих гетероциклов с экзо- и эндоциклическим селеном. Введение двух метильных заместителей в аллильный фрагмент селеноэфира хинолина повышает селективность селенобромирования с образованием селеназолохинолиний бромида. Процесс теллуриндуцированной электрофильной циклизации аллильных и пропаргильных тио(селено)эфиров региоселективен, что приводит к образованию биологически активных теллуросодержащих тиазоло(селеназоло)хинолинов. Предложен механизм халькогенгетероциклизации, который зависит от первичной атаки электрофильного реагента на альтернативные нуклеофильные центры алкенилфункционализованного азина. Изменение положения алкенильного заместителя от серы к азоту азина повышает региоселективность процесса и приводит к образованию тригалогенхалькогенметилзамещенных хиназолинов независимо от природы халькогена.

Доказано, что теллуриндуцированная циклизация N-алкенильных 2(6)-тиоксодиазинов *n*-алкоксифенилтеллуртрихлоридами региоселективно образует линейно конденсированные тиазолиносодержащие гетероциклы пиримидинового ряда. Найдены закономерности электрофильной внутримолекулярной циклизации 2-S-алкенильных пиримидин-4-онов под действием *n*-алкоксифенилтеллуртрихлоридов и доказано, что направление гетероциклизации зависит от присутствия заместителя в положении 3 пиримидинового цикла. Стереоселективность арилтеллурхлорирования 2-S-пропаргильных пиримидин-4-онов зависит от структуры субстрата и региохимии гетероциклизации.

Найдена высокая антибактериальная, антигрибковая и антиплазмолитическая активность теллуруфункционализованных полиядерных азинов.

Ключевые слова: пиразоло[3,4-*d*]пиримидин, хинолин-3-карбальдегид, тиено[2,3-*d*]пиримидин, хиназолин, электрофильная гетероциклизация, тетрагалогениды селена и теллура, *n*-алкоксифенилтеллуртрихлорид, региоселективность, стереоселективность, тиазолоазин, тиазиноазин, антимикробная и антиплазмолитическая активность.

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 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*-alkoxyphenyltellurium 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.

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.

Підписано до друку 09.07.2020 р. Формат 60×90/16.
Папір друкарський. Друк різнографічний
Умовн. друк. арк. 1,8.
Наклад 100 прим. Замовлення №38/2

*Розтиражовано з готових оригінал-макетів
ПП Данило С.І.
м. Ужгород, пл. Ш.Петефі, 34/1
Тел.: 61-23-51*