

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ФІЛАК ІГОР ОЛЕГОВИЧ**

УДК 547.831.8+ 547.789.6+ 547.789.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ**

**2-АЛКЕНІЛ(АЛКІНІЛ)ТІО(СЕЛЕНО)ХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ**

02.00.03 — органічна хімія

10 — природничі науки

на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

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

---

**Науковий керівник:**

кандидат хімічних наук, доцент

**Онисько Михайло Юрійович**

Ужгород-2019

## АНОТАЦІЯ

**Філак І.О. Електрофільна гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів. Метою дисертаційного дослідження є розробка зручних методів конструювання азоло(азино)анельованих хінолінів та дослідження їхніх біологічних властивостей.

Нами встановлені закономірності анелювання додаткового нітрогеновмісного гетроциклу до остова хіноліну в реакції електрофільної гетероциклізації під дією галогенів, в залежності від наявності і природи замісника в алільному фрагменті алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду. Виявлено, що при галоциклізації термінально незаміщених алкенілтіохінолінів з високими виходами утворюються тригалогеніди тіазолохінолінів. Введення двох метильних замісників до алілу не впливає на регіонапрямленість процесу циклізації. Натомість, у випадку фенільного замісника в алілі змінюється напрямок циклізації і утворюються тіазинохініоліній тригалогеніди. Запропоновано імовірні механізми перебігу реакцій циклізації термінальних та інтермінальних алільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду. Доведено мінімальний вплив природи халькогену в положенні 2 хіноліну на регіонапрямленість процесу електрофільної циклізації.

Знайдено, що галогеноциклізація пропаргільних тіо- та селеноетерів хінолін-3-карбальдегідів відбувається регіо- та стереоселективно за запропонованим механізмом з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з хіноліновим циклом була досліджена взаємодія тіо- та селеноетерів хіноліну з тетрагалогенідами селену і телуру, які використовувалися в реакції *in situ* із діоксиду халькогену та галогеноводневої кислоти. В цьому випадку регіохімія процесу електрофільної циклізації залежить не тільки від виду алкенильного замісника, а також і від природи халькогену електрофільного реагента. Алільний тіоетер досліджуваного хіноліну при дії тетраброміду селену циклізується з анілюванням тіаселеназинового кільця, що доведено спектрально та 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 броміду.

Процес телуроіндукованої електрофільної циклізації алільних, металільних та пропаргільних тіо(селено)етерів є регіоселективний, що приводить до утворення біологічно активних телуровмісних тіазоло(селеназоло)хінолінів. Виявлена їх висока активність по відношенню до клінічних ізолятів *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також колекційного тест-штаму *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлена регіонаправленість реакції електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, цинаміл-, пропаргил-) похідних хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та тетрагалогенідів селену і телуру та з'ясовано вплив структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія галогенів з 2-S(Se)-алкенільними похідними хінолін-3-карбальдегіду проходить з аелюванням тіазолінового (селеназолінового) чи тіазинового (селеназинового) циклів, залежно від наявності та природи замісника біля термінального атома карбону.

З'ясовано, що галогеногетероциклізація 2-S(Se)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду проходить регіо- та стереоселективно з аелюванням тіазольного(селеназольного) циклу до хінолінової системи з утворенням продуктів *E*-конфігурації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду, тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту. Алільний та метилбутенільний тіоетери (селеноетери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргільхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано вплив халькогену в тіо(селено)етерах на процес галогено- та халькогеногетероциклізації і встановлено, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи для селеновмісних тіоетерів менші у порівнянні з тіоетерами.

Досліджено деякі хімічні та біологічні властивості синтезованих селеновмісних і телуровмісних сполук.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено ефективні методи синтезу нових азо(азино)анельованих похідних хінолін-3-карбальдегіду

ангулярної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами та халькогентетрагалогенідами.

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

**Ключові слова:** хінолін-3-карбальдегід, алкенільний тіоетер, електрофільна гетероциклізація, тетрабромід селену, тетрагалогеніди телуру, регіоселективність, стереоселективність, тіазолохінолін, селеназолохінолін, антимікробна активність.

## SUMMARY

**Filak I.O. Electrophilic heterocyclization of 2-alkenyl(alkynyl) thio(seleno) quinoline-3-carbaldehydes. - On the rights of a manuscript.**

Thesis for the Degree of a Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 - organic chemistry. - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the elucidation of the regularities of the reactions of electrophilic heterocyclization of alkenyl(alkynyl)-functionalized 2-thioxo(selenoxo)-quinoline-3-carbaldehydes under the action of halogens and chalcogen tetrahalides. The main aim of the dissertation is the development of convenient methods for the construction of azolo(azino) annelated quinolines and investigation of their biological properties.

We have established regularities of the annelation of an additional nitrogen-containing heterocycle to the quinoline backbone through the reaction of electrophilic heterocyclization under the action of halogens, depending on the presence and the nature of the substituent in the allylic fragment of the alkenyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde. It is revealed that during the halocyclization of terminally unsubstituted alkenylthioquinolines, the trihalides of thiazoloquinolines are formed with high yields. The introduction of the two methyl

substituents in the allyl fragment does not affect the regioselectivity of the cyclization process. Instead, in the case of the phenyl substituent in the allyl fragment, the direction of the cyclization changes and the thiazinoquinolinium trihalides are formed. Possible mechanisms of the cyclization reactions route of the terminal and non-terminal allyl thioethers of quinoline-3-carbaldehyde are proposed. It was proved the minimal influence of the chalcogen's nature in position 2 of the quinoline on the regioselectivity of the process of electrophilic cyclization.

It was found that halogenation of propargyl-thio- and seleno-ethers of quinoline-3-carbaldehyde goes regio- and stereoselectively by the proposed mechanism for the formation of a single configurational isomer.

In order to find for new potentially biologically active compounds with the quinoline cycle, we have investigated the interaction of quinoline thio- and seleno-ethers with selenium and tellurium tetrahalides, which were introduced through the in situ reaction of chalcogen dioxide and hydrochloric acid. In this case, the regiochemistry of the electrophilic cyclization process depends not only on the type of alkenyl substituent but also on the nature of the chalcogen of the electrophilic reagent. The allyl thioether of the studied quinoline under the action of selenium tetrabromide cyclizes with the annelation of the thiaselenazine ring, which is proved spectrally and by chemical transformations. The decreases of the regioselectivity of the process of selenobromination of quinoline-3-carbaldehyde cinnamyl thioether lead to the formation of a mixture of isomers of selenium-containing heterocycles with exo- and endocyclic selenium. The introduction of the two methyl substituents to the allylic fragment of the quinoline seleno-ether increases the selectivity of selenobromination with the formation of selenazoloquinolinium bromide.

The process of tellurium-induced electrophilic cyclization of allyl, methallyl and propargyl thio-(seleno)-ethers is regioselective, which leads to the formation of biologically active tellurium-containing thiazolo(selenazolo) quinolines. It was revealed their high activity against clinical isolates of *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, including multiple antibiotic resistance, as

well as the high activity against the collection test-strain *Escherichia coli* ATCC 25922, was found.

### **Scientific novelty of the obtained results.**

We have established the regiodirection of the reaction of electrophilic heterocyclization of 2-S (Se)-allyl-(metallyl-, 2-methyl-but-2-yl-, cinnamyl-, propargyl-) derivatives of quinoline-3-carbaldehydes under the action of halogens and tetrahalides of selenium and tellurium; the influence of structural factors and reaction conditions on the cyclization route was clarified.

It has been found that the interaction of halogens with 2-S(Se)-alkenyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde takes place with the annelation of thiazoline(selenazoline) or thiazine(selenazine) cycles, depending on the presence and nature of the substituent at the terminal carbon atom.

It has been found that halogenoheterocyclization of 2-S(Se)-propargyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde proceeds regio- and stereoselectively with the annelation of the thiazole (selenazole) cycle to the quinoline system with the formation of E-configuration products.

It was established that the regiodirection of the reaction of 2-S(Se)-alkenyl derivatives of quinoline-3-carbaldehyde with selenium tetrabromide depends upon the substituent at the terminal carbon atom of the allylic fragment. Allyl and methylbutenyl thioethers (selenoethers) were selectively cyclized with the formation of polycyclic selenothiazino- or selenazoloquinoline angular systems. Whereas in the case of cyclization of cinnamyl thioether, the regioselectivity decreased and a mixture of isomers is formed.

It has been found that the telluro-cyclization of 2-S(Se)(allyl)propargylquinoline-3-carbaldehyde via the action of tellurium tetrahalides proceeds regioselectively and stereoselectively to form one configuration isomer of thiazolino (selenazolino) quinoline.

The effect of chalcogen in thio(seleno)ethers on the process of halogeno- and chalcogeno-heterocyclization was investigated and it was found that the regiodirection of cyclization does not change, but the yields for selenium-containing thioethers are smaller compared to thioethers.

Some chemical and biological properties of the synthesized selenium- and tellurium-containing compounds have been investigated.

### **The practical significance of the results obtained.**

Effective methods for the synthesis of new azolo(azino) annelated derivatives of quinoline-3-carbaldehyde with angular structure, based on the reaction of electrophilic intramolecular cyclization by halogens and chalcogen tetrahalides have been developed.

Biological studies of the compounds have been carried out and it has been experimentally found that a number of tellurium-containing heterocyclic substances exhibit bactericidal activity.

**Keywords:** quinoline-3-carbaldehyde, alkenyl thioether, electrophilic heterocyclization, selenium tetrabromide, tellurium tetrahalides, regioselectivity, stereoselectivity, thiazoloquinoline, selenazoloquinoline, antimicrobial activity

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

2. **І.О. Філак.** Халькогеногалогенування 2-алкенілтіохінолін-3-карбальдегіду / **І.О. Філак**, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – №2 (26). – С.74-77.

3. **І.О. Філак.** Йодогетероциклізація 2-алілселенохінолін-3-



карбальдегіда / С.Т. Санісло, **І.О. Філак**, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2012. – №2 (28). – С. 76-77.

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

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

6. **I. Filak**. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde./ M. Onysko, **I. Filak**, V. Lendel / Heterocyclic Communications. – 2016. – 22(5). – P. 295–299.

7. **I. Filak**. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes./ M. Onysko, **I. Filak**, V. Lendel / Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312.

8. **Філак І.О.** 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./ № u 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017

9. **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./ № u 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017.

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

11. **И.О. Филак.** Синтез и галогенгетероциклизация 2-алкенилселенохинолин-3-карбальдегида / **И.О. Филак**, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 52.

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

13. **І.О. Філак.** Гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / **І.О. Філак**, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел. / XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-27 травня 2015р. – Львів. – С. 26.

14. **І.О. Filak.** Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-en-1-ylthio(seleno))quinolone carbaldehyde / **І.О. Filak**, М. Yu. Onysko, I.M. Balog, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015 : VII International Conference, 9-13 November 2015 abstract – Kharkiv. – P-29.

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

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

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

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	13
Вступ	14
РОЗДІЛ І. ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ НЕНАСИЧЕНИХ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ІНШИХ АЗИНІВ	19
1.1. Електрофільна гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) похідних хіноліну	20
1.1.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіноліну	20
1.1.2. Електрофільна циклізація O-алкенільних похідних хіноліну	23
1.1.3. Електрофільна циклізація пропаргільних похідних хіноліну	24
1.1.4. Електрофільна циклізація N(1)-алкенільних похідних хіноліну	24
1.1.5. Електрофільна циклізація 8-тіо(оксо, аміно)алкенільних похідних хіноліну	31
1.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних)похідних азинів	33
1.2.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних тіоурацилу	33
1.2.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних) похідних піразолопіримідинів	38
1.2.3. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних) похідних тієнопіримідинів	42
1.3.Електрофільна циклізація ненасичених сполук ациклічного та гетероциклічного ряду з тетрагалогенідами селену та телуру	47
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ 2-S(Se)-АЛКЕНІЛЬНИХ(АЛКІНІЛЬНИХ) ПОХІДНИХ ХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ	52
2.1. Синтез 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	52
2.2. Електрофільна галогеноциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду	57

2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів селену і телуру	74
2.4. Окиснення 2-тіоксо(пропаргілтію)хінолін-3-карбальдегіду	82
2.5. Біологічні властивості телуровмісних тiazоло(селеназоло)хіноліній галогенідів	84
РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	88
3.1. Загальна методика одержання 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду <b>4-20</b>	88
3.2. Загальна методика одержання трибромідів і трійодидів <b>21-45</b>	92
3.3. Загальна методика одержання бромідів і хлоридів <b>46-55</b>	97
ВИСНОВКИ	100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	102
ДОДАТОК А	128
ДОДАТОК Б	131

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Hal	Галоген
ДМСО (DMSO)	Диметилсульфоксид
ДМФА (DMF)	Диметилформамід
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
T <sub>пл</sub>	Температура плавлення
T <sub>кип</sub>	Температура кипіння
R	Радикал
Me	Метил
Et	Етил
Bu	n-бутил
Ac	Ацетил
TMS	Тетраметилсилан
м.ч.	Мільйонні частки
$\delta$	Хімічний зсув
C	Синглет
D	Дублет
T	Триплет
M	Мультиплет
Спектр ЯМР <sup>1</sup> H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах <sup>1</sup> H
Спектр ЯМР <sup>13</sup> C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах <sup>13</sup> C

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Відомо, що багато похідних хіноліну виявляють біологічну активність. Їх використовують як лікарські засоби з різною фізіологічною активністю, а також як реагенти в органічному синтезі. Аелювання нітрогеновмісних гетероциклів до остова хіноліну розширює можливості пошуку біоактивних сполук у цьому ряду. Зучним та ефективним методом аелювання азольного та азинового циклів є електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація з використанням різних електрофільних агентів. Можливості цього синтетичного підходу далеко не вичерпані. Тому дослідження взаємодії електрофільних реагентів з ненасиченими тіо(селено)похідними хіноліну і вивчення хімічних та біологічних властивостей продуктів циклізації є актуальною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводилось у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» в межах держбюджетних тем «Конденсовані функціональні похідні піримідину, хіноліну 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР-01113U002360) та «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічноактивних сполук» (ДР-0116U004789).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є з'ясування закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів, розробка зручних методів конструювання азола(азино)анельованих хінолінів та дослідження їхніх біологічних властивостей.

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

1) дослідити перебіг реакції електрофільної гетероциклізації 2-аліл-(металіл-, цинаміл-, диметилаліл-, пропаргіл-)тіо(селено)хінолін-3-

карбальдегідів під дією таких електрофільних реагентів як галогени (бром, йод) та тетрагалогенідів селену і телуру;

2) з'ясувати закономірності регіохімії анелювання нового циклу залежно від природи субстрату (кратності зв'язку ненасиченого замісника, поляризації алкенільного фрагменту, виду халькогену, стеричного фактору), природи електрофільного реагента;

3) розробити препаративні методи одержання нових поліциклічних систем на основі хіноліну;

4) дослідити біологічні властивості конденсованих циклів.

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

*Предмет дослідження:* 2-S(Se)-алкенільні(алкінільні) похідні хінолін-3-карбальдегіду та їх азо(азино)анельовані похідні.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлена регіонаправленість реакції електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та тетрагалогенідів селену і телуру та з'ясовано вплив структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія галогенів з 2-S(Se)-алкенільними похідними хінолін-3-карбальдегіду проходить з анелюванням тiazолінового(селеназолінового) чи тіа(селен)зинового циклів, залежно від наявності та природи замісника біля термінального атома карбону.

З'ясовано, що галогеногетероциклізація 2-S(Se)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду проходить регіо- та стереоселективно з ателюванням тіазольного(селеназольного) циклу до хінолінової системи з утворенням продуктів *E*-конфігурації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду, тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагменту. Алільний та метилбутенільний тіоетери(селеноетери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації динамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргільних хінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано вплив халькогену в тіо(селено)етерах на процес галогено- та халькогеногетероциклізації і встановлено, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи для селеновмісних тіоетерів менші у порівнянні з тіоетерами.

Досліджено деякі хімічні та біологічні властивості синтезованих селеновмісних і телуровмісних сполук.

**Практичне значення.** Розроблено ефективні методи синтезу нових азоло(азино)ателюваних похідних хінолін-3-карбальдегіду ангулярної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами та халькогентетрагалогенідами.

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

**Апробація роботи.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, у тому числі 2 наукові статті у міжнародних фахових



журналах, 5 наукових статей у фахових журналах України, 1 патент України на винахід, 1 патент на корисну модель, 8 тез доповідей українських та міжнародних конференцій:

Результати роботи доповідались на XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010); симпозиумі «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» (Санкт-Петербург, 2011); XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013); XV науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2015» (Львів, 2015); міжнародній конференції Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015 (Харків, 2015 р.); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016 р.); 7 Українській конференції «Домбровські хімічні читання - 2017» (Яремче, 2017 р.); XVIII науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (м. Львів, 2019 р.).

**Структура і обсяг роботи.** Дисертація складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (171 найменування), містить 2 таблиці та 26 рисунків. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються реакціям електрофільної внутрішньо молекулярної циклізації ненасичених похідних хіноліну. Результати власних досліджень автора викладені у другому розділі, який присвячений вивченню реакції 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенідів та халькогенгалогенідів. Третій розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. Загальний обсяг дисертації складає 142 сторінок.

**Особистий внесок.** Опрацювання літературних даних за темою дисертації, проведення експериментальних досліджень, обробка отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків роботи зроблені особисто дисертантом.

Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником, к.х.н., доц. М.Ю. Ониськом.

Аналіз деяких спектральних досліджень проведено у співпраці з д.х.н., професором Туровим О.В. Дослідження біологічної активності одержаних сполук проведено у співпраці з доцентом кафедри мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», к.б.н. В.В. Пантьо.

## РОЗДІЛ I. ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ НЕНАСИЧЕНИХ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ІНШИХ АЗИНІВ

Метод електрофільної гетероциклізації широко використовується для синтезу різних гетероциклічних систем. Реакції ЕВЦ часто протікають стереоспецифічно, хемо- і регіоселективно, що визначає їх важливу роль в синтетичній практиці. Класичними електрофільними реагентами реакцій ЕВЦ є галогени та протонні кислоти. В наш час коло електрофільних реагентів нестримно росте, зустрічаються реакції з використанням в якості електрофілів тетрагалогенідів селена і телура, арилсульфенілхлоридів та багато інших.

В літературі зустрічаються відомості, що похідні хіноліну проявляють широкий спектр біологічної активності. Похідні хіноліну володіють високою біологічною активністю, зокрема антибактеріальною та антифунгіцидною [1-6], антифламаторною [7-9], протитуберкульозною [9-17], антикольвусантною [18], діуретичною [19-25], антивірусною [26], антиоксидантною [27], антитіродальною [28] активністю. Вони також володіють анальгетичним [29-37], анестетичним [38] ефектом та є антагоністами рецепторів [39].

Однак, дослідження реакцій ненасичених похідних хіноліну з електрофільними сполуками селену і телуру ускладнюється їх гідрофобністю, а продукти взаємодії цих електрофілів з ненасиченими субстратами є нестійкими сполуками.

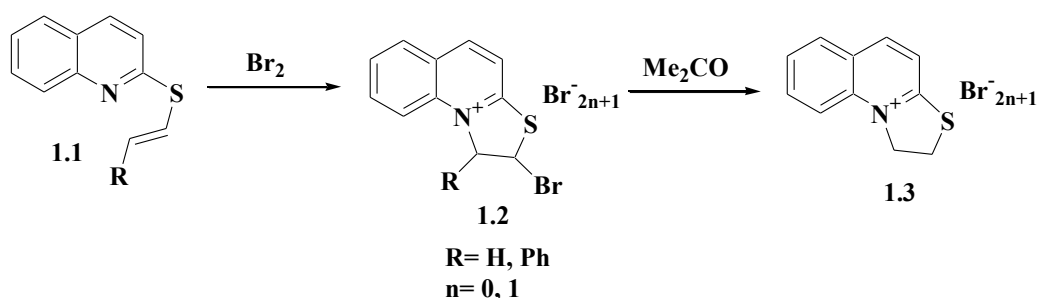
Літературний огляд присвячено аналізу наукових праць, що стосуються реакцій електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних хіноліну та інших азинів. Також увагу приділено реакціям з використанням тетрагалогенідів селену і телуру.

## 1.1. Електрофільна гетероциклізація S,N,O-алкенільних(алкінільних) похідних хіноліну.

### 1.1.1 . Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіноліну

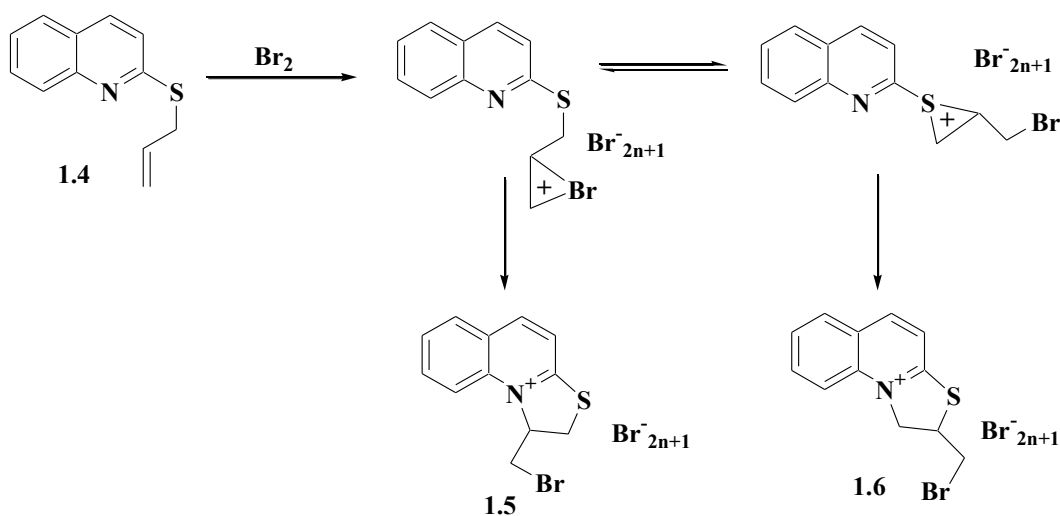
S-алкенільні похідні хіноліну **1.1** згідно літературних джерел зазнають циклізації під дією еквімолярної кількості бромів з утворенням моно- або трибромідів **1.2** ангулярної будови. Триброміди **1.2**, в свою чергу при обробці ацетоном перетворюються на відповідні моно похідні хіноліну **1.3** [40].

Схема 1.1



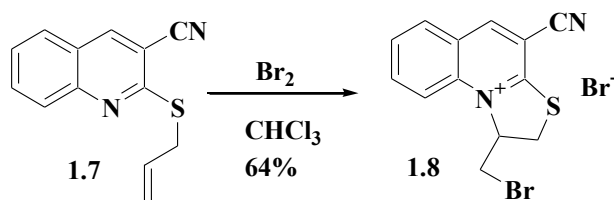
Бромовання тіоалільного похідного хіноліну **1.4** приводить до утворення ізомерів агуляної будови **1.5**, **1.6**. Ізомер **1.5** утворюється за рахунок виникнення бромонієвого катіона в процесі електрофільної циклізації, а його ізомер **1.6** — тіранієвого іону [40].

Схема 1.2



Монобромід **1.8** утворюється при взаємодії еквімолярної кількості бромиду з алільним тіоетером 3-ціанохіноліну **1.7** в середовищі хлороформу [41-43].

Схема 1.3



Алільні та металільні похідні хіноліну **1.9**, **1.12** циклізуються в присутності йоду з утворенням три йодидів **1.10**, **1.13** ангулярної будови. На відміну від бромовання в цьому випадку утворюється один продукт тіазолінохінолін у вигляді солей **1.10**, **1.13** [40-43]. При обробці солей **1.10** та **1.13** натрій йодидом утворюються відповідні моно йодиди **1.11**, **1.14**.

Схема 1.4

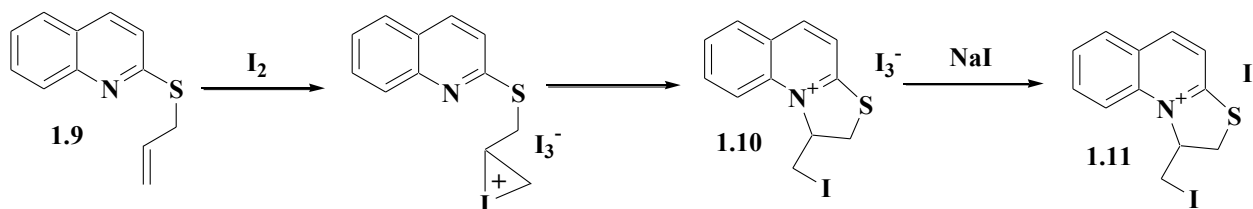
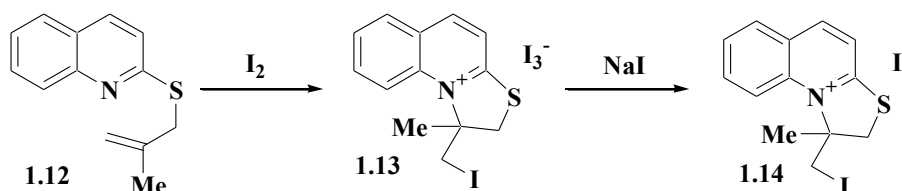
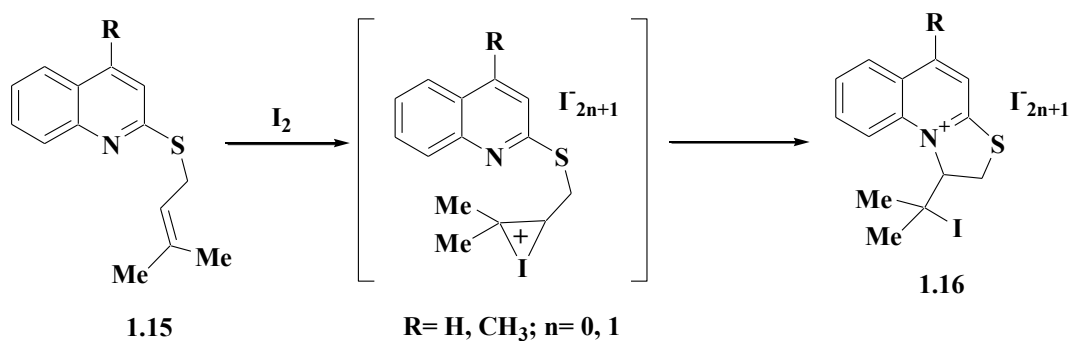


Схема 1.5



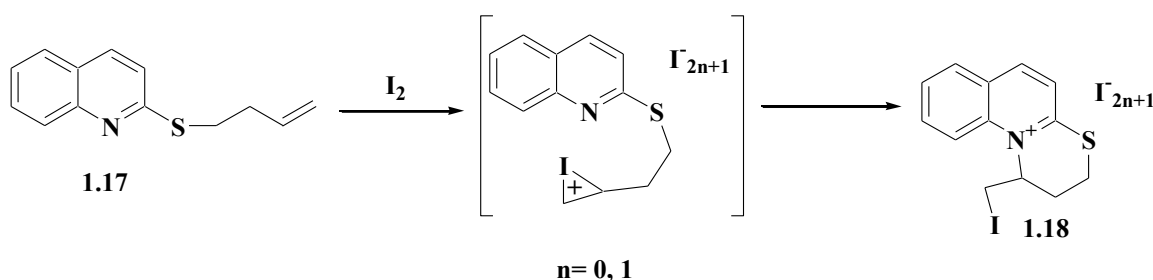
Термінально заміщені алкенільні похідні хіноліну **1.15** зазнають циклізації в присутності йоду з утворенням моно та три йодидів **1.16**. Автори засвідчують анелювання тіазолінового циклу до хінолінової системи [41-43].

Схема 1.6



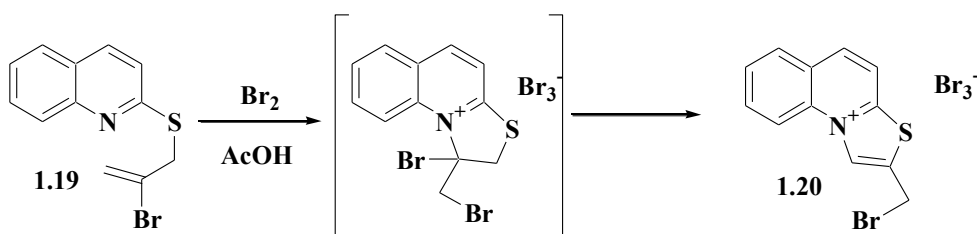
Бутенільний тіоетер хіноліну **1.17** циклізується йодом з ателюванням тіазинового циклу. Утворення тіазинохіноліну **1.18** автори пояснюють виникненням йодонієвого катіона в процесі реакції електрофільної циклізації [43].

Схема 1.7



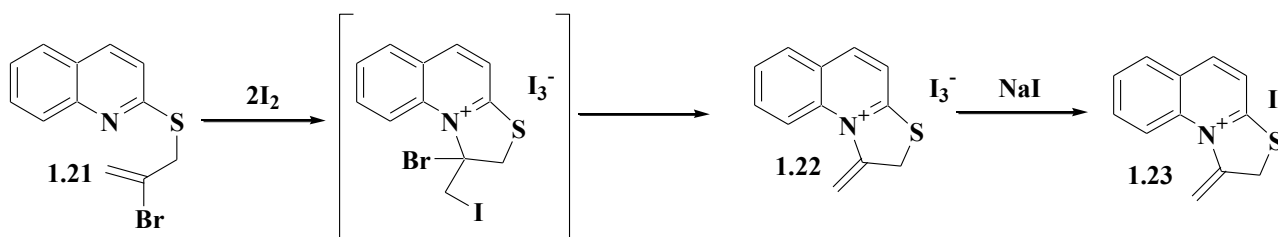
При бромованні в оцтовій кислоті 2-(2-бromoалілсульфаніл) хіноліну **1.19** відбувається ателювання тіазольного кільця до хінолінової системи [44].

Схема 1.8



На відміну від бромовання йодування похідних хіноліну **1.21** приводить до утворення трициклічних систем **1.22** ангулярної будови з екзоциклічним подвійним зв'язком [45].

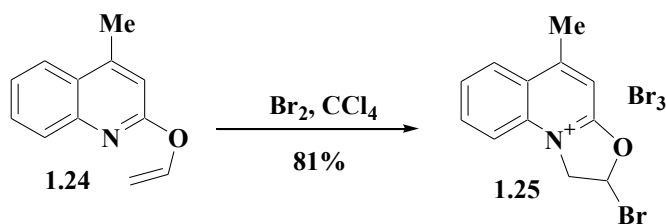
Схема 1.9



### 1.1.2. Електрофільна циклізація О-алкенільних похідних хіноліну

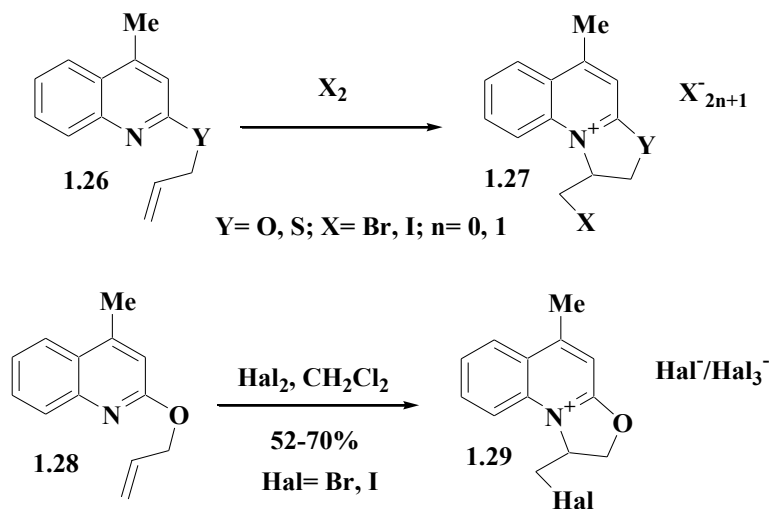
Етер **1.24** циклізується бромом в тетрахлорометані з утворенням трициклічної конденсованої системи **1.25** ангулярної будови у вигляді трибромиду [46].

Схема 1.10



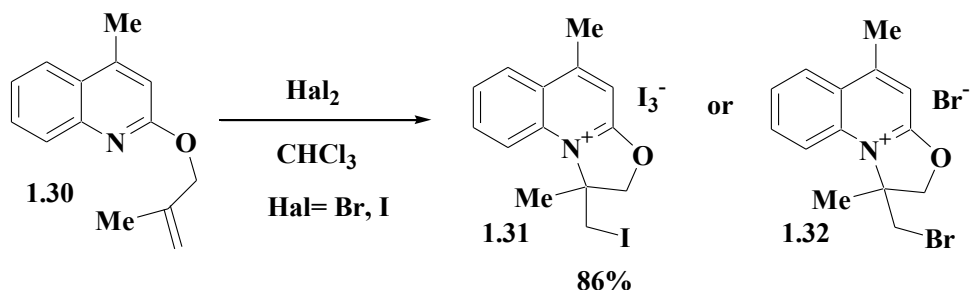
Галогенування алільних оксоетерів **1.26** та **1.28** приводить до утворення моно та тригалогенідів **1.27**, **1.29** ангулярної будови з високими виходами [47].

Схема 1.11



Моноброміди **1.32** та три йодиди **1.31** можна отримати при взаємодії О-металільного тіоетеру хіноліну **1.30** з бромом та йодом відповідно [48].

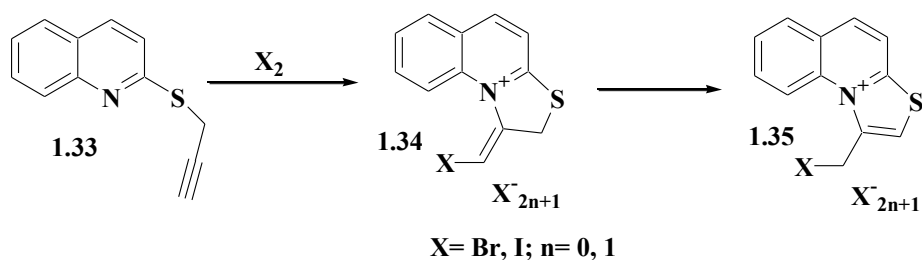
Схема 1.12



### 1.1.3. Електрофільна циклізація пропаргільних похідних хіноліну

Галогенування пропаргільного тіоетеру **1.33** бромом та йодом відбувається регіоселективно з анелюванням тіазолінового циклу до хінолінової системи. У випадку йодування утворюється моно йодид **1.34**, а при бромованні — трибромід **1.34** [49].

Схема 1.14

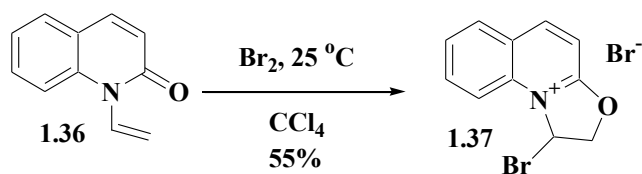


### 1.1.4. Електрофільна циклізація N(1)-алкенільних похідних хіноліну

Етенільне похідне хіноліну **1.36** при кімнатній температурі бромується регіоселективно з анелюванням оксазолінового циклу. Вихід продукту циклізації **1.37** складає 55% [50].

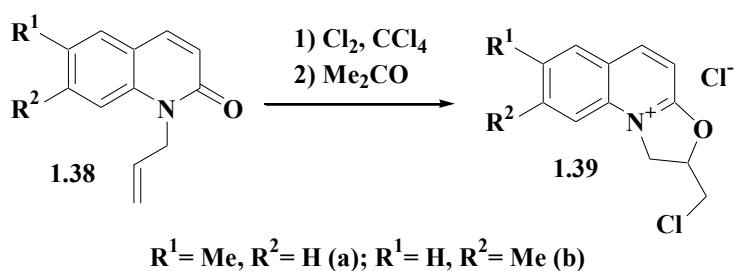


Схема 1.15



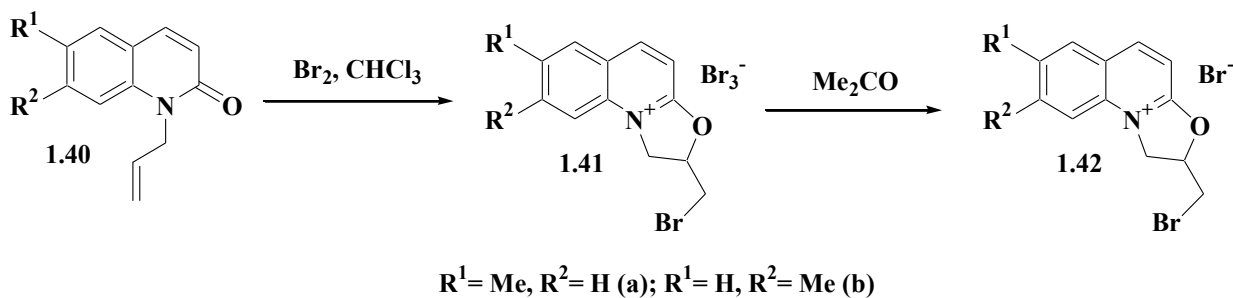
Хлорування алільних похідних **1.38** в тетрахлорометані відбується з ателюванням оксазолінієвого циклу до хіноліну [51].

Схема 1.16



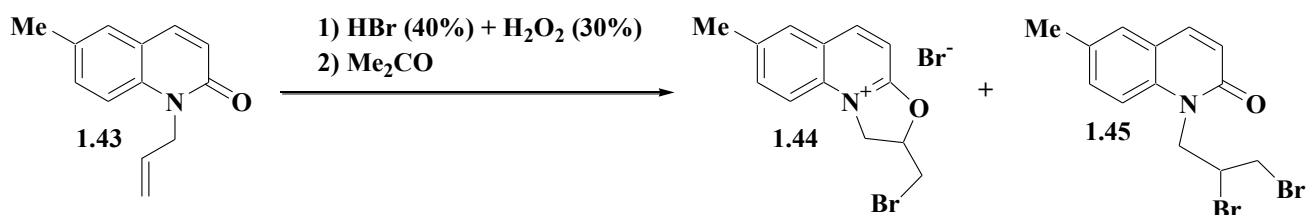
При бромованні N(1)-алільних похідних хіноліну **1.40** утворюється трибромід **1.41**, який при обробці ацетоном перетворюється в моно бромід **1.42** [51].

Схема 1.17



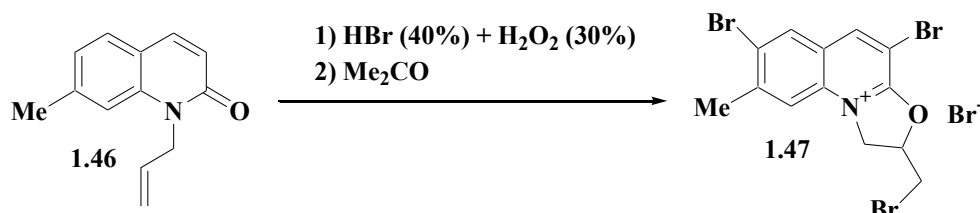
При дії гідроген броміду в пероксиді водню на алільне похідне хінолону **1.43** утворюється суміш продуктів циклізації **1.44** та приєднання **1.45** [51].

Схема 1.18



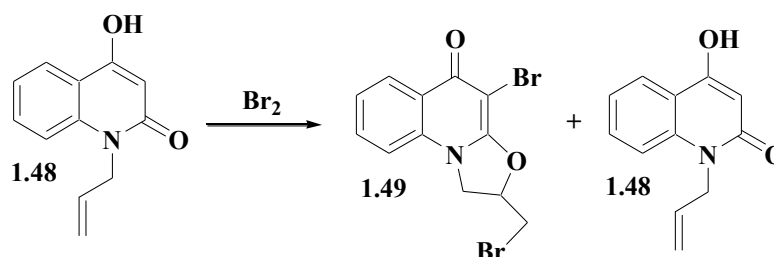
В той же час 7-метил-N(2)-алілхінолон-2 **1.46** в аналогічних умовах зазнає циклізації бромом з утворенням трициклічної ангулярної системи **1.47** солеподібної будови. Слід відмітити, що відбувається електрофільне заміщення бромом в положення 3 та 6 хінолінового циклу [52].

Схема 1.19



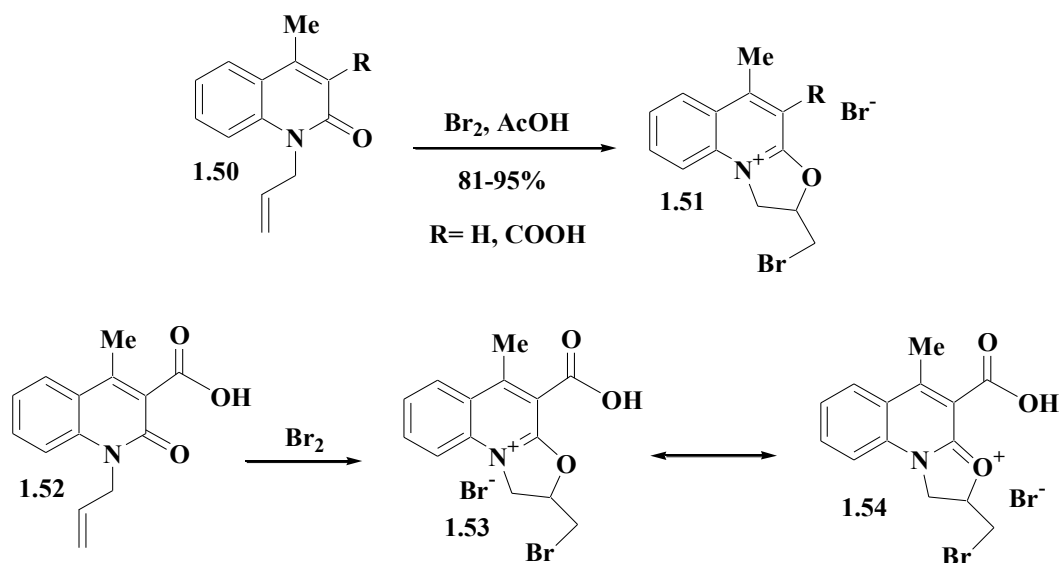
При бромованні хінолону **1.48** автори засвідчують утворення продукту циклізації **1.49** та вихідного реагенту **1.48**. Поряд з процесом електрофільної циклізації відбувається реакція електрофільного заміщення в третє положення хінолону [53].

Схема 1.20



З високими виходами можна отримати моно броміди **1.51** та **1.53** взаємодією бромом з похідними хіноліну **1.50**, **1.52** в середовищі оцтової кислоти [54-56]. Виходи в цьому випадку становлять 81-95%.

Схема 1.21



Похідні хіноліну **1.55**, **1.57** циклізуються бромом в середовищі оцтової кислоти або тетрачлорометану з утворенням трициклічної ангулярної системи **1.56** та **1.58**. При обробці бромпохідних **1.60** триетиламіном в середовищі ДМФА відбувається елімінування атома Броду [54, 57, 58].

Схема 1.22

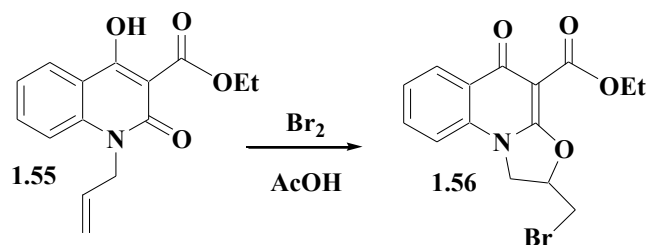


Схема 1.23

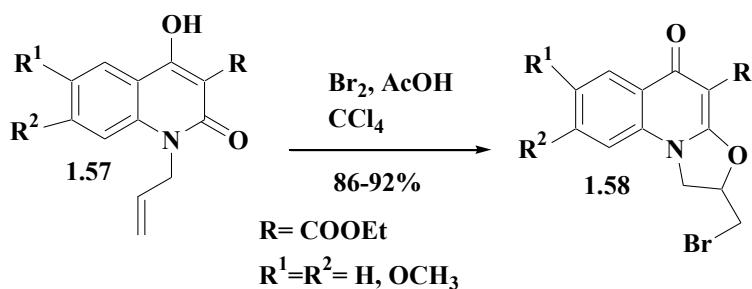
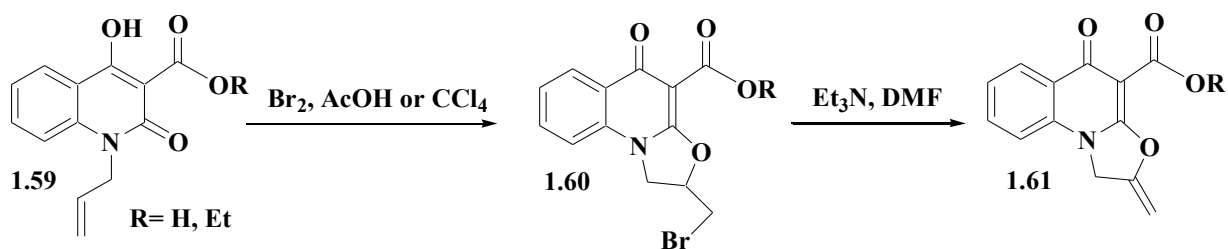
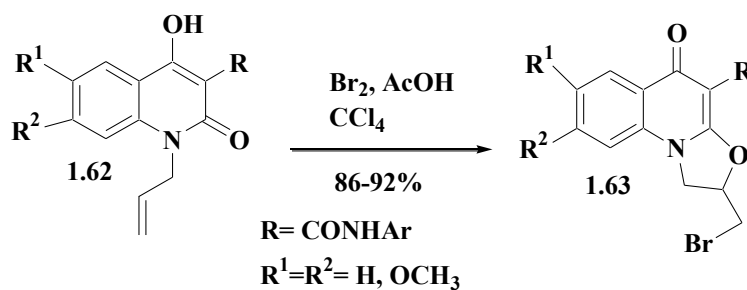


Схема 1.24



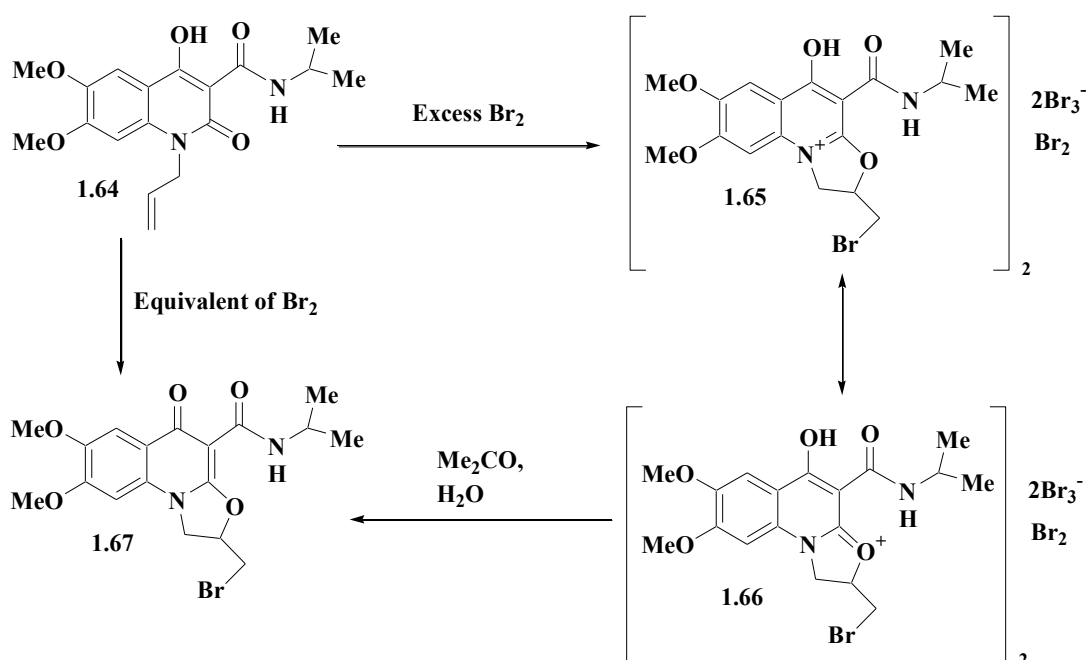
Бромовання амідних похідних хінолону **1.62** відбувається аналогічним чином з аелюванням оксазолінового циклу [59].

Схема 1.25



Бромовання аміду **1.64** надлишком броду відбувається регіоселективно з утворенням триброміду **1.65**, який при дії ацетону та води перетворюється у вільну основу **1.66**.

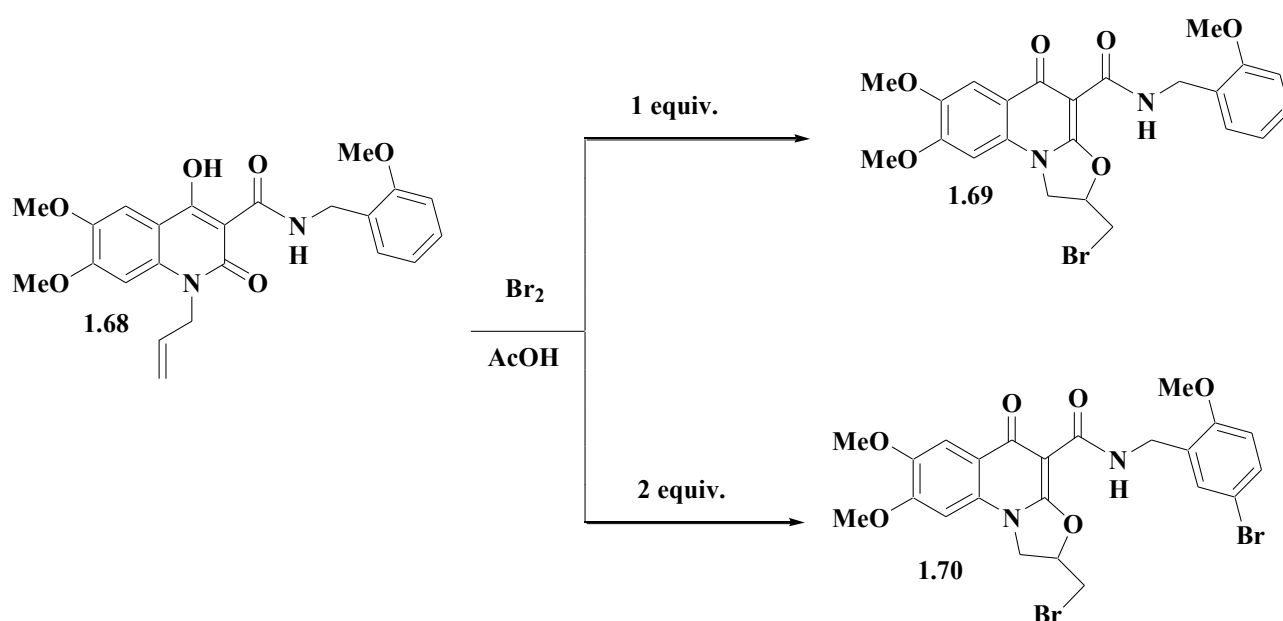
Схема 1.26



Бромопохідне **1.66** можна отримати в одну стадію дією еквімолярною кількістю броду на амід **1.64** [60].

Дія еквімолярної кількості броду при кімнатній температурі на хінолон **1.68** приводить до утворення вільної основи **1.69**, а надлишок броду в аналогічних умовах дозволяє отримати бромопохідне **1.70**. Слід відмітити, що відбувається електрофільне заміщення броду в бензенове кільце амідної компоненти [61].

Схема 1.27



Монобромід **1.72** можна отримати взаємодією хінолону **1.71** з бродом в середовищі оцтової кислоти, який при обробці водою перетворюється на похідне хінолін-карбальдегіду **1.73** [54, 59].

Схема 1.28

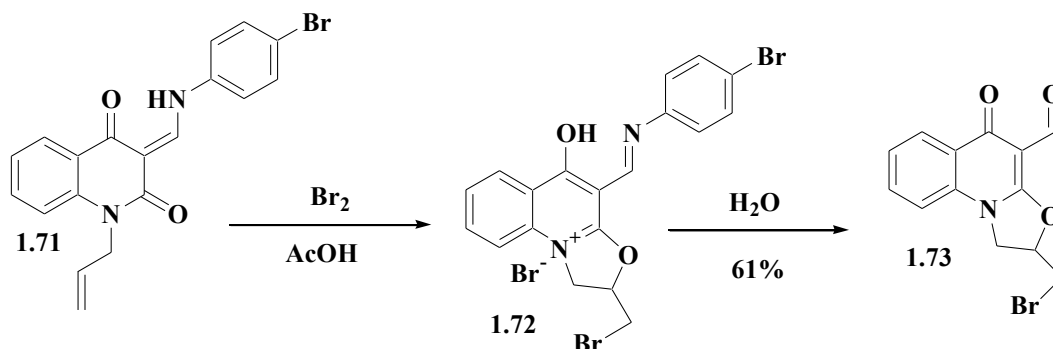
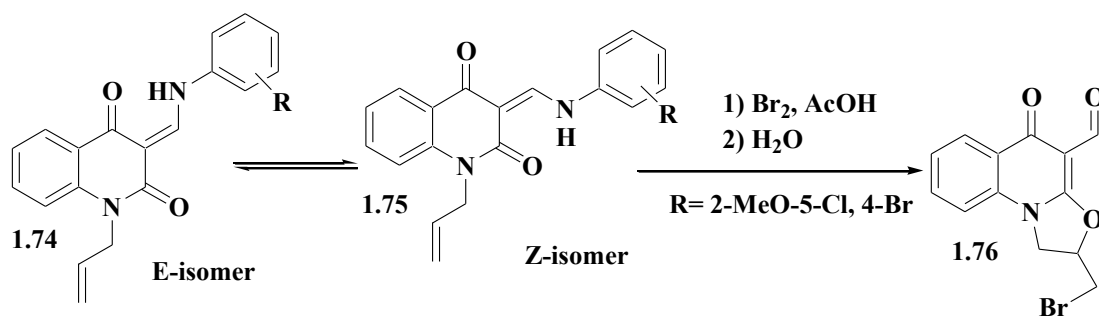
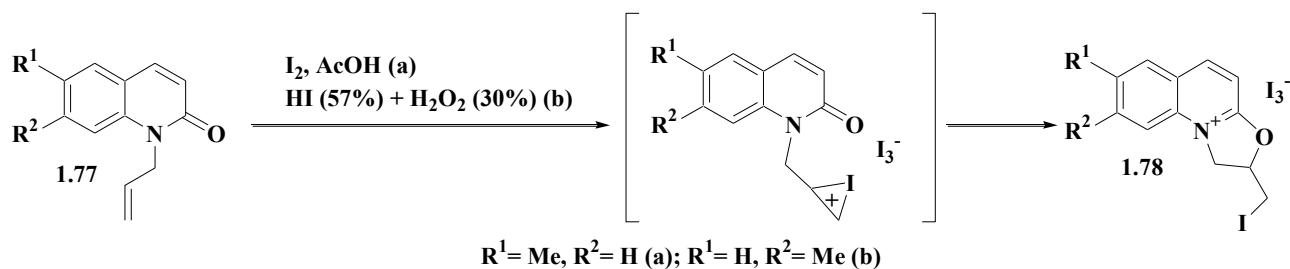


Схема 1.29



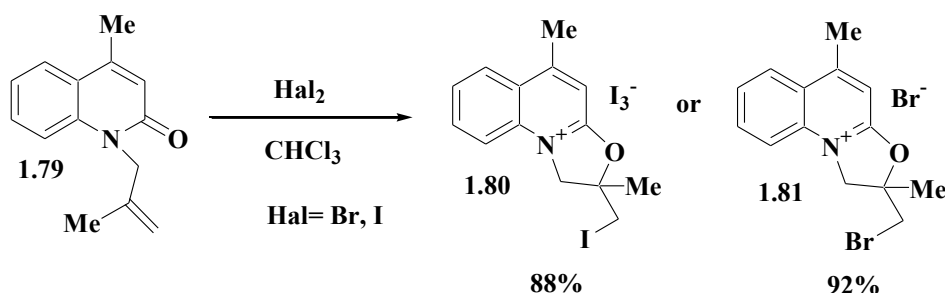
Йодування хінолону **1.77** на відміну від бромовання відбувається регіоселективно з утворенням три йодиду **1.78**. Імовірно, утворенню такому продукту передуює виникнення йодонієвого катіону в процесі електрофільної циклізації [51].

Схема 1.30



Металільне похідне **1.79** під дією галогенів утворює тригалогенідні солі **1.80** та **1.81** з високими виходами [54].

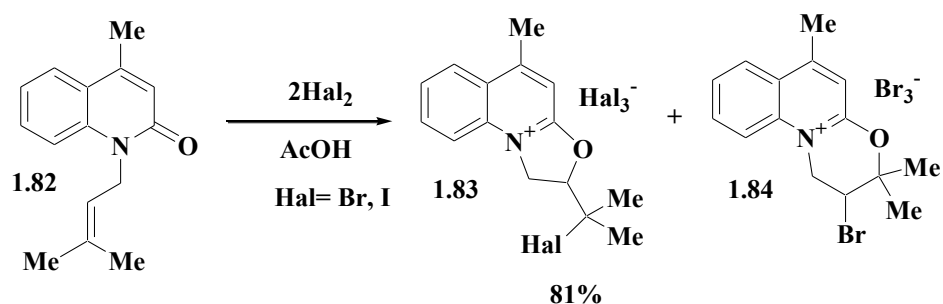
Схема 1.31



Термінально заміщений хінолон **1.82** зазнає електрофільної циклізації йодом в середовищі льодяної оцтової кислоти із залученням екзоциклічного атома оксисену з утворенням три йодиду **1.83**. Бромовання в аналогічних

умовах протікає не регіоселективно. В результаті реакції утворюються триброміди **1.83** та **1.84** з анельованим оксазоліновим та оксазиновим циклами до системи хіноліну [54].

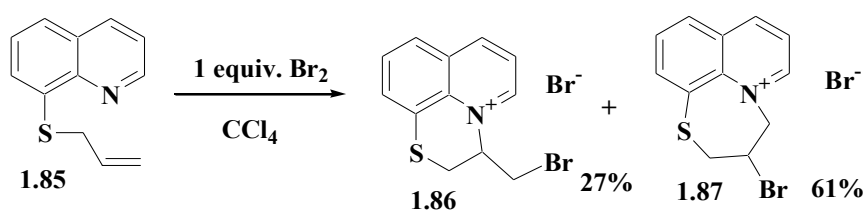
Схема 1.32



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

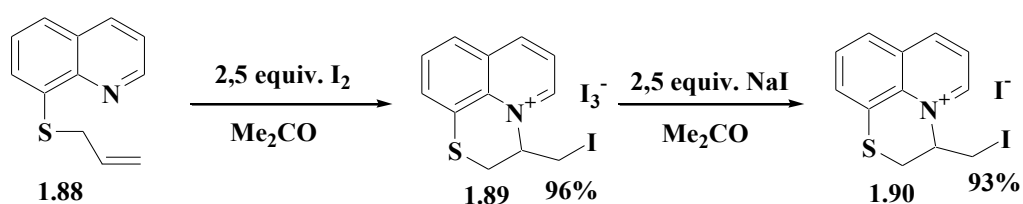
При дії еквімолярної кількості бром у тетрахлорометані на 8-алілтіохінолін **1.85** утворюється суміш ізомерів **1.86** та **1.87** у вигляді моно бромідів [62].

Схема 1.33



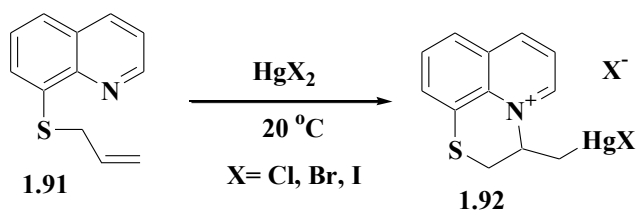
В свою чергу дія надлишку йоду на тіоетер **1.88** в ацетоні приводить до утворення три йодиду **1.89**, який при обробці натрій йодидом перетворюється на моно йодид **1.90** [62].

Схема 1.34



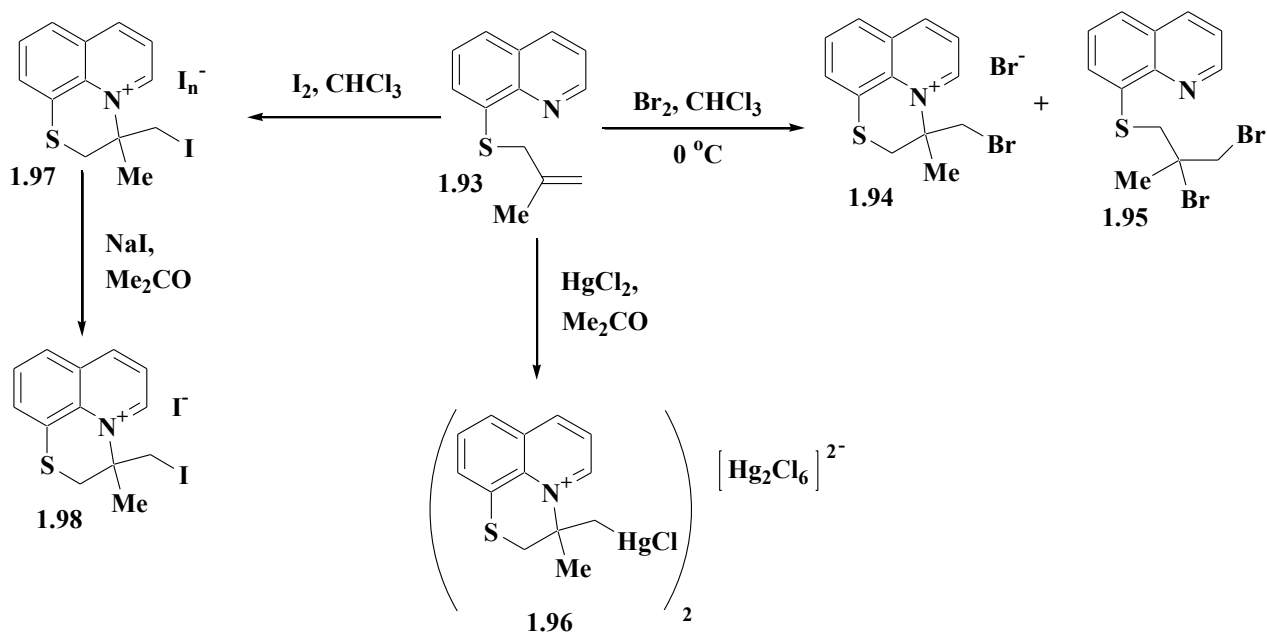
Циклізація тіопохідного **1.91** галогенідами ртуті приводить до утворення ртуть заміщених конденсованих похідних **1.92** солеподібної будови [63].

Схема 1.35



Бромовання металільного похідного **1.93** в хлороформі приводить до утворення продукту циклізації — моно броміду **1.94** та продукту приєднання **1.95**. Натомість йодування такого тіоетеру **1.93** відбувається регіселективно з утворенням полі йодиду **1.97**. При обробці солі **1.97** натрій йодидом в ацетоні утворюється моно йодид **1.98**. Дія хлориду ртуті на хінолін **1.93** приводить до утворення солі **1.96** [64].

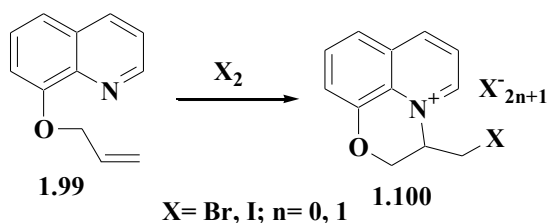
Схема 1.36



Галогенування алільного похідного 8-оксохіноліну **1.99** приводить до утворення солей **1.100** з анельованим оксоазиновим циклом [65].

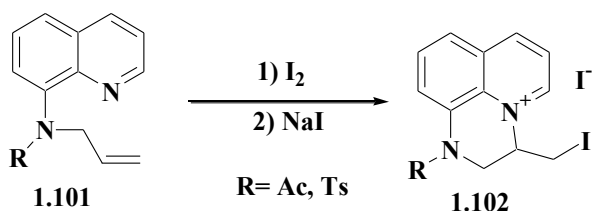


Схема 1.37



N-алільний хінолін **1.101** під дією йоду зазнає циклізації з утворенням конденсованої системи солеподібної будови у вигляді три йодиду. При обробці три йодиду натрій йодидом утворюється моно йодид **1.102** [67].

Схема 1.38

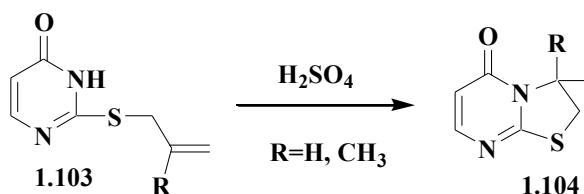


## 1.2. Електрофільна циклізація S-алкенільних(алкінільних)похідних азинів

### 1.2.1. Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних тіоурацилу

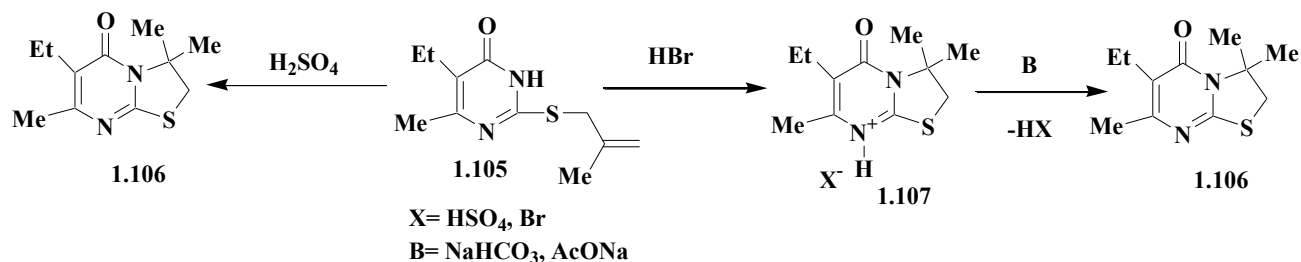
У алільного тіоетеру при дії електрофіла анелювання додаткового циклу може твiдбуватися за участю атома нітрогена N(1) чи N(3). Виявилось, що циклізація S-алкенільних похідних 2-тіоурацилу **1.103** під дією сульфатної кислоти відбувається з утворенням тіазолопіримідинів **1.104** [68, 69].

Схема 1.39



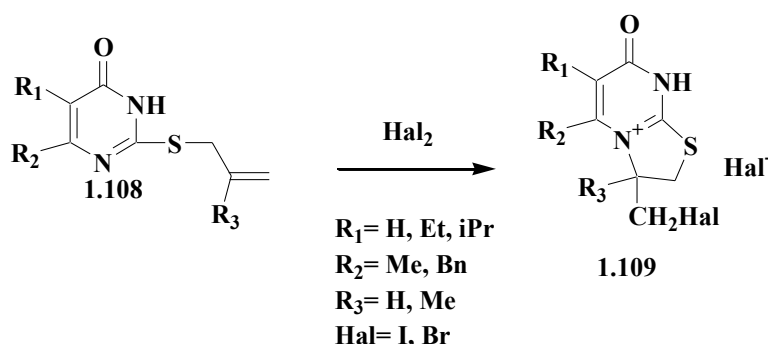
Подібно 2-металілітіо-6-метил-5-етил-4(3Н)-піримідинон **1.105** реагує з сульфатною та бромоводневою кислотою з утворенням похідних тiazолопіримідину **1.107** та **1.106** відповідно. Обробка основою продуктів **1.107** приводить до утворення основ **1.106** [70].

Схема 1.40



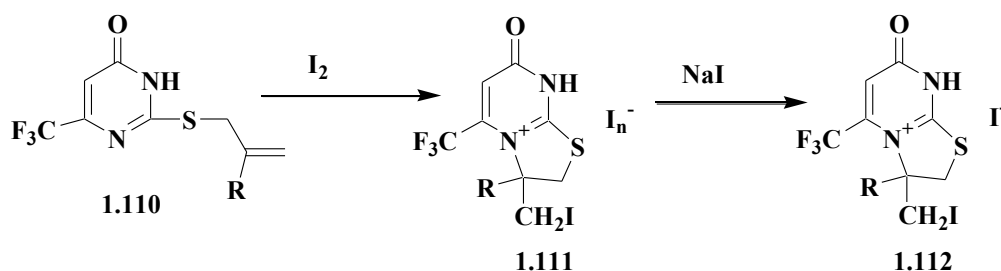
Галогенування 2-аліл(металіл)сульфаніл-4(3Н)піримідинонів **1.108** проходить по атому Нітрогену в першому положенні піримідину з утворенням галогенідів тiazолопіримідину **1.109**. [71-75].

Схема 1.40



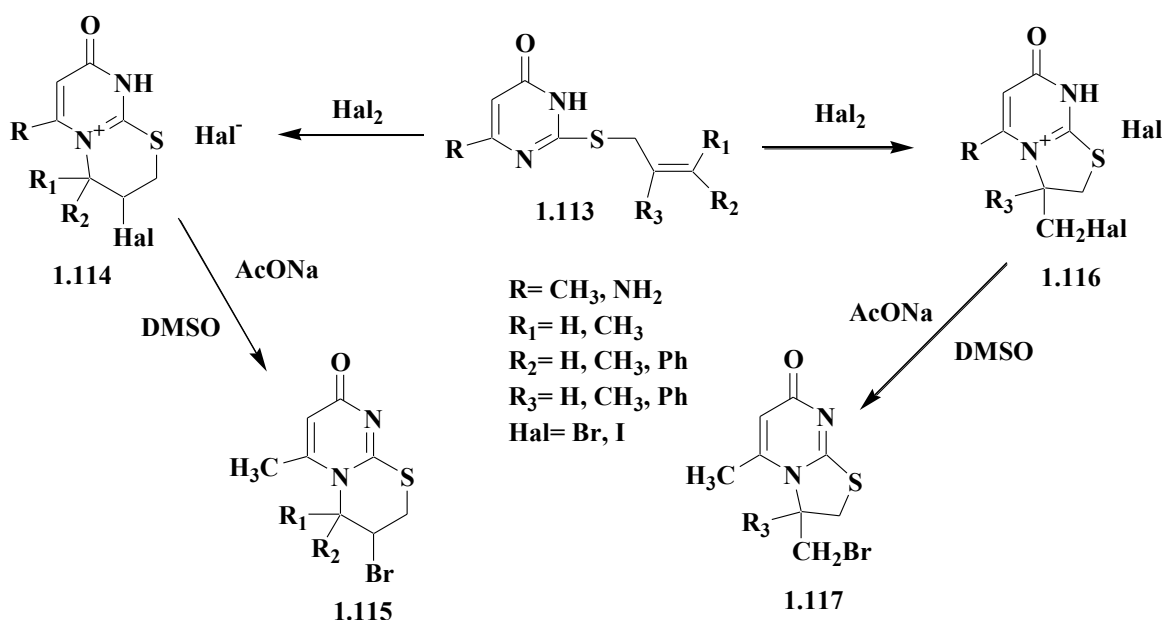
Йодоциклізація алкенільного піримідину **1.110** надлишком йоду відбувається з утворенням солей тiazолопіримідину **1.111**. Солі **1.111** дією йодиду натрію в ацетоні переводять в монойодиди **1.112** [76].

Схема 1.41



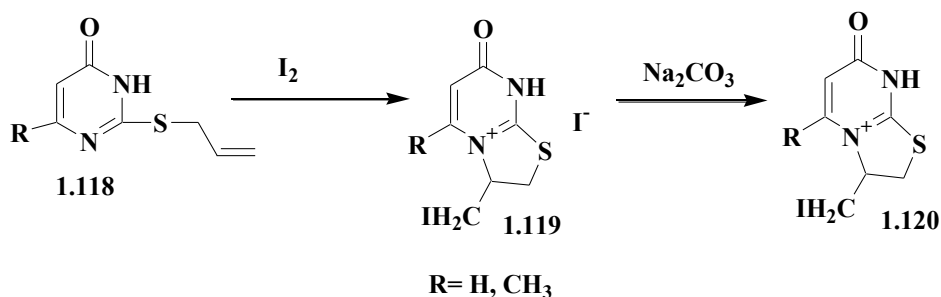
Регіоселективність галогенування піримідинів **1.113** визначається довжиною алкенільного замісника та нуклеофільністю атомів нітрогену піримідинового кільця. При галогенуванні алільних(металільних) похідних тіоурацилу **1.113** в середовищі хлороформу або оцтової кислоти відбувається анелювання тіазолінового циклу з утворенням солей **1.116** [71, 72], а при галогенуванні бутенільних(цинамільних) тіоестерів — анелювання тіазинового циклу (**1.114**) [77]. Солі **1.114** та **1.116** ацетатом натрію переводять в основи **1.115** та **1.117** відповідно.

Схема 1.42



При йодоциклізації 2-алілтїопіримідин-6-ону **1.118** утворюються солі тіазолопіримідинію **1.119** [78].

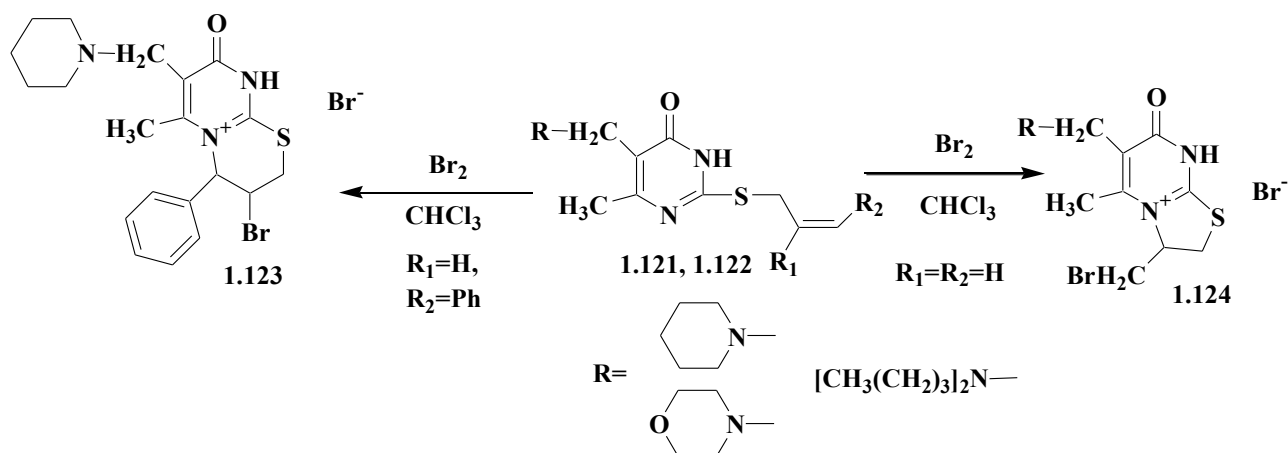
Схема 1.43



Взаємодія алкенільних тіоестерів **1.121**, з бромом в хлороформі проходить регіоселективно з утворенням заміщених тіазолопіримідинонів

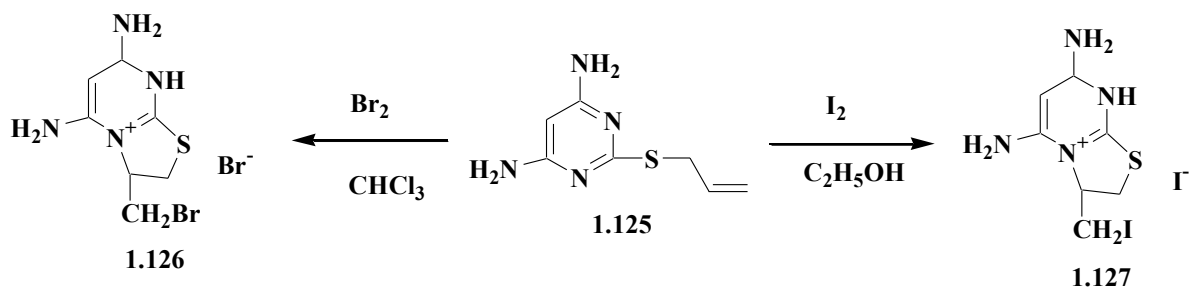
**1.124**, а бромовання цинамільного тіоестеру **1.122** утворює піримідинотіазин **1.123** [79].

Схема 1.44



Галогенування сполуки **1.125** приводить до утворення відповідних бромідів і йодидів тіазоло[3,2-*b*]піримідинію **1.126** та **1.127** [80].

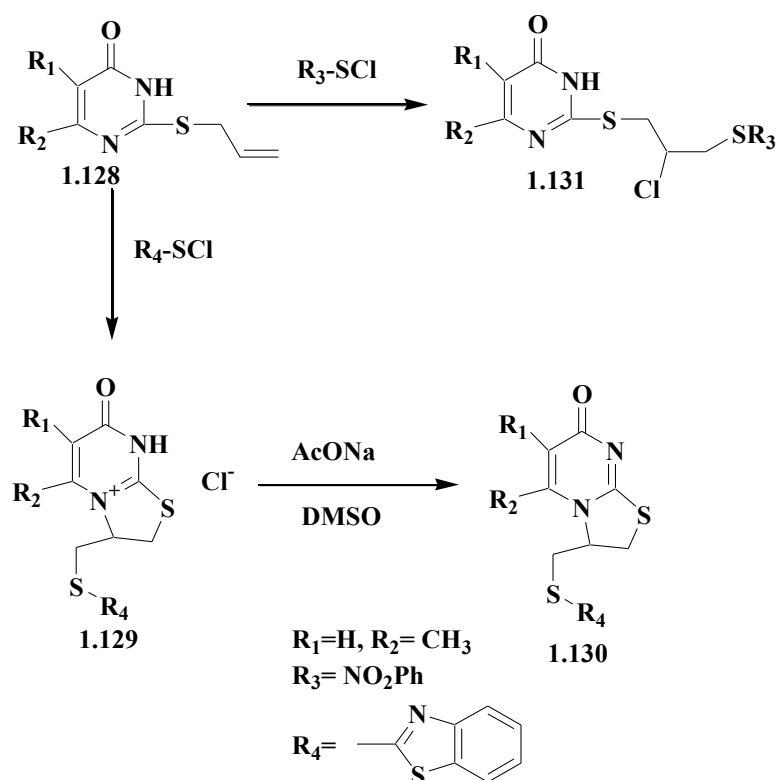
Схема 1.45



2-Алілтіопіримідин-4(3Н)-они **1.128** взаємодіють з

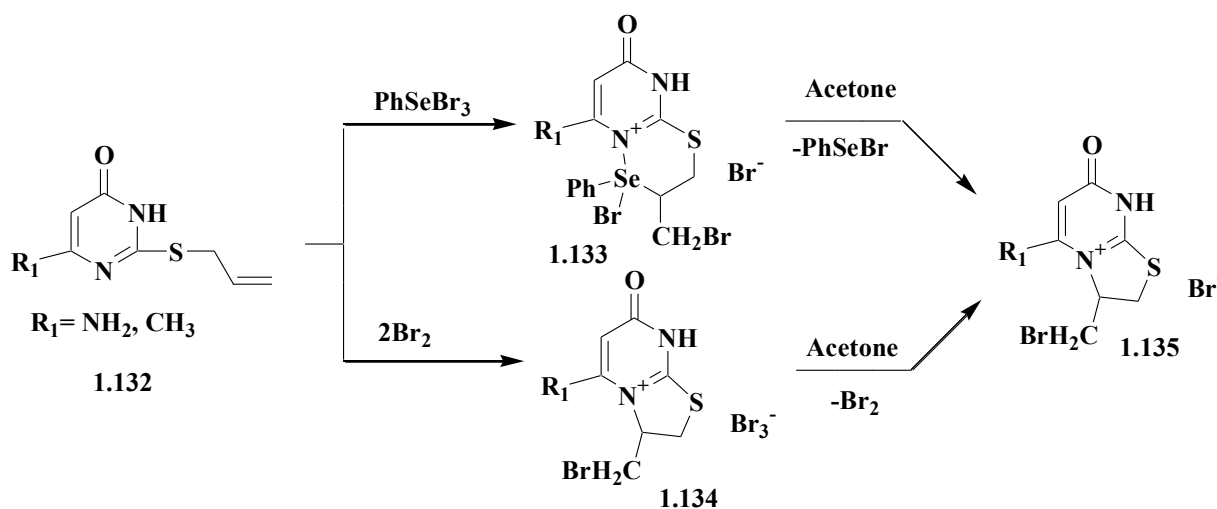
арилсульфенілхлоридами з утворенням як продуктів приєднання **1.131**, так і циклізації **1.129** [73].

Схема 1.46



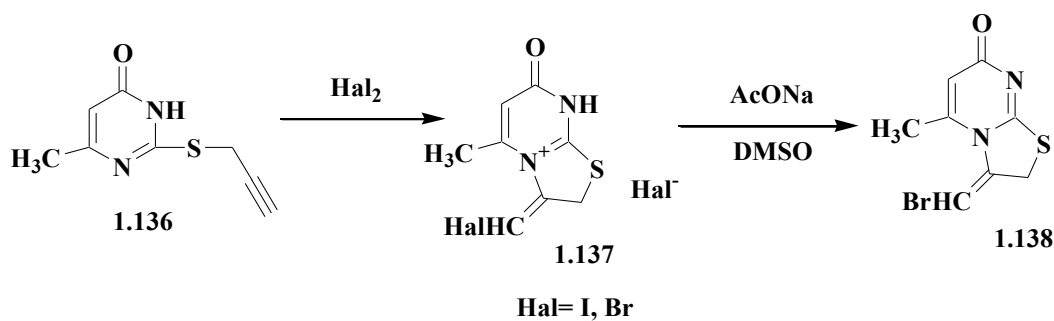
Гетероциклізація S-алільних тіоетерів тіоурацилу **1.132** фенілселентрибромідом чи бромом проходить регіоселективно з анілюванням селенотіазинового циклу **1.133** та тіазольного циклу **1.134** відповідно [81]. Обробка солей **1.133** ацетоном приводить до екструзії фенілселенброміду.

Схема 1.47



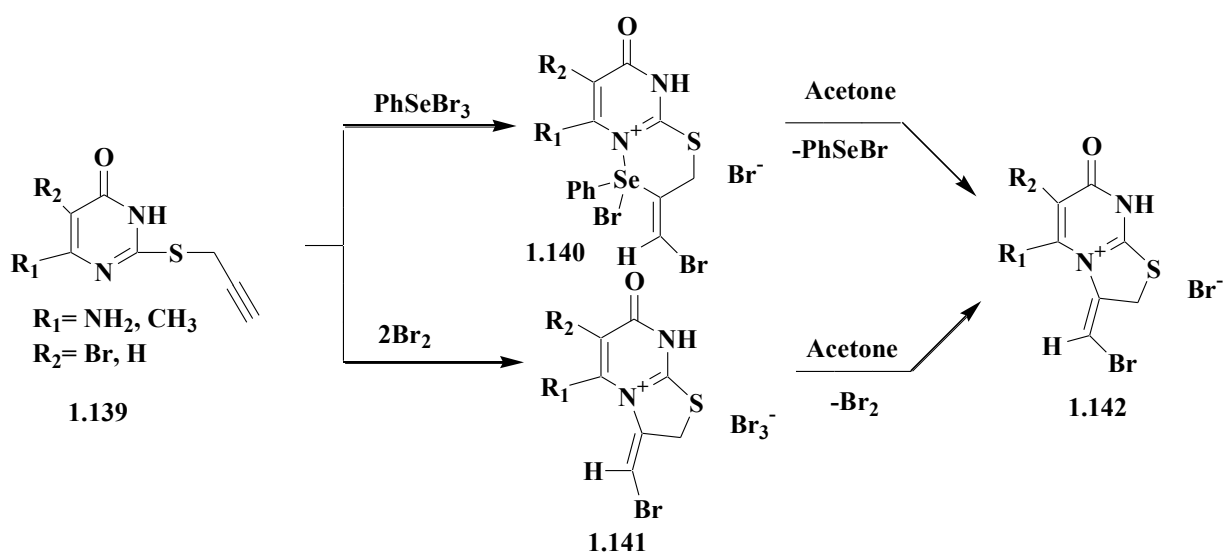
Дія бромю та йоду на 2-пропаргілтіопіримідин-6-он **1.136** приводить до утворення галогенідів **1.137**, які при обробці ацетатом натрію в середовищі ДМСО утворюють основи **1.138** [77, 82].

Схема 1.48



Показано [81], що циклізація *S*-пропаргільних похідних тіоурацилів **1.139** фенілселентрибромідом чи бромом відбувається стереоселективно з утворенням *E*-ізомерів конденсованих тіазино- та тіазоло піримідинових систем **1.140** та **1.141** відповідно. Дія ацетону на **1.140** спричиняє екструзію фенілселенброміду.

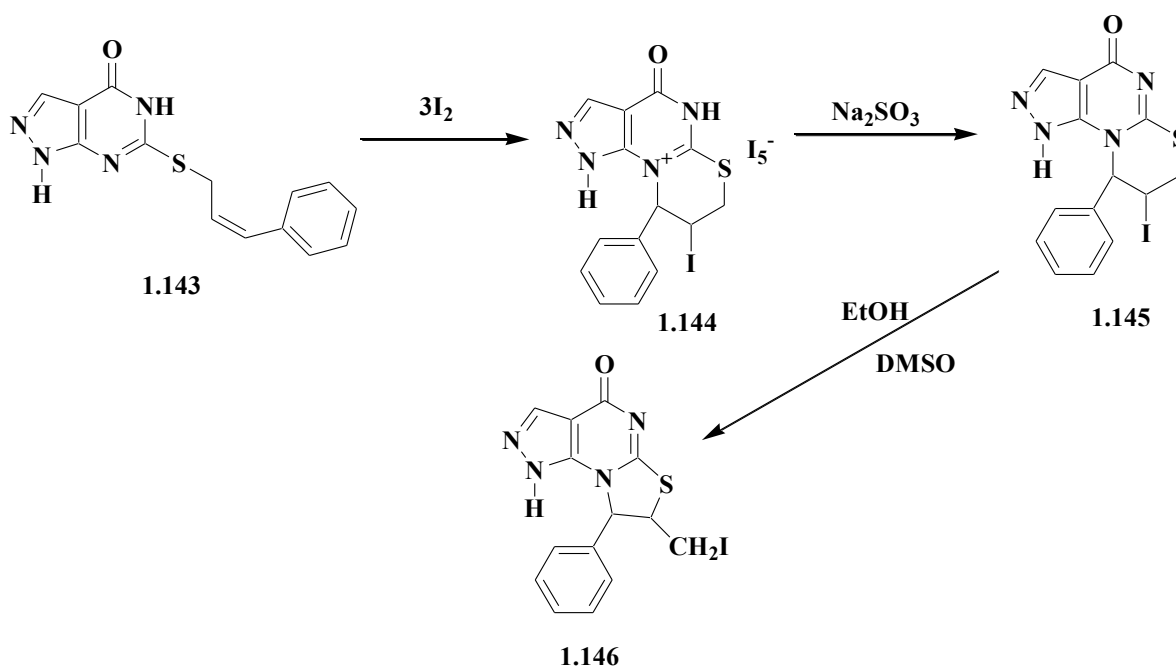
Схема 1.49



### 1.2.2. Електрофільна циклізація *S*-алкенільних(алкінільних) похідних піразолопіримідинів

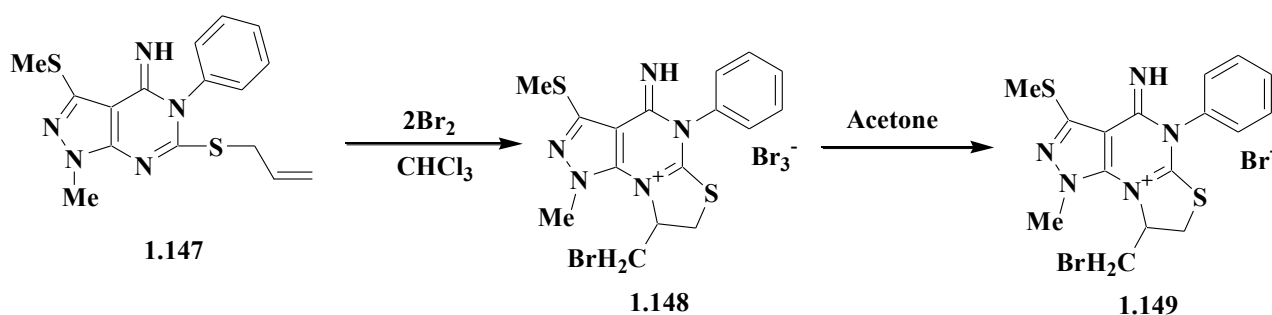
Цинамільний тіоетер піразолопіримідин-4(5*H*)-ону **1.143** циклізується надлишком йоду в пентайодид **1.144**, який переводять в основу **1.145**. Нагрівання тіазинопіразолопіримідину **1.145** в розчині етанол—ДМСО спричиняє ре циклізацію з утворенням тіазолопіразолопіримідину **1.146** [83].

Схема 1.50



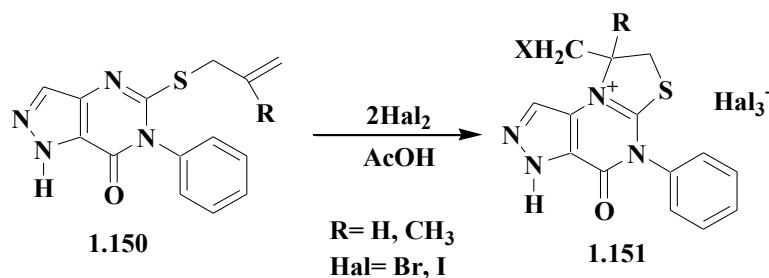
Бромовання тіоетеру **1.147**, який має заблокований нуклеофільний центр в положенні 3 піримідину, приводить до утворення триброміду **1.148** [84].

Схема 1.51



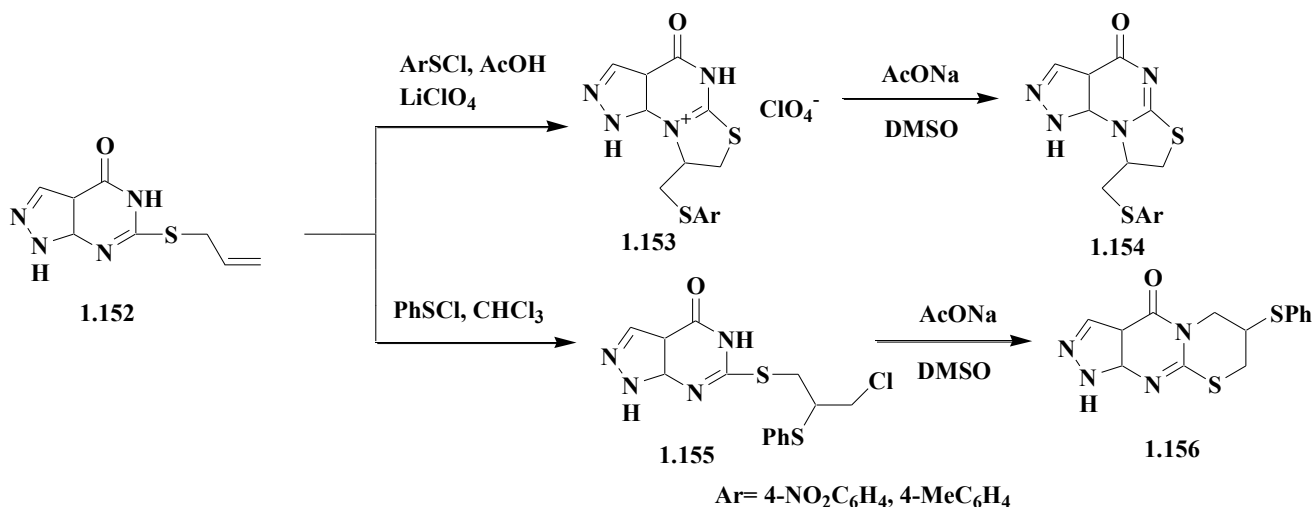
Галоциклізація тіоетерів піразоло[4,3-d]піримідинів **1.150** відбувається аналогічно, як і для відповідних тіоетерів піразоло[3,4-d]піримідинів з утворенням солей піразологіазолопіримідинію **1.151** [85].

Схема 1.52



Реакції 6-алітіопіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-ону **1.152** з арилсульфенілхлоридами в хлороформі дає продукт приєднання **1.155**, а при додаванні сольової добавки  $\text{LiClO}_4$  в оцтовій кислоті приводить до продуктів циклізації ангулярної будови — перхлоратів **1.153** [86]. Продукт приєднання **1.155** циклізується дією ацетату натрію.

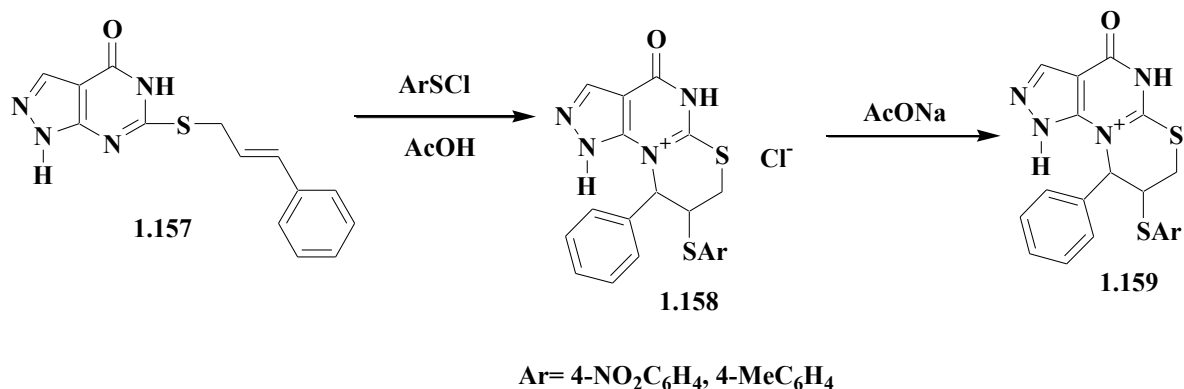
Схема 1.53



S-цинамілпіразоло[3,4-d]піримідин-4-он **1.157** взаємодіє з арилсульфенілхлоридами в оцтовій кислоті з анелюванням тіазинового циклу **1.158** [86].

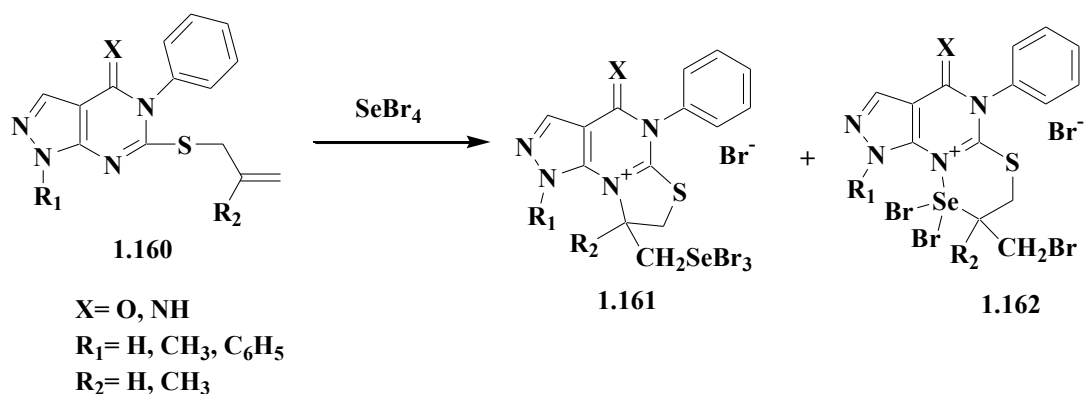


Схема 1.54



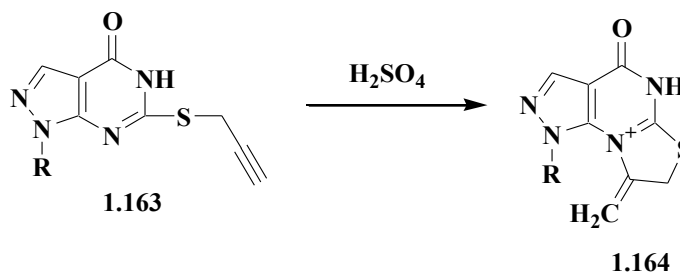
Селеногалогенування алкенільних похідних піразоло[3,4-*d*] піримідину **1.160** дає суміш продуктів циклізації з ангулярно анельованими тіазоліновим та тіаселеназиновим циклами **1.161**, **1.162** [87].

Схема 1.55

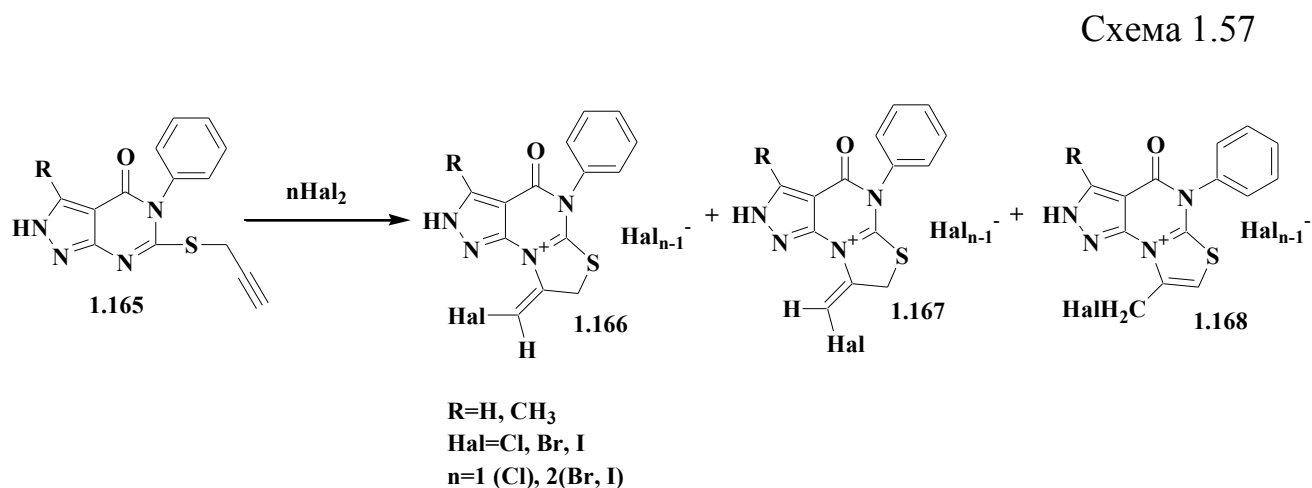


Гетероциклізація 2-пропаргілтіопіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів **1.163** сульфатною кислотою відбувається з утворенням ангулярної системи **1.164** з екзоциклічним подвійним зв'язком [88].

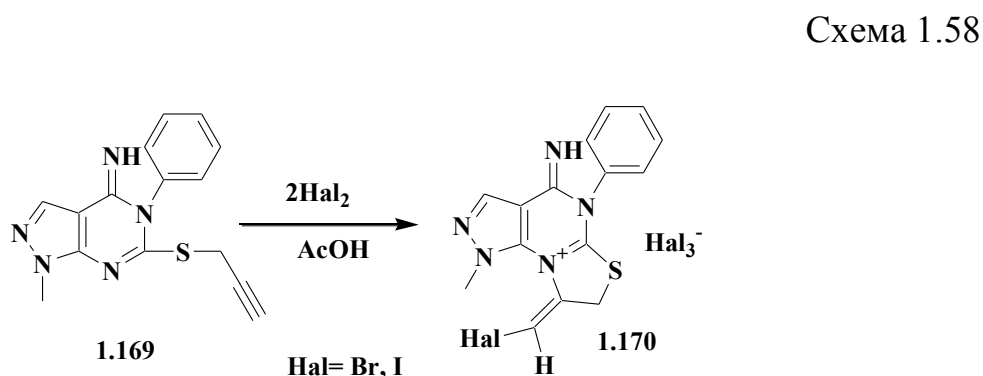
Схема 1.56



Бромовання та йодування пропаргільних тіоетерів 4-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідину **1.165** дає суміш структурних та конфігураційних ізомерів **1.166-1.168**. При температурі 70°C переважає кількість продукту з ендосиклічним подвійним зв'язком **1.168**. Зменшення температури реакції до 10-15 °C приводить до утворення тільки суміші геометричних ізомерів **1.166, 1.167**. [85].



4-Іміно-1-метил-5-феніл-6-пропаргилтіо-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин **1.169** галогенується стереоселективно з утворенням продукту *Z*-конфігурації **1.170** [86].

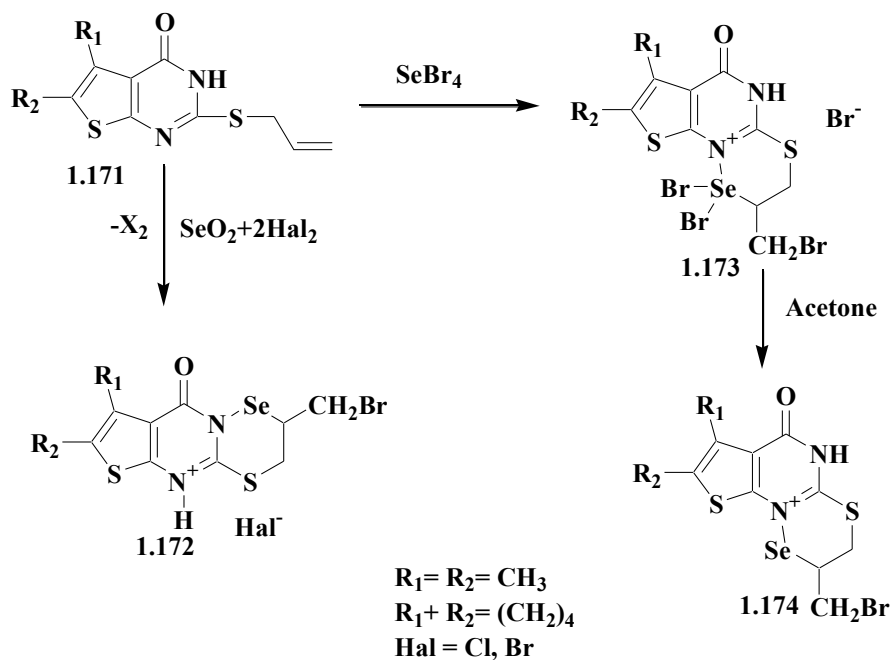


### 1.2.3. Електрофільна циклізація *S*-алкенільних(алкінільних) похідних тієнопіримідинів

Електрофільна гетероциклізація 2-алілтіотієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів **1.171** під дією тетрагалогенідів селену приводить до утворення

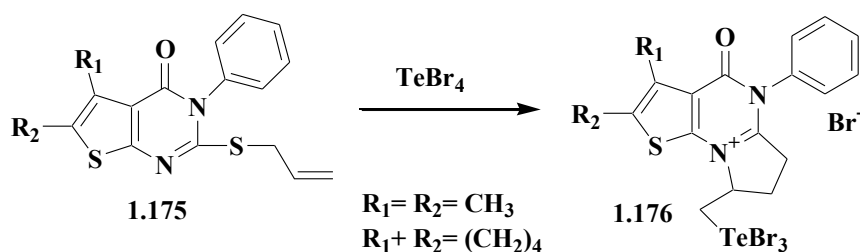
селенотіазинотієнопіримідину як лінійної, так і ангулярної будови **1.172**, **1.173** залежно від способу приготування електрофілу [87].

Схема 1.59



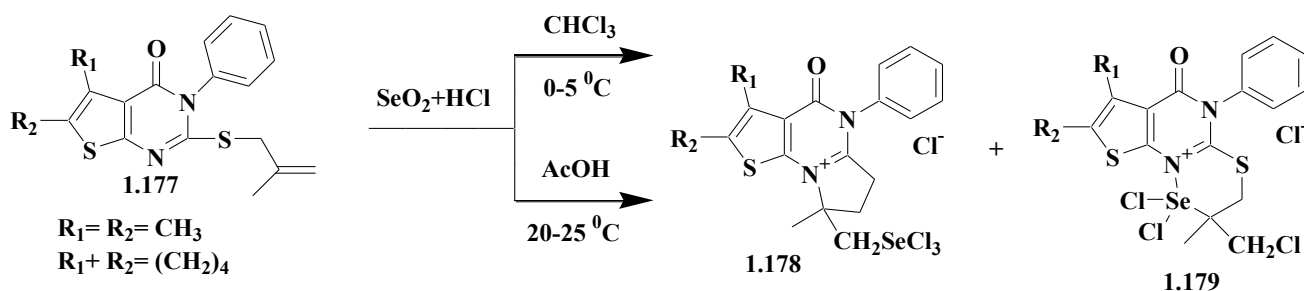
Натомість, тетрабромід телуру з алільними тіоетерами тієно[2,3-*d*]піримідину **1.175** регіоселективно утворює конденсовані тіазолотієнопіримідини **1.176** з екзоциклічним тригалогентелурометильним замісником. [88].

Схема 1.60



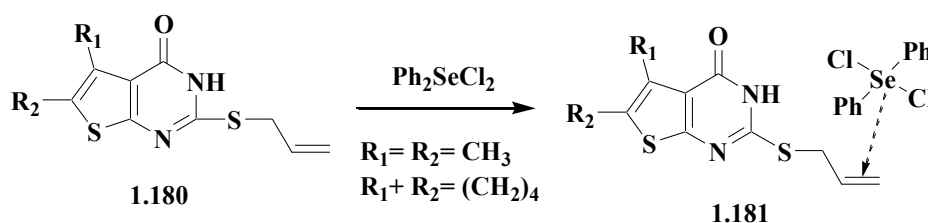
Металільні тіоетери тієнопіримідину **1.177** тетрагалогенідами селену неселективно циклізуються, утворюючи суміш структурних ізомерів у співвідношенні 2:1 **1.178**, **1.179** [89].

Схема 1.61



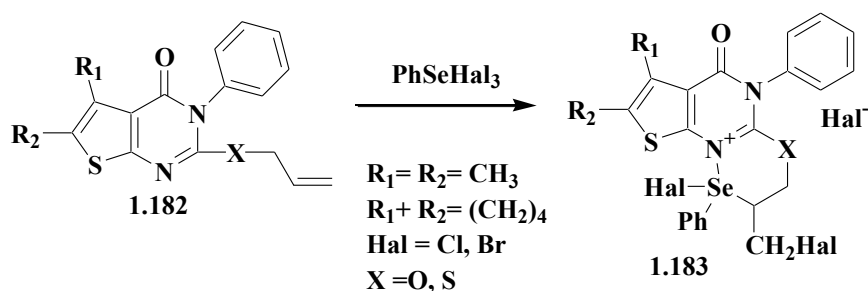
Дія дифенілдихлорселену на тіоетери тієнопіримідинів **1.180** утворює комплекс **1.181** [90].

Схема 1.62



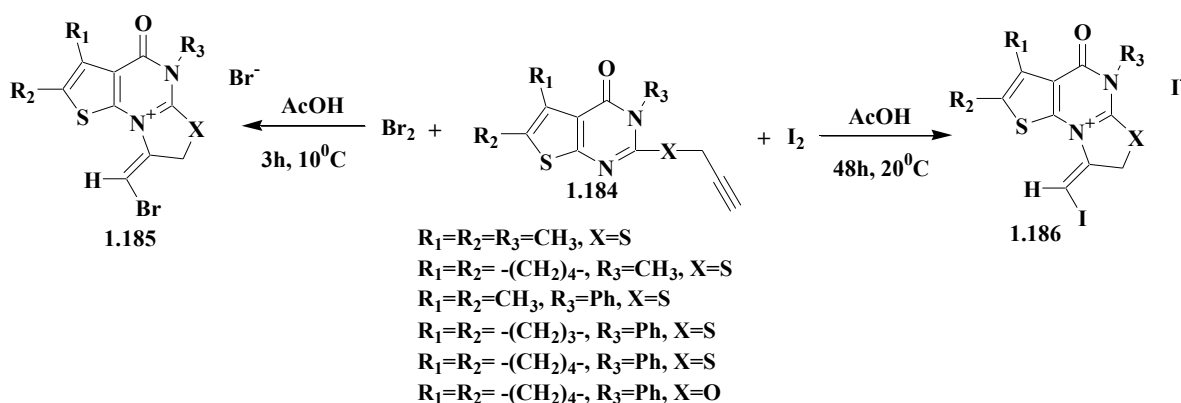
В аналогічних умовах фенілселентригалогеніди циклізують алільні похідні тієнопіримідину **1.182** до селєнотіазинтієнопіримідинів **1.183** [91-97].

Схема 1.63



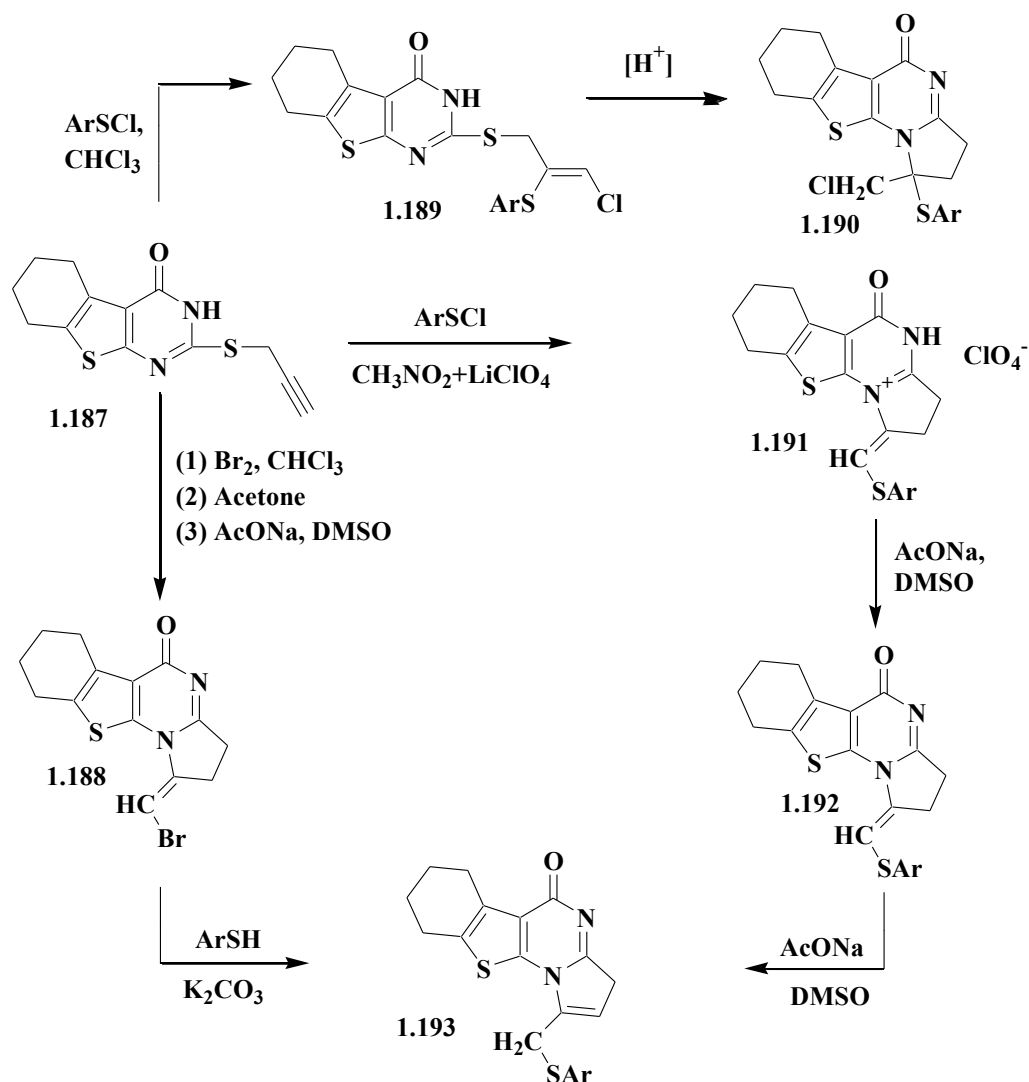
Галоциклізація 2-пропаргілтієно[2,3d]піримідин-4-онів **1.184** відбувається регіо- та стереоселективно з утворенням Е-ізомерів **1.185** та **1.186** [98].

Схема 1.64



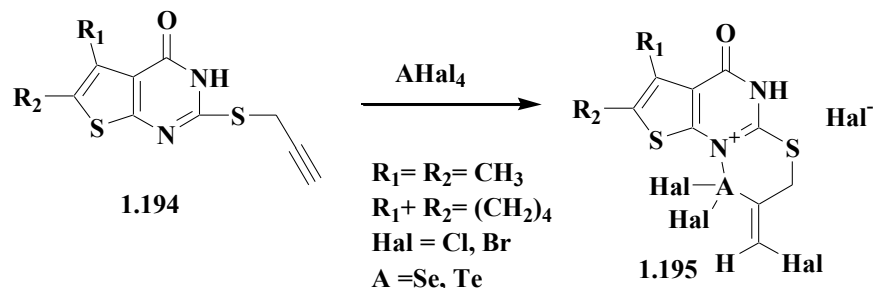
Пропаргільні тіоетери тієнопіримідинів **1.187** з арилсульфенілхлоридами в хлороформі утворюють продукти приєднання **1.189**, а в нітродетані за наявності перхлората літію циклізуються з утворенням **1.191** [99].

Схема 1.65



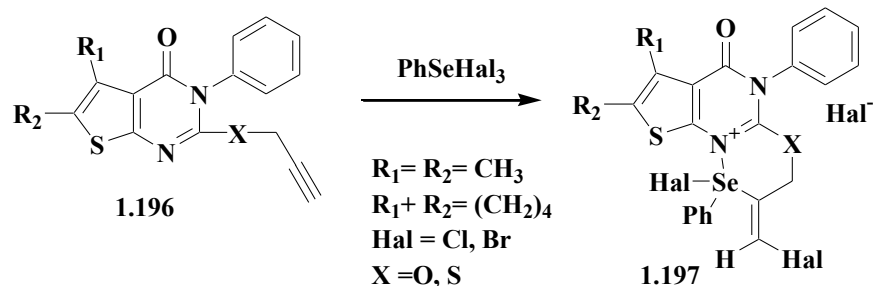
2-Пропаргілтіотієно[2,3-*d*]піримідини **1.194** при взаємодії з тетрагалогенідами селену та телуру циклізуються з утворенням ангулярних систем **1.195** [100-101].

Схема 1.66

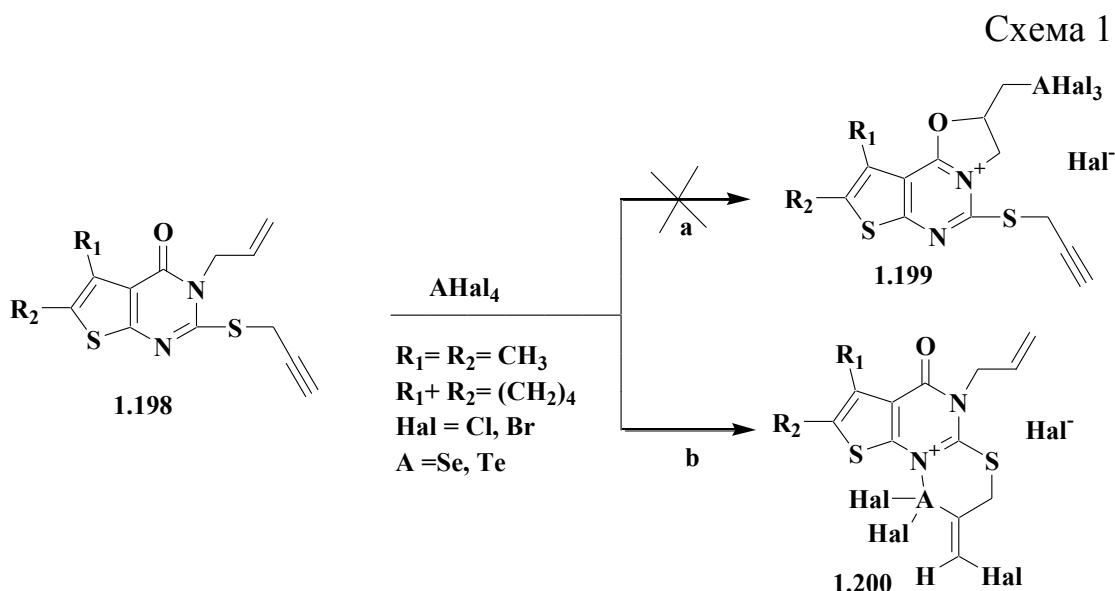


Пропаргільні тіо(оксо)тієнопіримідини **1.196** циклізуються фенілселентрибромідами також з анелюванням селенотіазинового циклу **1.197** [91-97].

Схема 1.67



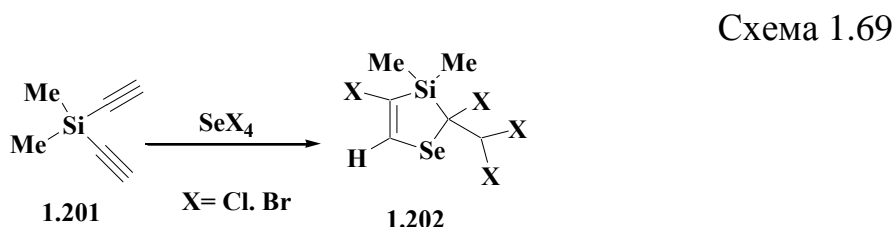
Гетероциклізація 3-аліл-2-пропаргілтіотієнопіримідинів **1.198** під дією тетрагалогенідів селену та телуру проходить за участю пропаргільного фрагмента з утворенням продукту циклізації **1.200** [102].



### 1.3.Електрофільна циклізація ненасичених сполук ациклічного та гетероциклічного ряду з тетрагалогенідами селену та телуру

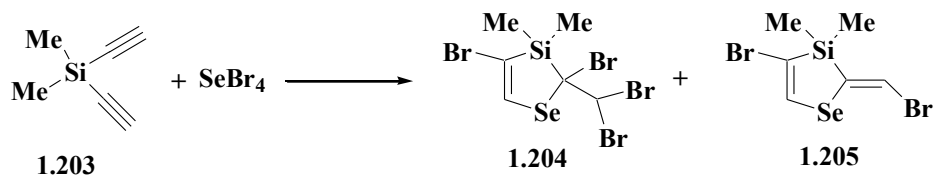
З літературних даних відомо, що органічні сполуки, які містять атом телуру проявляють широкий спектр біоактивності. Серед них є сполуки, які проявляють протипухлинну активність [103-112], антиоксидантну активність [113-117], антипаразитарну активність [118-121]. Вони можуть використовуватись в якості імуномодуляторів [122-124], а також у фармакології [125-128] та нейропатії [129-130]. Селенорганічні сполуки також володіють широким спектром фізіологічної активності [131-140].

Селено тетрагалогенування сілану **1.201** відбувається з утворенням продуктів циклізації **1.202**, які містять ендоциклічний атом селену та сіліцію [141].



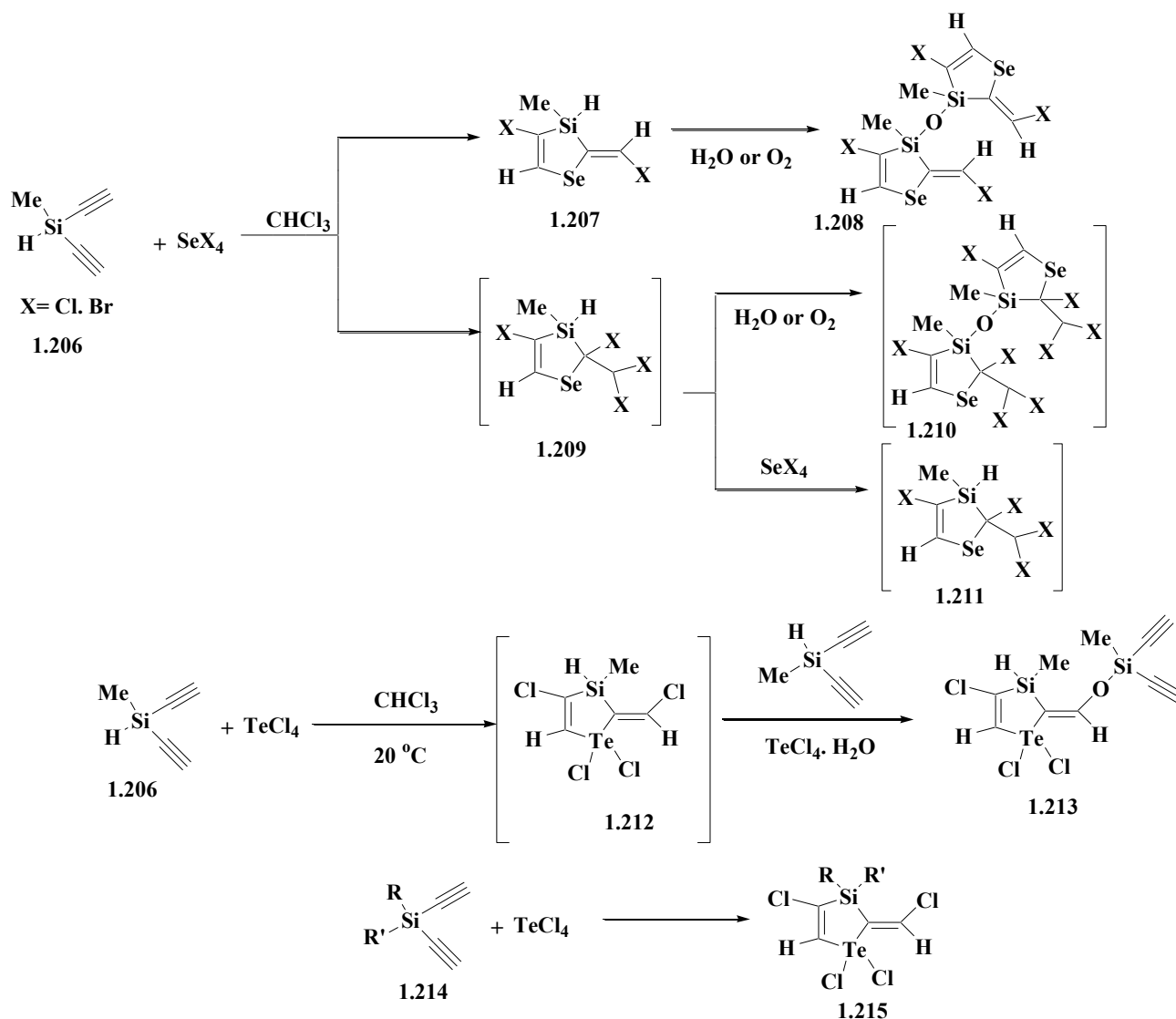
Диетинілдиметилсілан **1.203** циклізується тетрабромідом селену з утворенням продуктів циклізації, а саме тетрабромо- та дибромопохідних **1.204** та **1.205** [142].

Схема 1.70



Диетинілметил сілан **1.206** зазнає циклізації тетрагалогенідами селену в хлороформі з утворенням дигалогенопохідного **1.207**, яке в свою чергу під дією води чи кисню перетворюється на етер **1.208**. Аналогічним чином відбувається і телуроохлорування сілану. Слід відмітити, що ендоциклічний атом телуру на відміну від селену при селенотетрагалогенуванні оточений двома атомами хлору [143]. .

Схема 1.71

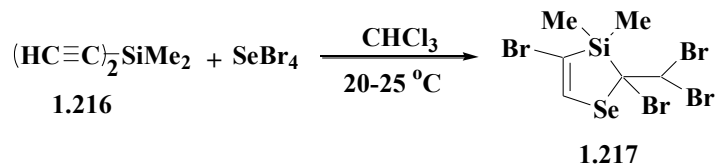


Тетрабромпохідне **1.217** можна отримати взаємодією тетрабромиду



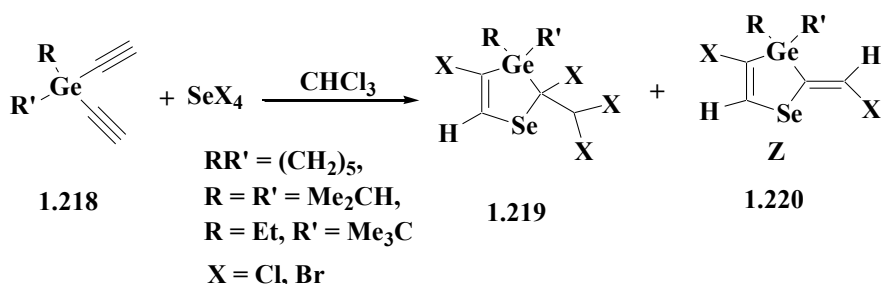
селену в сереловищі хлороформу та кімнатній температурі з сіланом **1.216** [144].

Схема 1.72



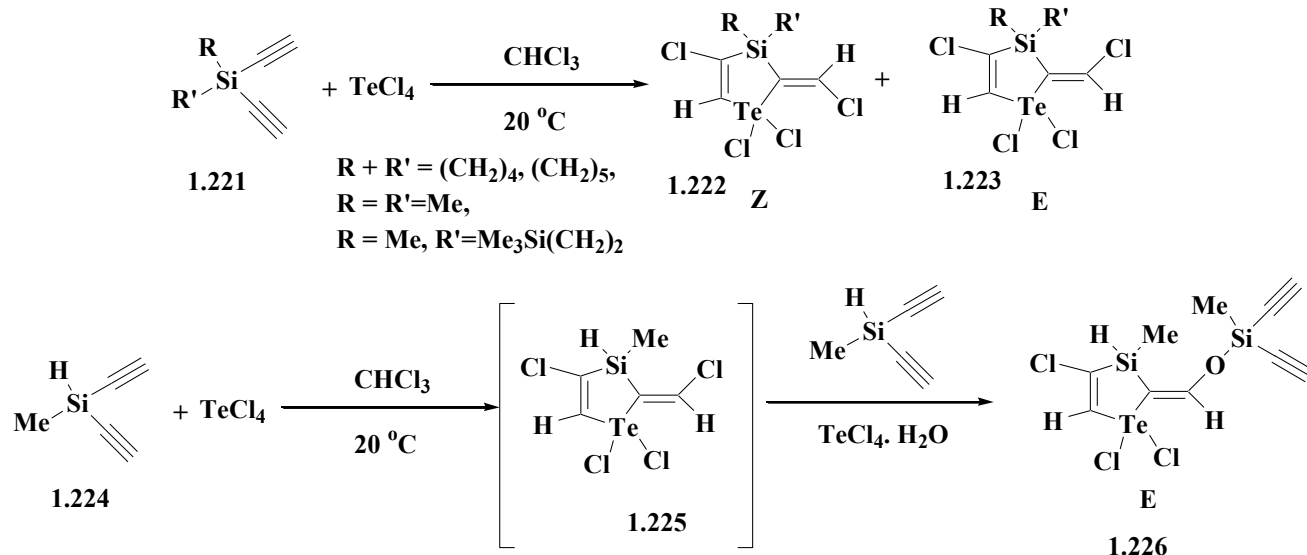
Селенотерагалогенування етинільних похідних германію **1.218** відбувається з утворенням суміші продуктів циклізації **1.219** та **1.220** [145].

Схема 1.73



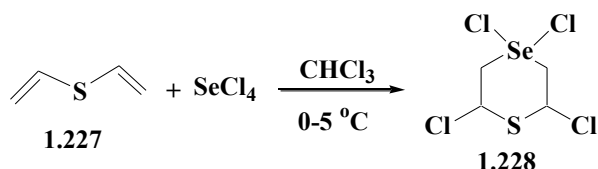
Сілільні похідні **1.221** реагують з тетрахлоридом телуру з утворенням суміші геометричних ізомерів Z **1.222** і E **1.223** конфігурації. Надлишок етинільного похідного дозволяє отримати етер **1.226** [146].

Схема 1.74



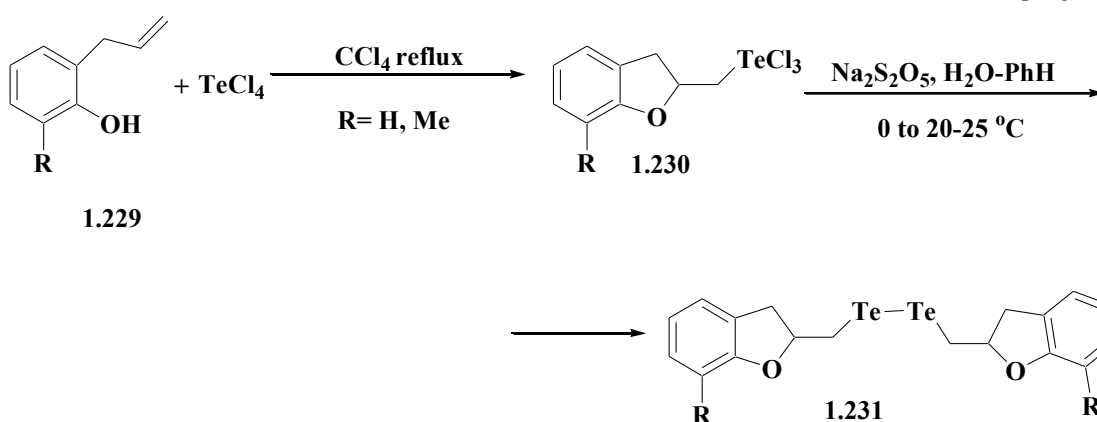
Дивінілсульфід **1.227** під дією тетрахлориду селену в середовищі хлороформу зазнає електрофільної циклізації з утворенням дихлоропохідного **1.228** [147].

Схема 1.75



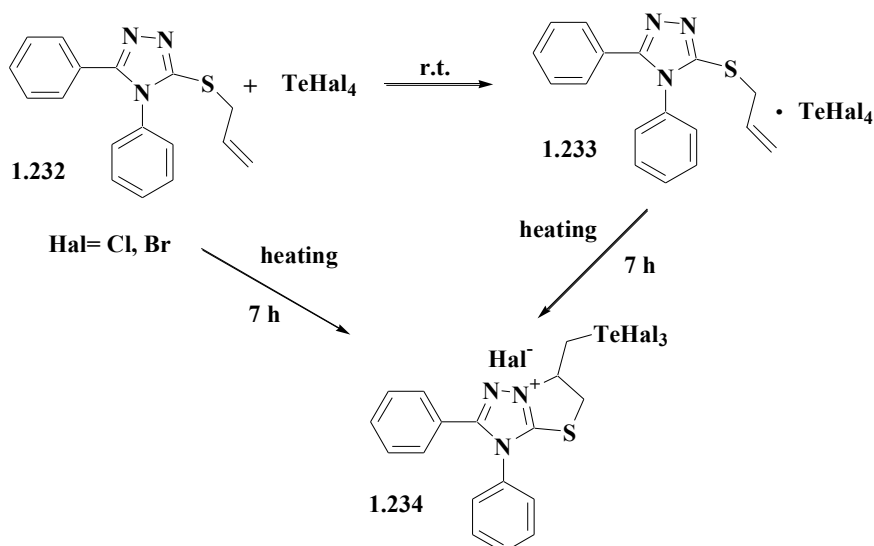
Функціональні похідні фуранового ряду **1.230** можна отримати взаємодією алільних похідних фенолу **1.229** з тетрахлоридом телуру при нагріванні в середовищі хлороформу. При дії персульфату натрію на відповідні три хлориди **1.230** відбувається відновлення телуру з утворенням дителуридів **1.231** [148].

Схема 1.76

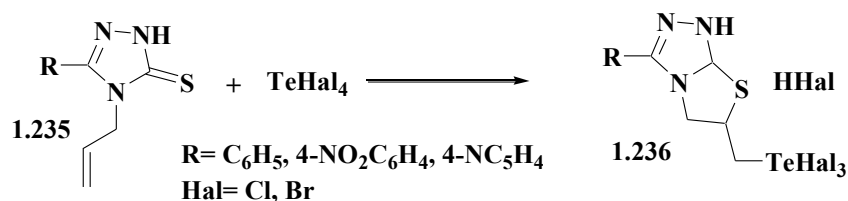


Взаємодія тетрагалогенідів телуру з тіоетером **1.232** при кімнатній температурі приводить до утворення молекулярного комплексу **1.233**. Нагрівання останнього протягом 7 годин дозволяє отримати гідрогалогенід **1.234**. Тіазоліно триазол **1.234** можна отримати в одну стадію 7-годинним нагріванням вихідного триазолу **1.232** з телуртетрагалогенідом [149].

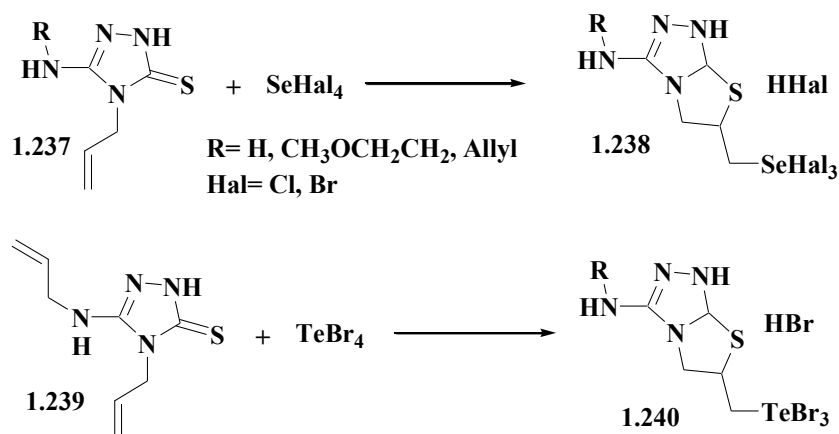
Схема 1.77



Телуротетрагалогенування алільних триазолів **1.235** відбувається з анелюванням тіазололінового циклу до триазолу [150].



N-алільніпохідні 5-аміотриазолу **1.237** під дією тетрагалогенідів селену зазнають циклізації із залученням екзоциклічного атома сульфуру. Циклізація диалільного похідного **1.239** тетрабромідом телуру відбувається аналогічним чином [151]. Слід відмітити, що одержані гідрогалогеніди **1.238**, **1.240** проявляють біологічну активність до штаму культури *Salmonella derby*.



Таким чином, аналіз літературних даних розкриває синтетичні можливості використання електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації для синтезу поліциклічних систем, а використання тетрагалогенідів селену і телуру в таких реакціях дає можливість синтезувати потенційно біологічно активні халькогеновмісні гетероцикли.

Показано потенціал використання ненасичених похідних азинів для дослідження регіонаправленості реакцій електрофільної гетероциклізації, а використання халькогеновмісних електрофільних реагентів в таких реакціях є актуальною задачею.

## **РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ 2-S(Se)-АЛКЕНІЛЬНИХ(АЛКІНІЛЬНИХ) ПОХІДНИХ ХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ**

Як видно з літературного огляду, електрофільні циклізації є потужним інструментом конструювання конденсованих гетероциклічних систем. Однак, потенціал реакцій електрофільної циклізації та їхні закономірності вивчені недостатньо. Варіювання як субстратів, так і електрофільних циклізуючих реагентів надає можливості для розробки нових варіантів таких циклізацій. Важливим та перспективним напрямком є дослідження гетероциклізацій з новими чи малодослідженими електрофільними реагентами. Зокрема, використання галогенідів селену та телуру відкриває шлях до побудови невідомих раніше біологічно перспективних селено(телуро)вмісних гетероциклів на основі хіноліну.

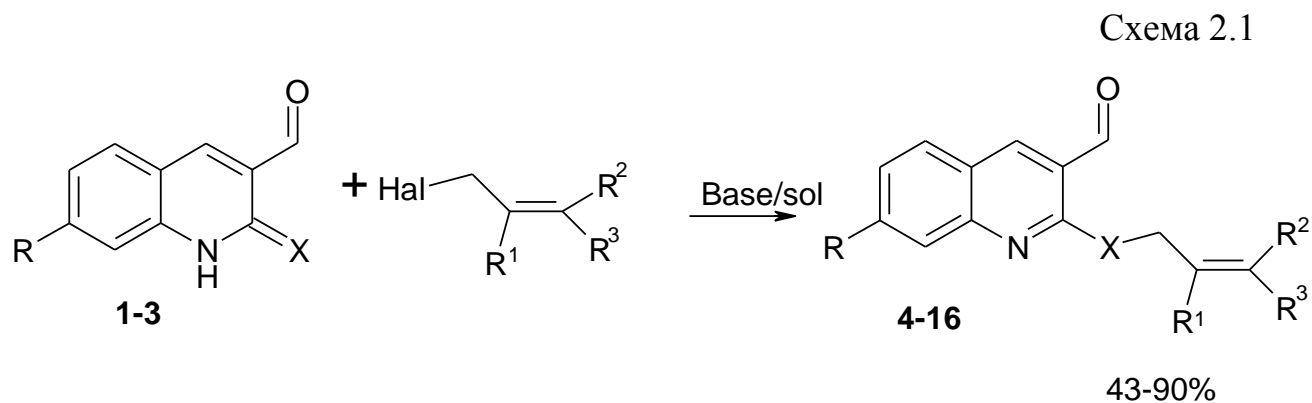
### **2.1 Синтез 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду [152-164]**

Вихідним реагентом для наших досліджень слугував 2-тіоксохінолін-3-карбальдегід **1**, 7-метил-2-тіоксохінолін-3-карбальдегід **2** та 2-селенохінолін-3-карбальдегід **3**. Алкілюванням цих реагентів за атомами сірки чи селену вводили замісники з кратними зв'язками, які б сприяли циклізації при дії електрофілів.

З літературних даних відомо, що в залежності від природи циклізуючого агенту, поляризації кратного зв'язку та кислотності середовища, можуть утворюватися гетероцикли з анельованим шести- або п'ятичленним циклом. Тому алкенільні замісники вибирали таким чином, щоб кратні зв'язки були як термінальні, так і інтернальні.

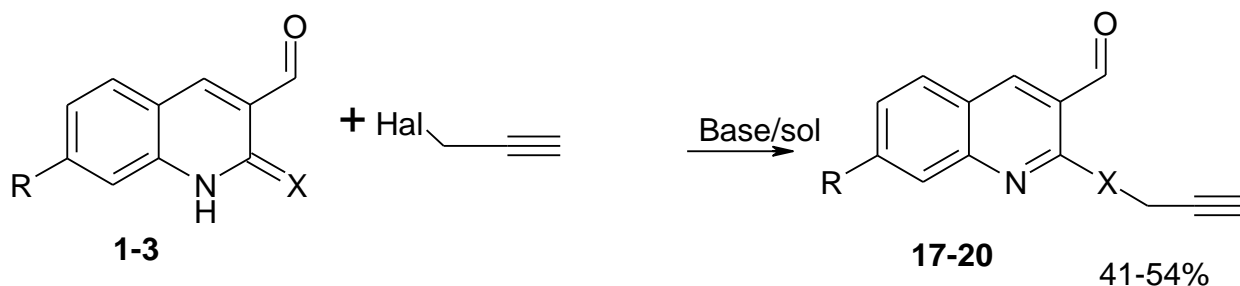
Алкілювання тіонів **1**, **2** та селенону **3** ненасиченими галогенопохідними нами здійснено вперше. Проведено оптимізацію умов реакції. Встановлено, що при алкілюванні металіхлоридом, диметилалілбромідом,

цинамільхлоридом та пропаргілбромідом найкраще використовувати як основу луг чи алкоголят у спиртовому середовищі, тоді як при алкілюванні алілбромідом оптимально реакцію проводити у середовищі ДМФА за наявності лугу. Найвищими виявилися виходи алкенільних тіотерів.



№ сполуки	X	R	R1	R2	R3
1	S	H	-	-	-
2	S	CH <sub>3</sub>	-	-	-
3	Se	H	-	-	-
4	S	H	H	H	H
5	S	CH <sub>3</sub>	H	H	H
6	S	H	CH <sub>3</sub>	H	H
7	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
8	S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
9	S	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
10	S	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
11	S	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
12	Se	H	H	H	H
13	Se	CH <sub>3</sub>	H	H	H
14	Se	H	CH <sub>3</sub>	H	H
15	Se	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
16	Se	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H

Схема 2.2



№ сполуки	X	R
<b>17</b>	S	H
<b>18</b>	S	CH <sub>3</sub>
<b>19</b>	Se	H
<b>20</b>	Se	CH <sub>3</sub>

Hal = Br, Cl

Base = KOH, EtONa

Sol = *i*-PrOH, EtOH, ДМФА

Склад одержаних тїоетерів та селеноетерів **4-20** підтверджено елементним аналізом, а будову – спектральними методами. Розглянемо характерні спектри цих сполук

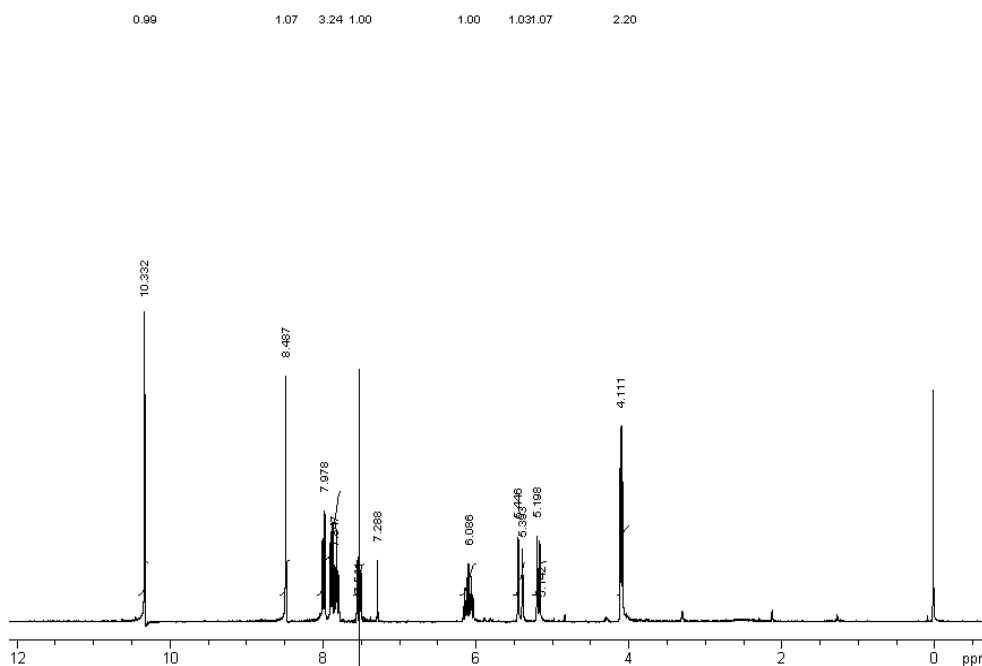


Рис. 2.1. Спектр ПМР 2-алїтїохінолін–3-карбальдегіду (**4**)

Так, у спектрі ПМР (рис.2.1) тіоетеру **4**, немає сигналу протона меркапто-групи, притаманний реагенту **1**, в слабкому полі, натомість з'являються сигнали протонів алільного замісника – дублет протонів метилентіо-групи при 4.11 м.ч., два дублети протонів метиленової групи при 5.19 м.ч. та 5.44 м.ч., мультиплет протону метинової групи при 6.08 м.ч.

В спектрі ПМР (рис.2.2) тіоетеру **10** спостерігаються характерні сигнали для цинамільного замісника: дублет метиленових протонів при 4,18 м.ч., мультиплет одного метинового протона при 6,48 м.ч. і дублет іншого метинового протона при 6,80 м.ч. із константою спін–спінової взаємодії 15,6 Гц, що свідчить про *транс*–конфігурацію цинамільного замісника.

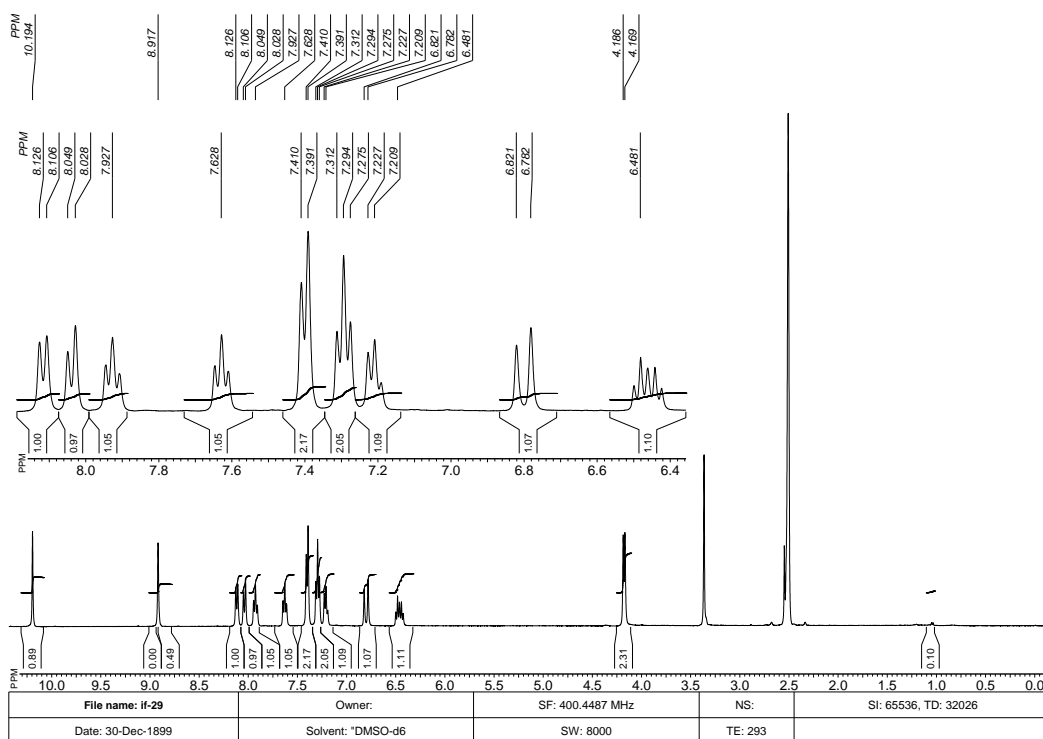


Рис. 2.2. Спектр ПМР 2-цинамілтіохінолін-3-карбальдегіду (**10**)

Додатковим свідченням утворення тіоетеру **10** є сигнали в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$ , що доводить *S*-алкілювання (рис.2.3), де інформативним є сигнал аліфатичного атома карбону при 32.08 м.ч., що відповідає продукту алкілювання по екзоциклічному атому сульфуру.

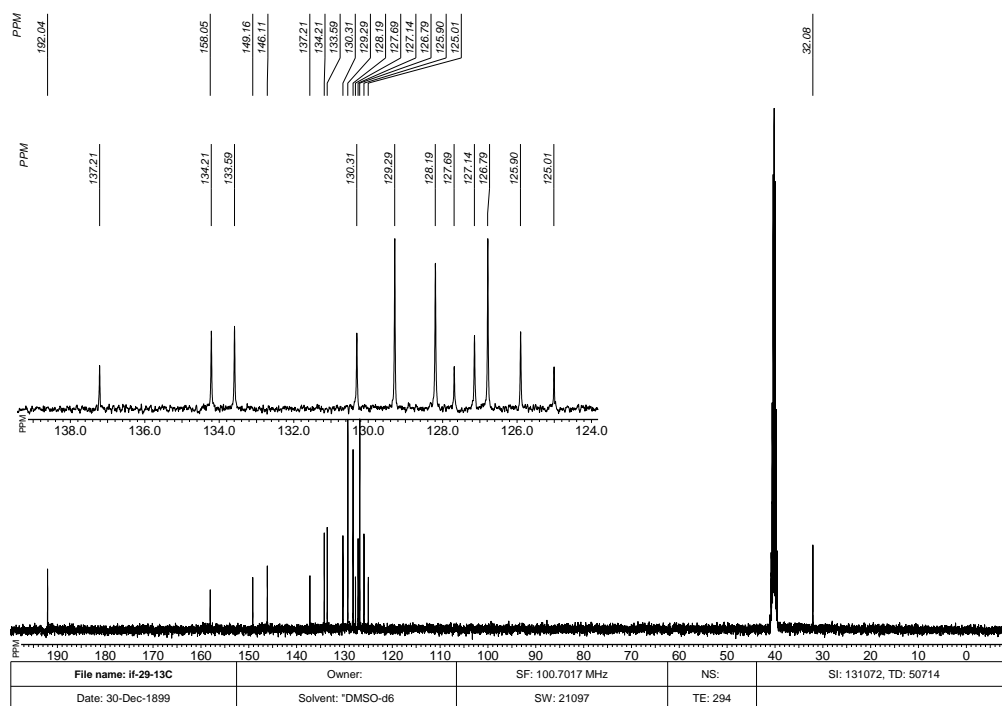


Рис. 2.3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-цинамілтіохінолін–3-карбальдегіду (**10**)

Будову селеніду **12** також підтверджує спектр ПМР (рис.2.4), де сигнал протонів алільного фрагменту проявляється у вигляді мультиплету протону метинової групи при 6,09 м.ч., двох дублетів метиленової групи при 5,34 м.ч. і 5,03 м.ч. відповідно та дублету метилентіогрупи при 3,95 м.ч.

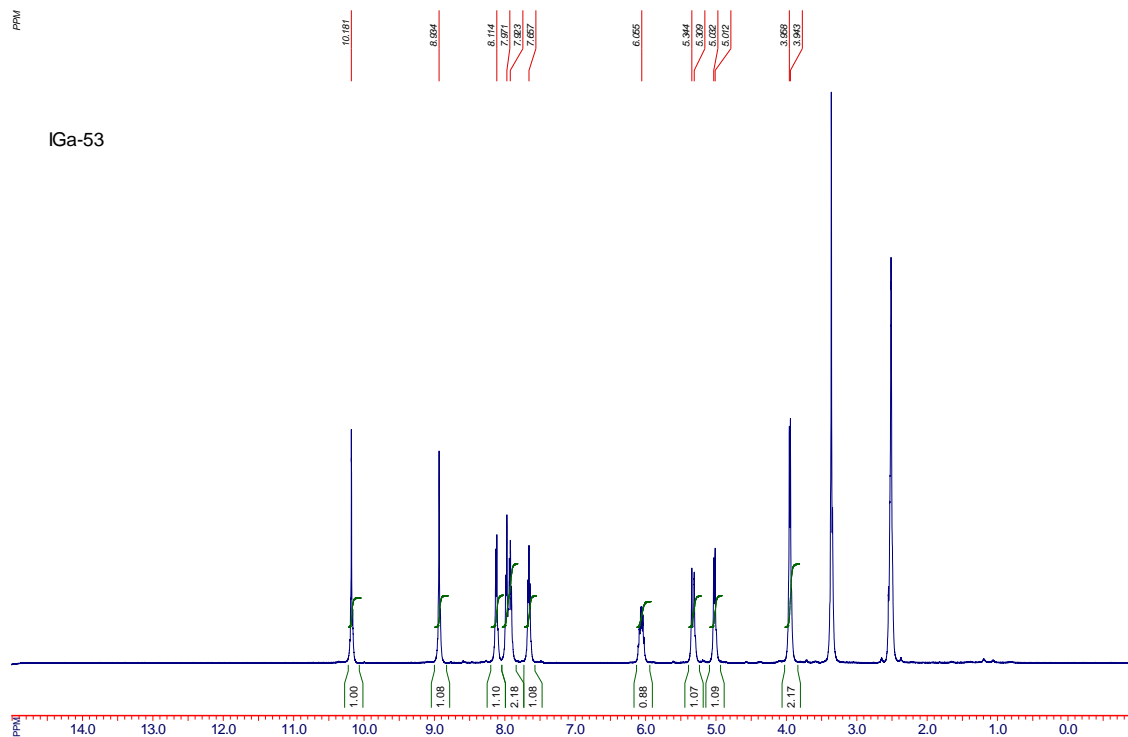


Рис. 2.4. Спектр ПМР 2-алілселенохінолін–3-карбальдегіду (**12**)



В спектрі ПМР (рис.2.5) пропаргільного тіоетеру **17**, немає сигналу протона меркапто-групи у слабкому полі, натомість з'являються сигнали протонів пропаргільного замісника при 4,16 м.ч. та 2,99 м.ч.

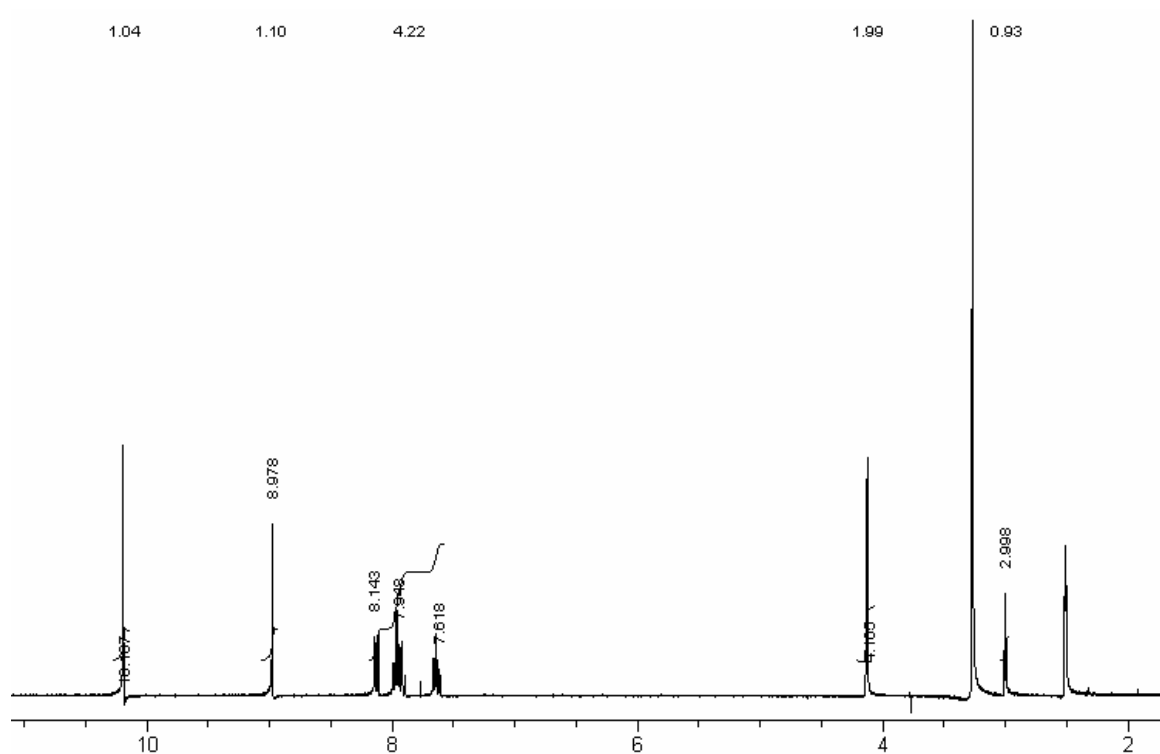


Рис. 2.5. Спектр ПМР 2-пропаргїлтіохінолін–3-карбальдегіду (**12**)

Таким чином, алкілювання 2-тіо(селено)хінолінкарбальдегіду за наявності основи селективно проходить за атомом халькогену з утворенням ненасичених тіо(селено)етерів хіноліну, які є перспективними для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації.

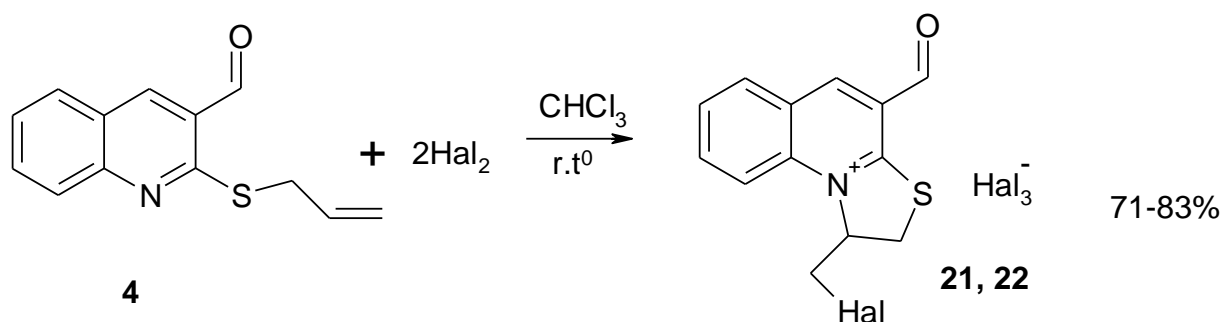
## 2.2 Електрофільна галогеноциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду [152-164]

Як видно з літературного огляду, бром та йод широко використовують у реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації [40-86, 98,99]. Використання різних за полярністю розчинників суттєво впливає на регіохімію процесу, склад та виходи продуктів реакції.

Першим модельним алкенільним тіоетером для дослідження галогенування вибрано термінально незаміщений 2-алілтїохінолін-3-карбальдегід **4**. Наявність двох нуклеофільних центрів у тіоетері **4** створює передумови для анелювання додаткового гетероциклу шляхом електрофільної гетероциклізації. Зауважимо, що результат реакції з галогенами не був очевидним, оскільки можна було очікувати гетероциклізації з утворенням 5-и або 6-и членного циклів, а також приєднання по алкенільному фрагменту.

Галогенування тіоетеру **4** проводили в хлороформі з двократним надлишком бромю чи йоду. Нами встановлено, що галогенгетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду **4** відбувається регіоселективно з анелюванням тїазолінового циклу. В результаті реакції виділено та ідентифіковано тригалогеніди 1-галогенометил-4-форміл-2,3-дигідротїазоло[3,2-*a*]хінолінію **21, 22**.

Схема 2.3



Hal = Br (**21**), I (**22**)

Склад і будову сполук **21, 22** доведені елементним аналізом, спектрами ПМР, ЯМР<sup>13</sup>C, COSY, NOESY, гетероядерної кореляції.

На рисунку 2.6 наведений спектр ПМР триброміду **21**.

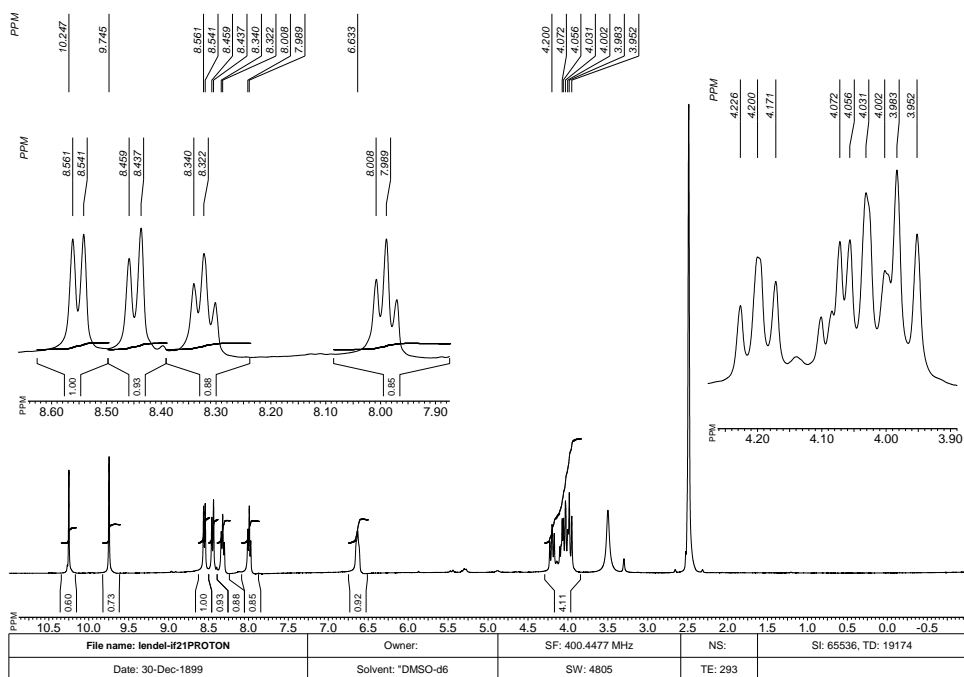


Рис.2.6. Спектр ПМР 1-бромометил-4-форміл-2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хіноліній триброміду **21**

Для уточнення віднесень також використали двовірні спектри COSY і NOESY (рис.2.7 і 2.8). Вони дозволяють робити віднесення на основі КССВ і просторової близькості протонів відповідно.

```

Archive directory: /export/home/tav/vnmr/sys/data
Sample directory: tav_93Jun2018
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: DMSO
Ambient Temperature
File: gCOSY
Mercury:400055 "m400"
Relax. delay 1.889 sec
Acq. time 0.213 sec
Width 4885.4 Hz
2D Width 4885.4 Hz
2 repetitions
28 increments
OBSERVE: H1, 400.6456716 MHz
DATA PROCESSING
Sf. time 0.197 sec
F1 DATA PROCESSING
Sf. time 0.227 sec
F1 size 2048 x 2048
Total time 6 min, 38 sec

```

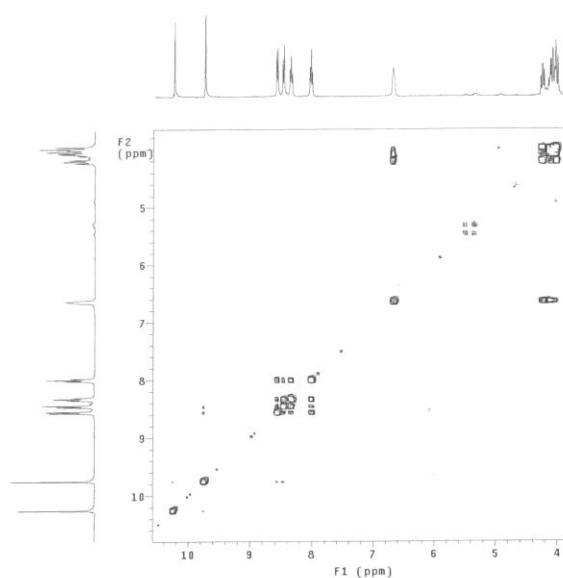


Рис.2.7. Двовірний спектр COSY для сполуки **21**

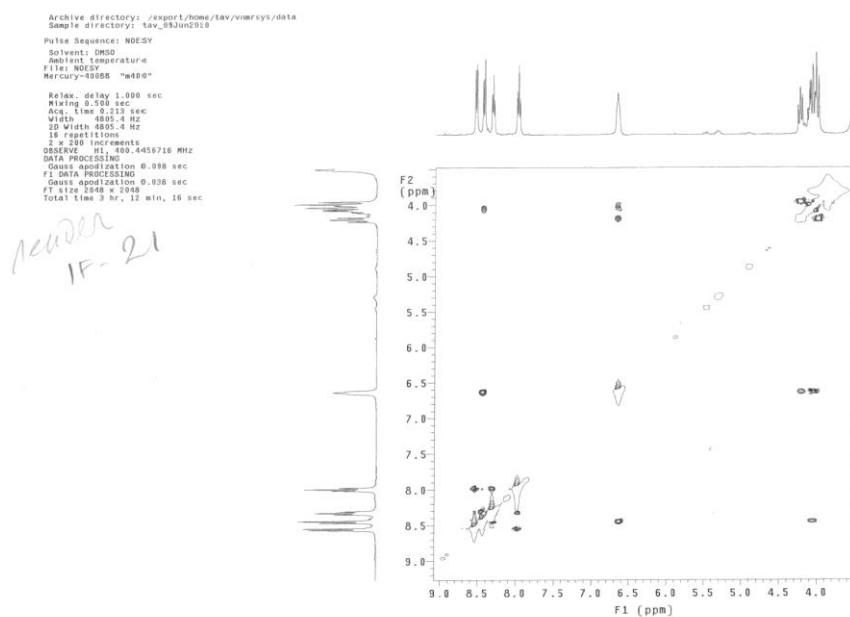
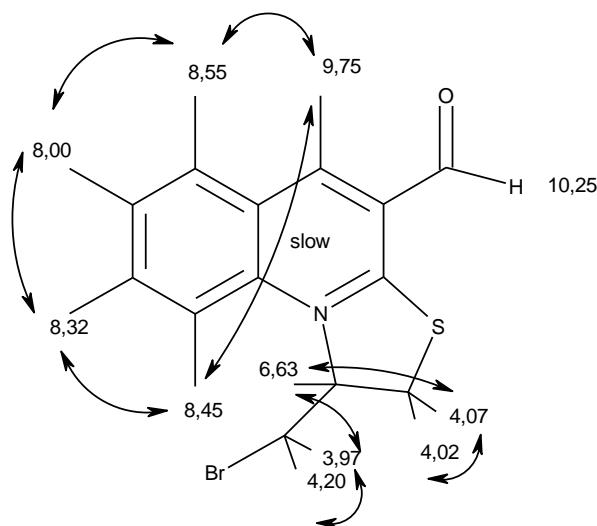
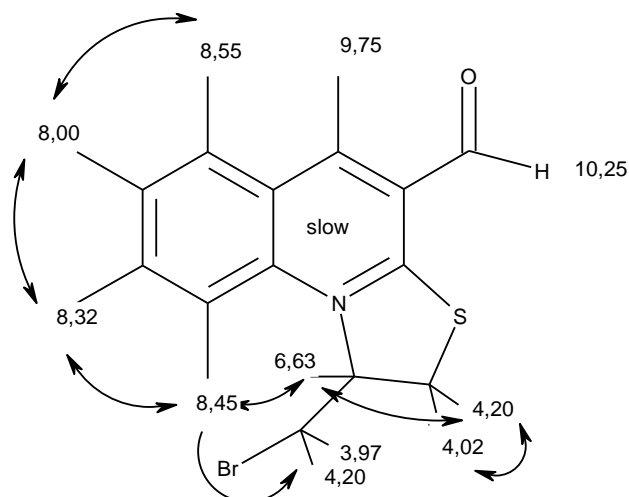


Рис.2.8. Двомірний спектр NOESY для сполуки **21**

Із кроспиків, наявних у спектрі COSY можна скласти наступну схему кореляцій трициклічної системи **21**:



Для відношення сигналів найбільш важливими виявились дальні кореляції між протонами, відділеними більш, ніж трьома зв'язками. Зокрема кореляції між синглетом при 9,75 м.ч. і дублетом одного із ароматичних протонів дозволяє віднести сигнал останнього до протону, який має відносно синглета *перу*-орієнтацію. Це допомагає віднести і всі інші сигнали. Підтвердження зроблених віднесенень можна знайти і в спектрі NOESY.



Був виміряний також спектр сполуки **21** на ядрах  $^{13}\text{C}$  (рис.2.9).

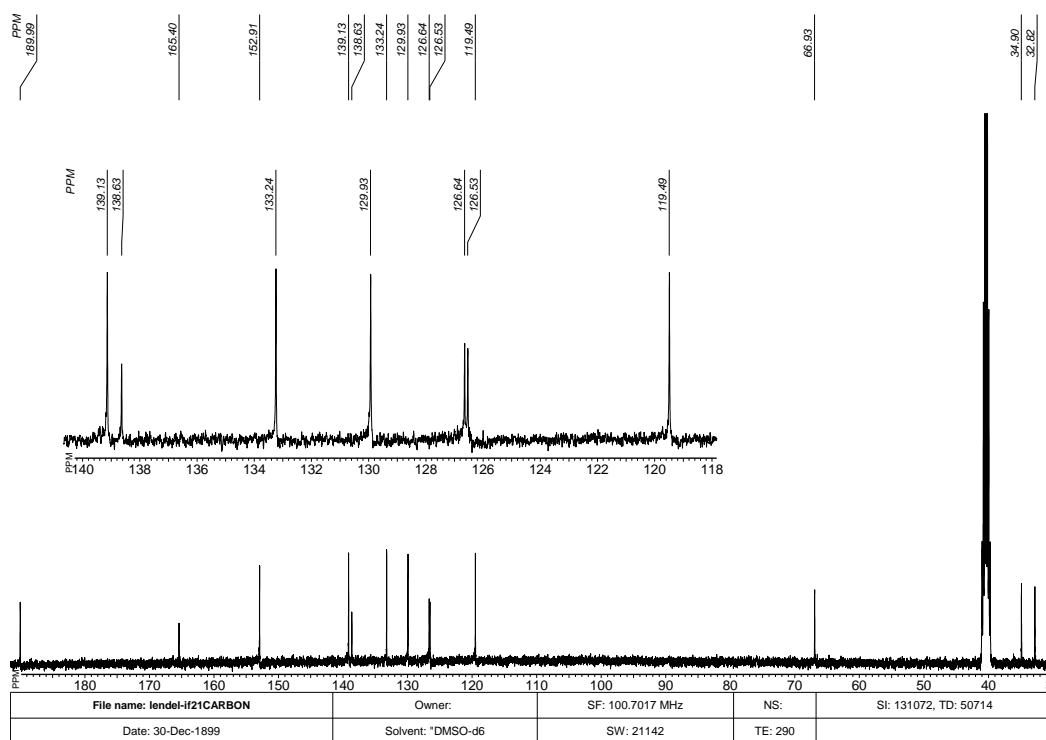


Рис.2.9. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-бромометил-4-форміл-2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хіноліній трибромід (**21**)

Для віднесення сигналів у карбоновому спектрі були виміряні гетероядерні спектри НМQC і НМBC (рис. 2.10 і 2.11).

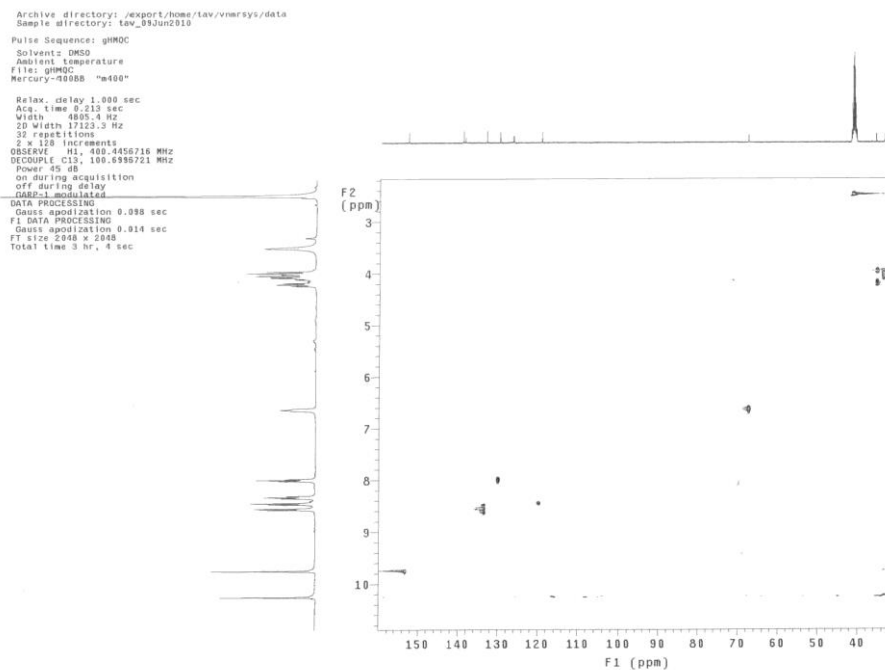


Рис.2. 10. Спектр гетероядерних кореляцій НМQC для сполуки **21**

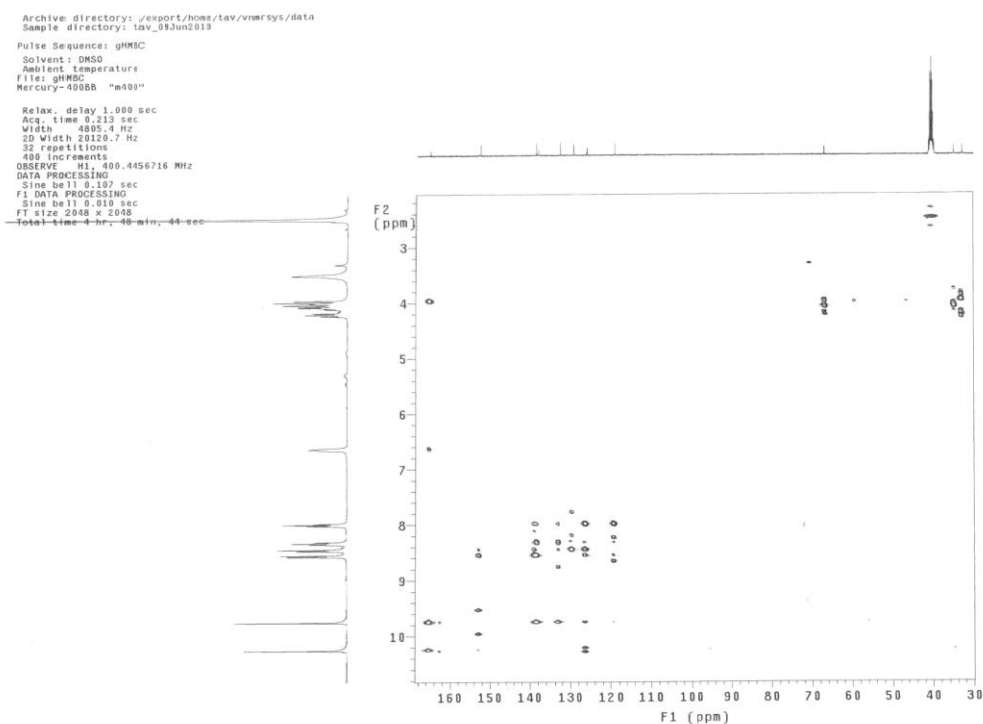


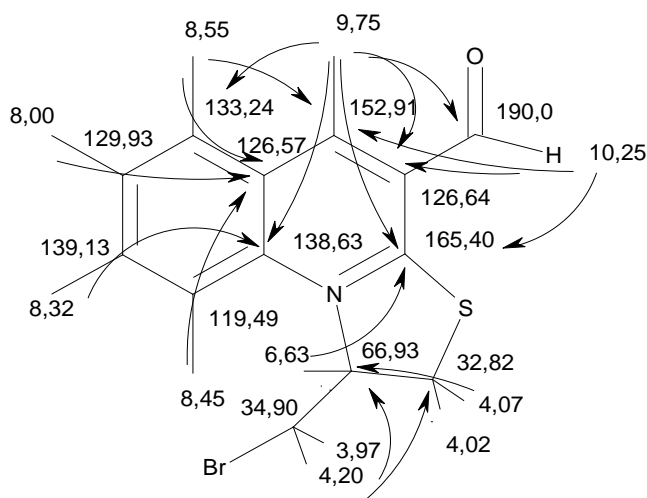
Рис.2.11. Спектр гетероядерних кореляцій НМBC для сполуки **21**

У таблиці 2.1 наведено всі кореляції, що спостерігаються в спектрах НМQC і НМBC.

Таблиця 2.1. Повний перелік гетероядерних  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  кореляцій, знайдених для триброміду **21**

$^1\text{H}$ сигнал, $\delta$ , м.д.	Положення крос-пиків у вимірюванні $^{13}\text{C}$	
	HMQC	HMBC *
10,25	190,00	165,40; 126,64; 152,91s
9,75	152,91	165,40; 138,63; 133,24; 126,64
8,55	133,24	152,91; 139,13; 126,57; 119,49s;
8,45	119,49	152,91s; 139,13; 133,24s, 129,93; 126,57;
8,32	139,13	138,63; 133,24; 129,93s, 126,57s; 119,49s
7,99	129,93	139,13; 133,24s, 126,57; 119,49
6,63	66,93	165,40
4,20	34,90	66,93; 32,82
4,07	32,82	66,93; 34,90;
4,02	32,82	66,93; 34,90
3,97	34,90	66,93; 32,82

На основі даних цієї таблиці ми побудували схему гетероядерних кореляцій. За її допомогою вдалося віднести всі карбонові сигнали сполуки **21**. Тут протоновані атоми карбону віднесені на основі вже відомих кроспиків у спектрі HMQC, а четвертинні атоми карбону – на основі кореляцій у спектрі HMBC.



Спектральні дані триїодиду **22** (рис.2.12) також підтверджують ателювання тiazолінового циклу.

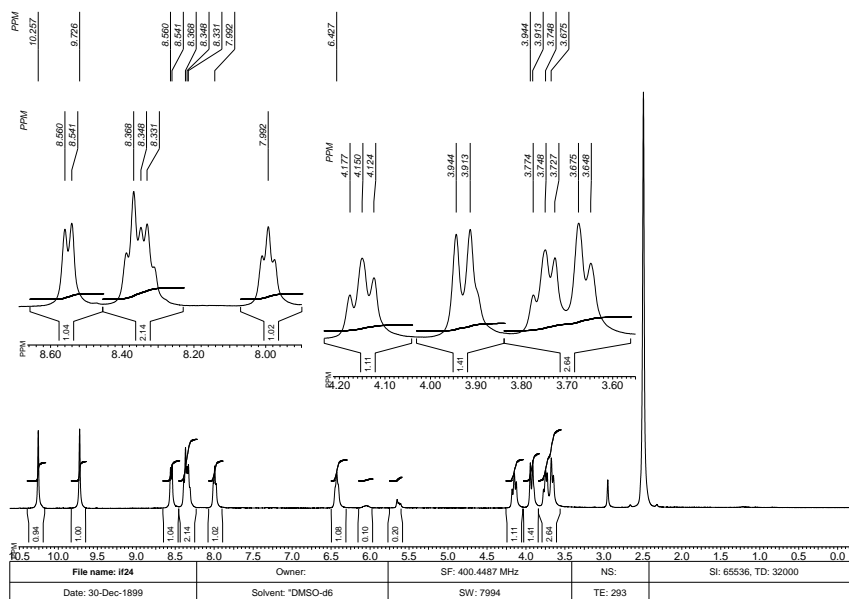
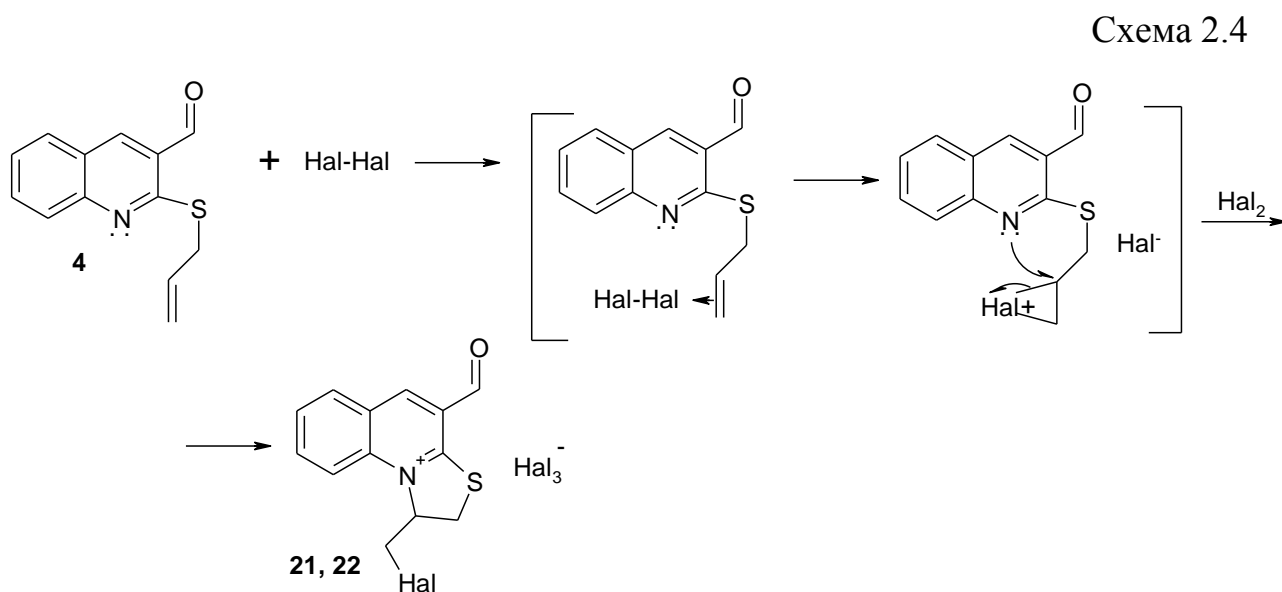


Рис.2.12. Спектр ПМР 1-йодометил–4-форміл–2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хіноліній триїодиду **22**

Таким чином, бромовання та йодування алілового тіоетеру хінолінкарбальдегіду відбувається регіоселективно з утворенням 1-галогенометил–4-форміл–2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]хіноліній тригалогенідів.

На основі експериментальних даних можна запропонувати імовірний механізм галогенування:



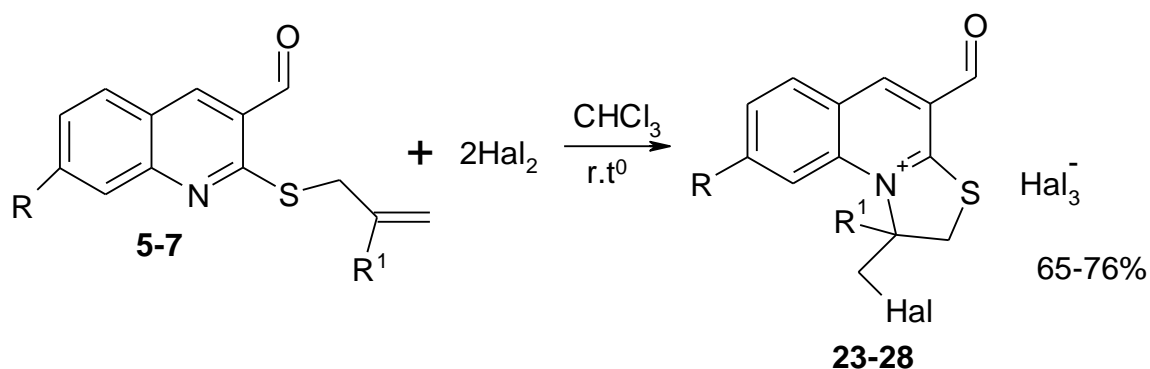
Спочатку утворюється  $\pi$ -комплекс галогену з кратним зв'язком



алкенільного фрагменту, який перетворюється у галогенонієвий катіон. У випадку термінально незаміщеного галогенонієвого катіону відбувається атака пари електронів атома нітрогену на другий атом карбону онієвого катіону із замиканням тіазолінового циклу.

Знайдений напрямок реакції галогенування термінально незаміщених алільних тіоетерів був успішно реалізований також і на металільних тіоетерах **6, 7** та 7-метил-2-алілтїохінолін-3-карбальдегіді **5**:

Схема 2.5



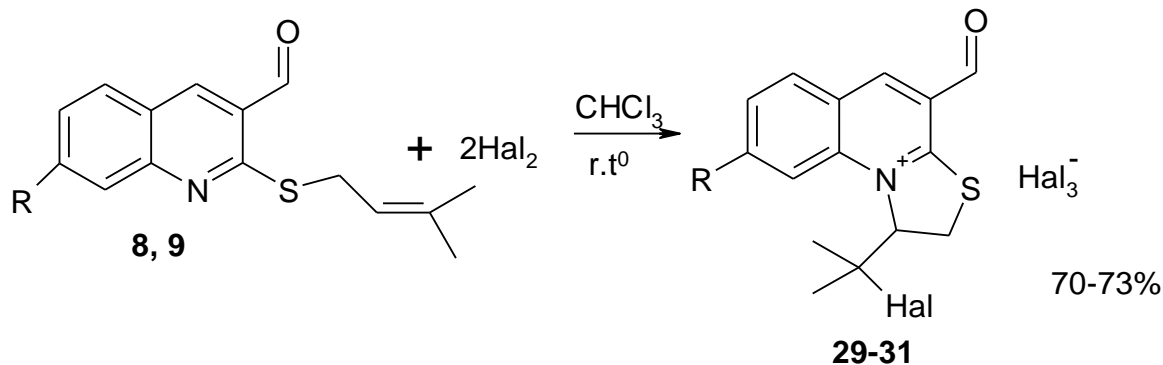
№ сполуки	Hal	R	R1
<b>23</b>	Br	CH <sub>3</sub>	H
<b>24</b>	I	CH <sub>3</sub>	H
<b>25</b>	Br	H	CH <sub>3</sub>
<b>26</b>	I	H	CH <sub>3</sub>
<b>27</b>	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>28</b>	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Наявність замісника біля термінального атома карбону алільного замісника може суттєво вплинути на напрямок галогенциклізації. Для з'ясування впливу цього фактору на перебіг реакції електрофільної циклізації було вирішено провести галоциклізацію тіоетерів **8-11**, що містять біля термінального атома карбону дві метильні групи чи фенільний замісник.

В літературі містяться суперечливі дані щодо галогеноциклізації 3-метилбут-2-ен-1-ільних (диметилалільних) тіоетерів чи етерів гетероциклів. Ми дослідили взаємодію диметилалільних тіоетерів хінолін-3-карбальдегіду (**8, 9**) з бромом та йодом в аналогічних умовах, що і для термінально

незаміщених алільних тіоетерів. Встановлено, що регіохімія процесу галогенування не змінюється, тобто анелюється тiazолінове кільце до хіноліну, незважаючи на стеричний фактор.

Схема 2.6



№ сполуки	Hal	R
29	Br	H
30	I	H
31	Br	CH <sub>3</sub>

Підтвердженням утворення тiazолінохіноліній тригалогенідів **29-31** служать дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C, в яких сигнал метинового протону і атома карбону проявляється при 6,59-6,64 м.ч. (ЯМР <sup>1</sup>H) та 68 м.ч. (ЯМР <sup>13</sup>C) (рис.2.13 та 2.14).

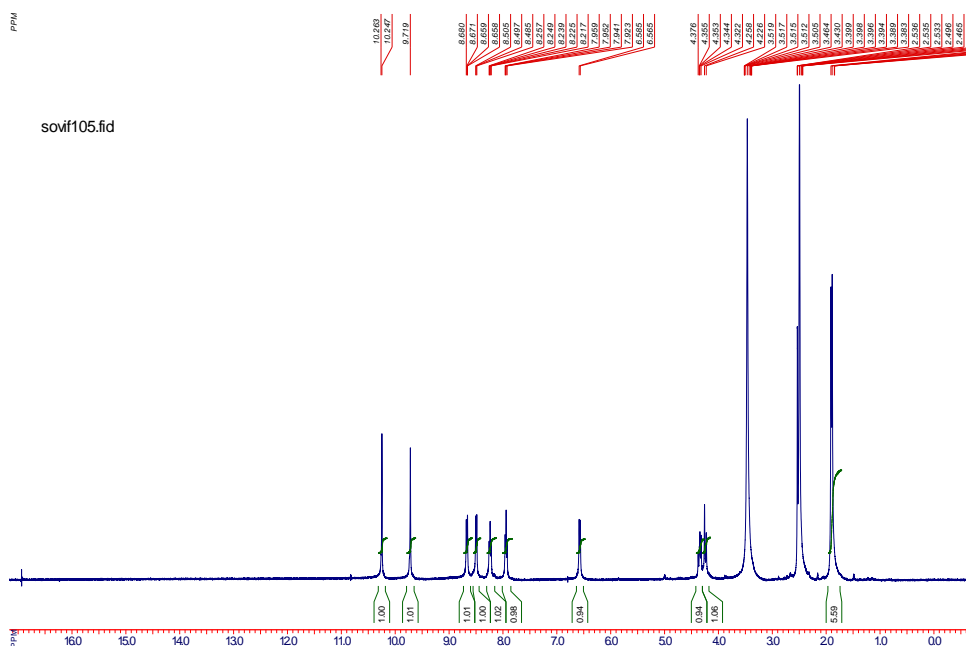


Рис. 2.13. Спектр ПМР 1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хіноліній трийодиду (**30**).

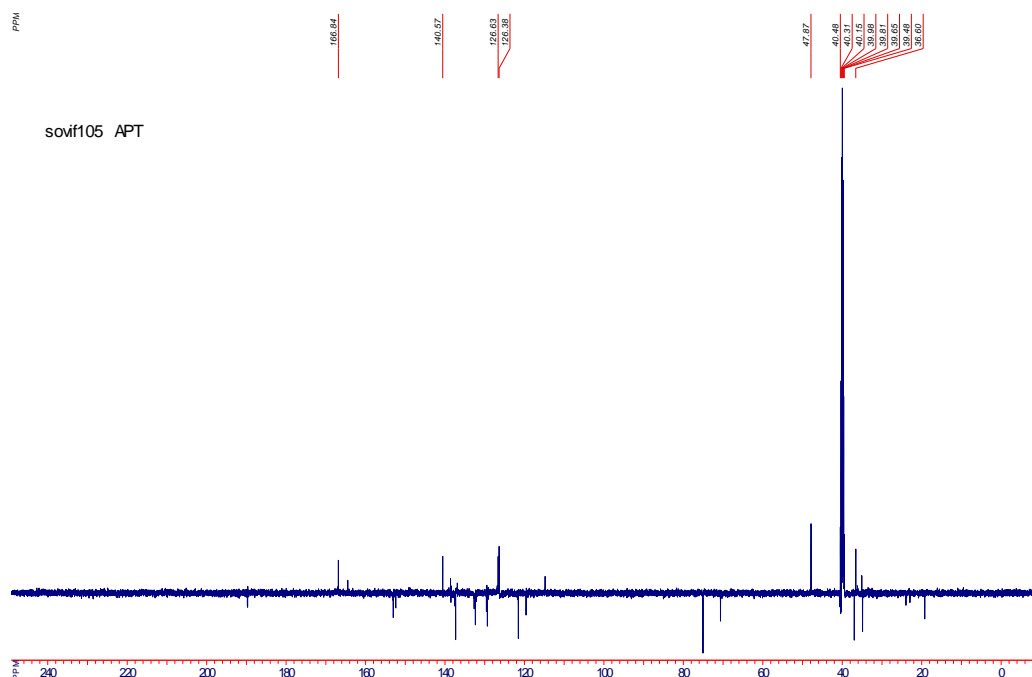
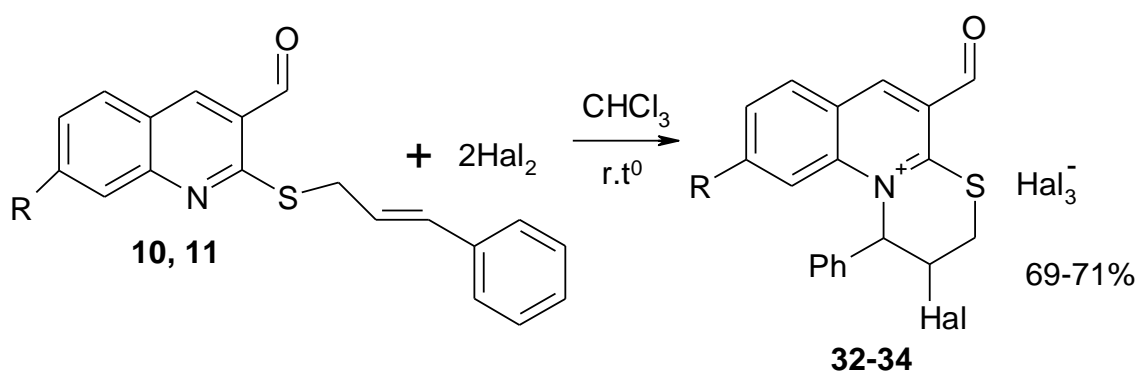


Рис. 2.14. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С 1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хіноліній трийодиду (**30**)

Ці дані корелюють із хімічними зсувами протону і атома карбону метинової групи продуктів циклізації алільного тіоестеру хінолінкарбальдегіду, структура яких однозначно доказана. Очевидно, механізм галоциклізації таких тіоестерів аналогічний до вищезгаданого.

Натомість, наявність фенільного замісника біля термінального атома карбону алільного тіоестеру змінює напрямок циклізації. При реакції двох еквівалентів броду чи йоду з 2-цинамілтіохінолін-3-карбальдегідами **10** та **11** у хлороформі утворюються тригалогеніди тіазінохінолінію **32-34**.

Схема 2.7



№ сполуки	Hal	R
<b>32</b>	I	H
<b>33</b>	Br	H
<b>34</b>	I	CH <sub>3</sub>

Такий напрямок циклізації цинамільних тіоетерів відомий і пояснюється стеричним фактором. Спектральні характеристики (рис.2.15 і 2.16) галогенідів **32-34** добре корелюють із відомими у літературі [ 77].

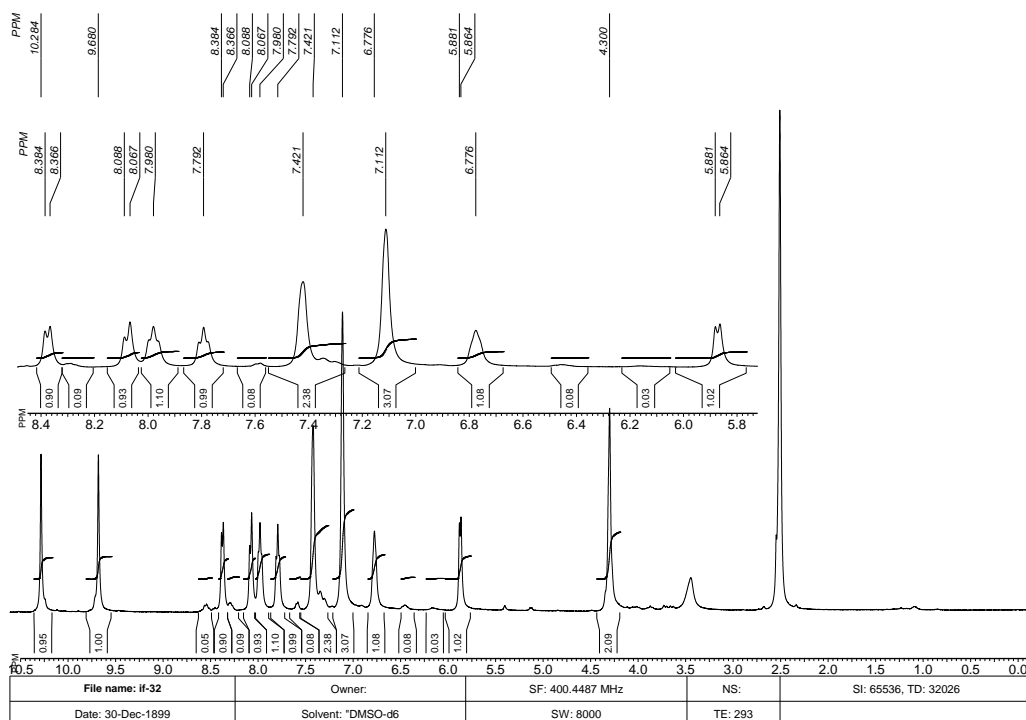


Рис. 2.15 . Спектр ПМР 2-йодо-5-форміл-1-феніл-2,3-дигідро-1*H*-тіазино[3,2-*a*]хіноліній трийодиду (**32**)

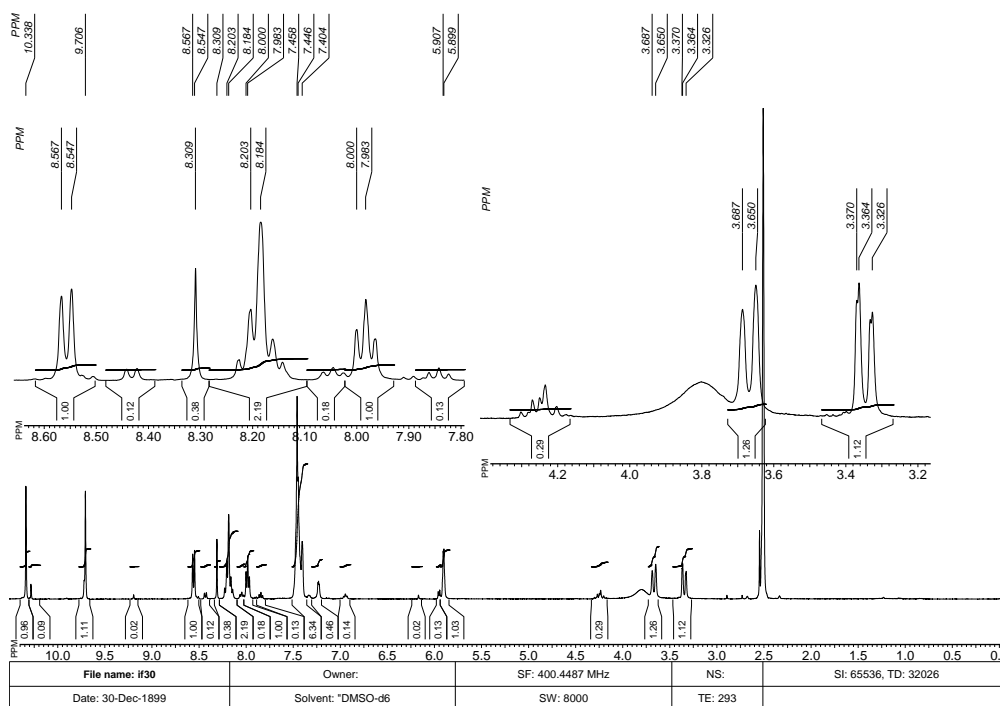
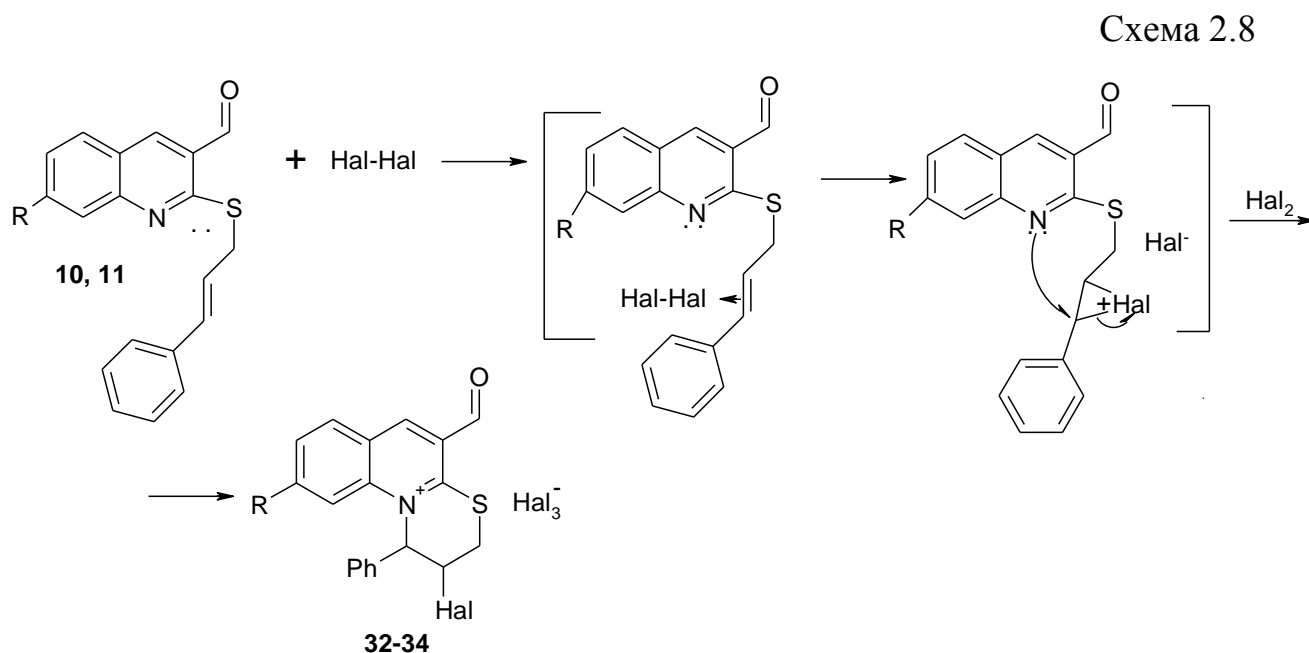


Рис. 2.16. Спектр ПМР 2-бromo-5-форміл-1-феніл-2,3-дигідро-1H-тіазино[3,2-a]хіноліній триброміду (**33**)

Імовірний механізм реакції наведено на схемі:



Спочатку утворюється  $\pi$ -комплекс галогену з кратним зв'язком алкенільного фрагменту, який перетворюється у галогенонієвий катіон. Наявність фенільного замісника спричиняє атаку пари електронів атома нітрогену на третій атом карбону онієвого катіону із замиканням тіазинового

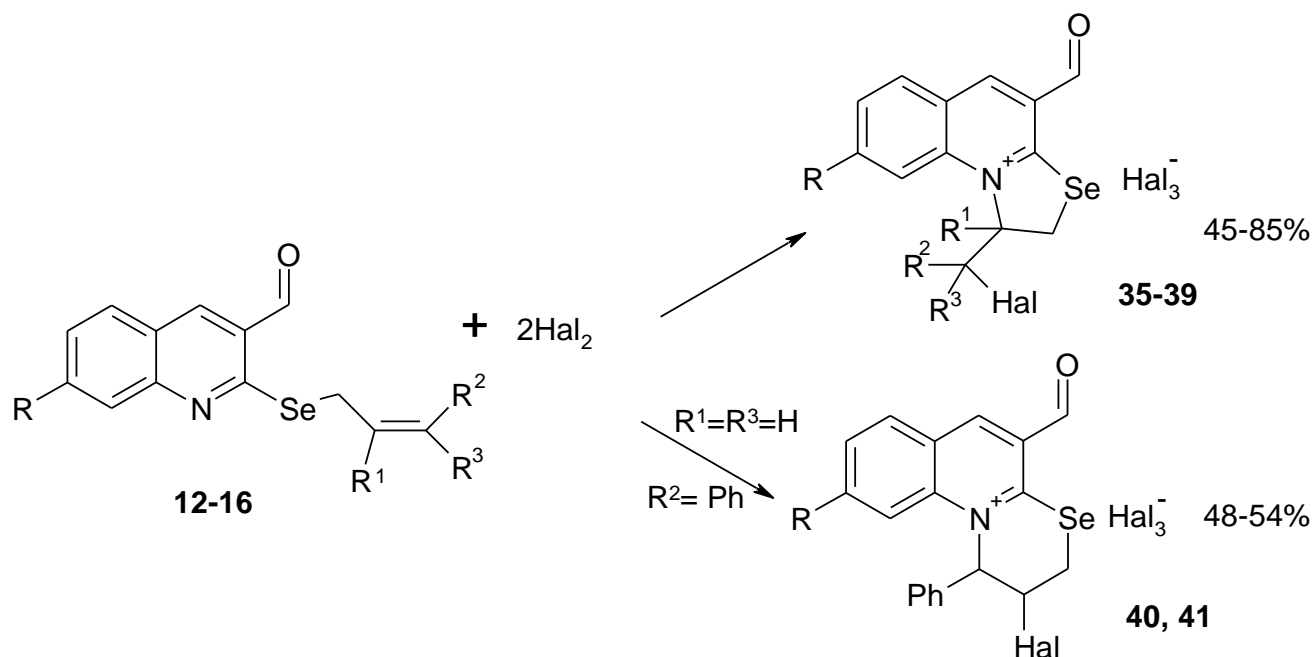
циклу. Наші припущення не суперечать відомим механізмам галогенування алкеніліпіримідинових систем.

Таким чином, напрямок циклізації галогенами алільних тіоетерів хінолінкарбальдегіду залежить від наявності і виду замісника біля термінального карбону алільного фрагменту.

Наступним етапом нашого дослідження було з'ясування впливу природи халькогену у положенні 2 хіноліну, з яким зв'язаний алкенільний замісник, на процес галогеноциклізації. Для вирішення цього завдання проведено бромовання та йодування алкенільних (алільного, металільного, метилбутенільного, цинамільного) селеноетерів **12-16**, що містять як термінально незаміщений, так і заміщений алільні замісники.

Встановлено, що в аналогічних умовах проведення реакції природа халькогену не впливає на регіонаправленість процесу галогенування, але виходи продуктів дещо нижчі. Так, галоциклізація алільного, металільного та метилбутенільного селеноетерів приводить до анелювання селеназолінового циклу, а цинамільного – селеназинового циклу до остова хіноліну.

Схема 2.9



№ сполуки	Hal	R1	R2	R3
<b>35</b>	Br	H	H	H

36	I	H	H	H
37	Br	H	CH <sub>3</sub>	H
38	I	H	CH <sub>3</sub>	H
39	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
40	Br	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
41	I	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H

Спектральні дані солей **35-41** корелюють зі спектральними даними відповідних тіоаналогів. Так, в спектрі ПМР (рис. 2.17) селеназолохіноліній триїодиду **36** особливо інформативним є характер прояву сигналів протонів ендоциклічної метиленової групи та екзоциклічної йодометильної групи, що доводить утворення селеназольного циклу.

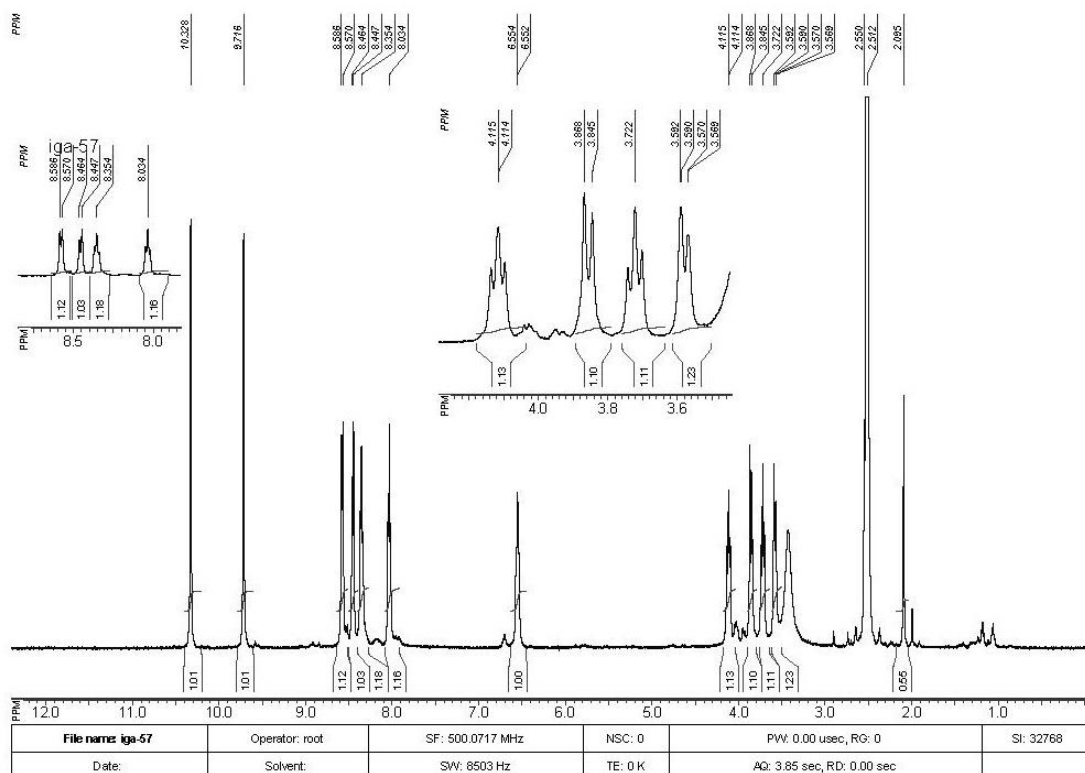


Рис. 2.17. Спектр ПМР селеназолохіноліній триброміду **36**

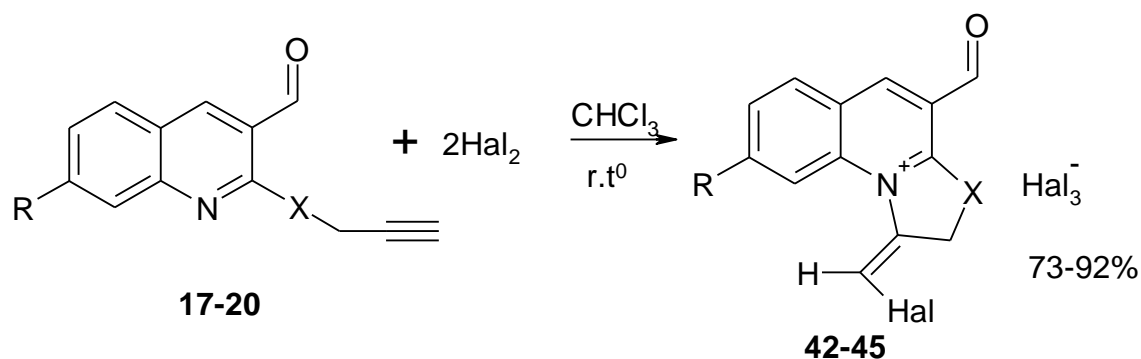
Слід відмітити, що даний тип реакцій дає змогу синтезувати біоперспективні селеновмісні гетероцикли без дії сполук селену як електрофільних реагентів.

Введення пропаргільного замісника до атома халькогену відкриває можливість синтезу продуктів циклізації, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок з фіксованою геометрією та придатний до подальшої функціоналізації.

Для дослідження регіо- та стереоселективності процесу галогенотетрациклізації як модельні об'єкти використано пропаргільні тіо- та селеноетери **17-20**. Бромовання та йодування проводили у хлороформі при кімнатній температурі з двократним надлишком галогену.

Встановлено, що галогенотетрациклізація пропаргільних похідних **17-20** здійснюється регіо- та стереоселективно з утворенням сполук **42-45** з виходами 73-92%.

Схема 2.10

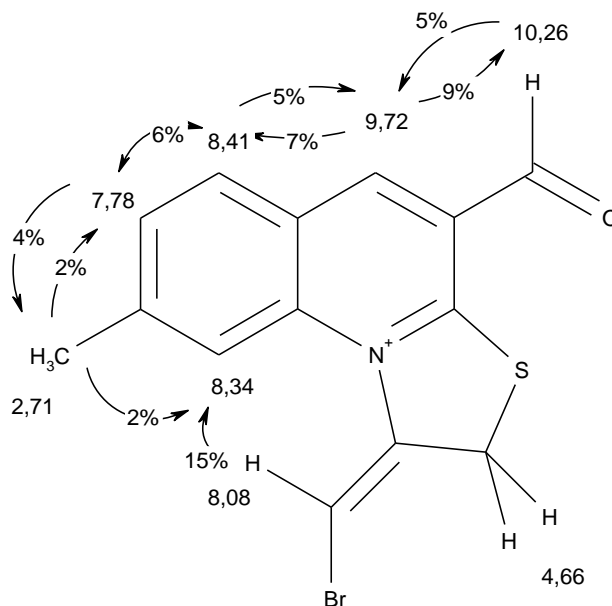


№	Hal	X	R
<b>42</b>	Br	S	CH <sub>3</sub>
<b>43</b>	I	S	CH <sub>3</sub>
<b>44</b>	Br	Se	H
<b>45</b>	I	Se	CH <sub>3</sub>

Склад та будову сполук **42-45** підтвердили даними елементного аналізу та комплексом спектральних досліджень. Так, для триброміду **42** спектральні дані ЯМР <sup>1</sup>H і ЯМР <sup>13</sup>C відповідають наведеній структурі. Але залишалося питання розміщення атома бромованія біля екзоциклічного подвійного зв'язку та переважна конформація в розчині альдегідної групи. Відповіді на ці питання



знайдені за допомогою експериментів по гомоядерному ефекту Оверхаузера (ЯЕО). Результати експериментів для сполуки (**42**) наведені на схемі:



Велике значення ЯЕО для сигналу ароматичного протона з хімічним зсувом 8,34 м.ч при додатковому опроміненні на частоті олефінового протону свідчить про те, що атом бром у олефіновому фрагменті має *E*-орієнтацію. Наявність ЯЕО між сигналами альдегідного протону та ароматичного протону з хімічним зсувом 9,72 м.ч свідчить про те, що альдегідна група, зв'язана з гетероциклом має наведену на схемі орієнтацію.

Спектральні дані сполук **43-45** корелюють з даними для сполуки **42**.

Таким чином, галогеноциклізація пропаргільних похідних хіноліну здійснюється регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазолінового циклу, що має *E*-конфігурацію в олефіновому фрагменті. Природа халькогену не впливає на регіо- та стереоселективність процесу.

Отже, галогенування 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів в м'яких умовах приводить до анелювання тіазолінового, селеназолінового, тіазинового та селеназинового циклів до хіноліну. Варіювання замісників біля термінального атома карбону алільного фрагменту дає можливість керувати дизайном конденсованої системи з ядром хіноліну.

### 2.3. Електрофільна гетероциклізація 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією тетрагалогенідів селену і телуру [160-168]

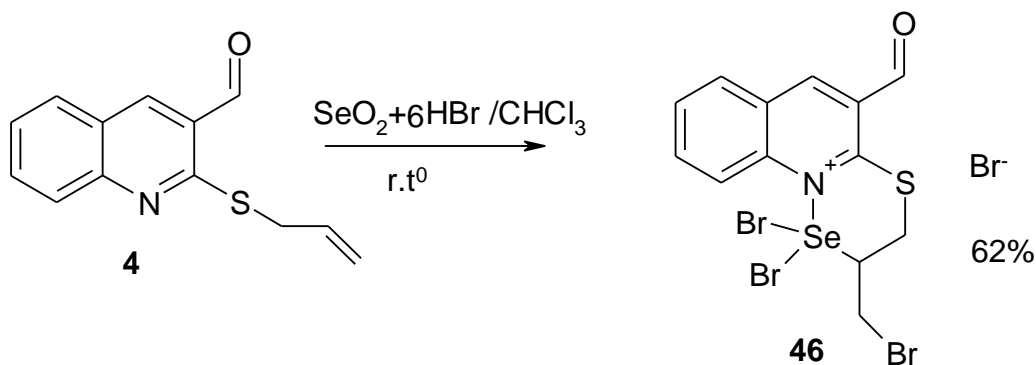
Використання для електрофільної циклізації галогенідів селену та телуру відкриває нові синтетичні можливості, пов'язані перш за все із синтезом маловивчених та перспективних у біологічному відношенні селено(телуро)вмісних гетероциклів. Відомо, що введення в молекули атома халькогену часто позитивно впливає на вияв біологічної активності сполук [103-140].

Тетрагалогеніди селену як електрофільні реагенти можна використовувати як попередньо синтезовані із простих речовин, так і одержані *in situ* із діоксиду селену та відповідної галогеноводневої кислоти. Останній метод переважно використовують на кафедрі органічної хімії Ужгородського університету.

З літературного огляду видно, що при селеногалогенуванні ненасичених тіоетерів гетероциклів аелюються цикли як з екзо-, так і з ендочіклічним атомом селену. На регіохімію процесу впливають будова субстрату, розчинник, умови проведення реакції. У нашій роботі ми дослідили регіонаправленість процесу селеногалогенування для алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду.

Як і при дослідженні галогенування, першим модельним об'єктом вибрано 2-алілтїохінолін-3-карбальдегід **4**. Реакцію із еквімолярною кількістю діоксида селену у шестикратній кількості бромоводневої кислоти проводили у хлороформі при кімнатній температурі. Згідно даних ТШХ утворюється один продукт реакції, який виявився тіаселеназінохіноліній бромідом **46**.

Схема 2.11



Склад та будову броміду **46** доведено даними елементного аналізу та спектральними дослідженнями. У спектрі ПМР (рис.2.18) сигнал метинового протону, зв'язаного з селеном, зміщений в більш слабке поле і проявляється при 6.7 м.ч, а вигляд протонів ендо- та екзоциклічних метиленових груп (3.97-4.23 м.ч.) вказує на утворення трициклічної структури з ендоциклічним атомом селену. Доказом утворення селенотіазинового циклу з ендоциклічним атомом селену є сигнал метинового карбону у спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 2.19). Згідно теоретичних розрахунків та літературних даних хімічний зсув цього карбону має бути в області  $\sim 70$  м.ч. Як видно зі спектру сигнал карбону метинової групи проявляється при 67 м.ч., що підтверджує утворення селенотіазинового циклу.

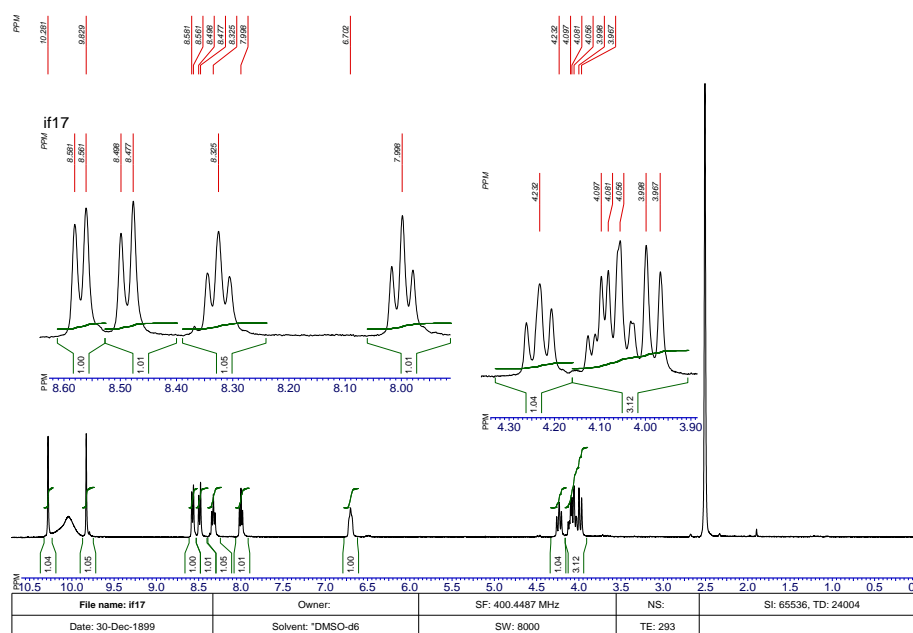


Рис. 2.18. Спектр ПМР 1,1-дибромо-2-бромометил-5-форміл-2,3-дигідро[1,4,3]тіаселеназино[3,2-*a*]хіноліній броміду (**46**)

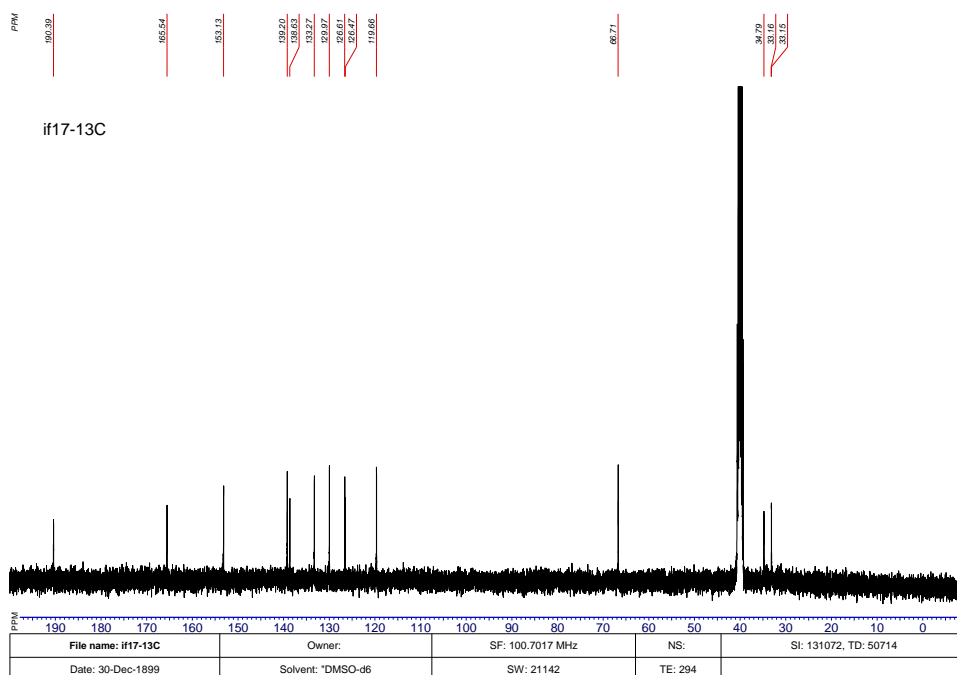
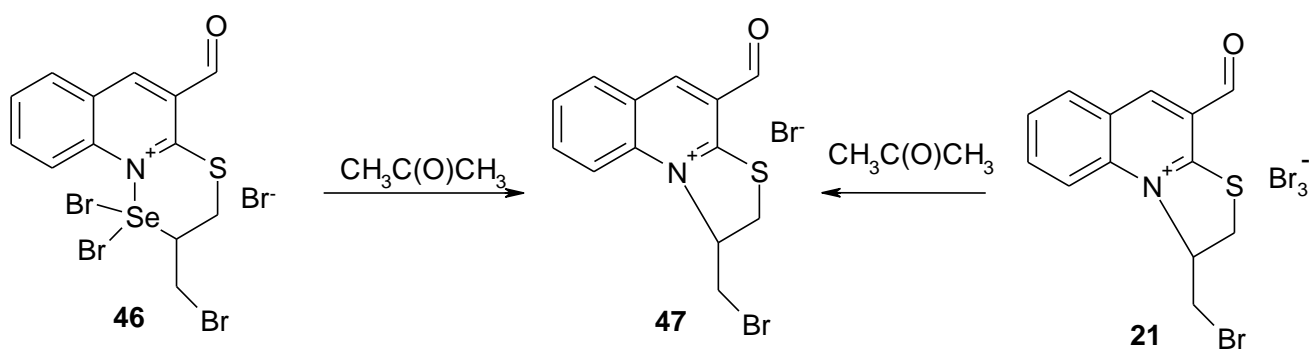


Рис. 2.19. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  1,1-дибромо-2-бромометил-5-форміл-2,3-дигідро[1,4,3]тіаселеназино[3,2-*a*]хіноліній броміду (**46**).

Додатковим доказом анелювання саме тіаселеназинового кільця свідчать хімічні перетворення броміду **46**. Так, при обробці ацетоном броміду **46** відбувається екструзія селену і утворюється тіазолінохінолін **47**, який одержували зустрічним синтезом із триброміду **21**.

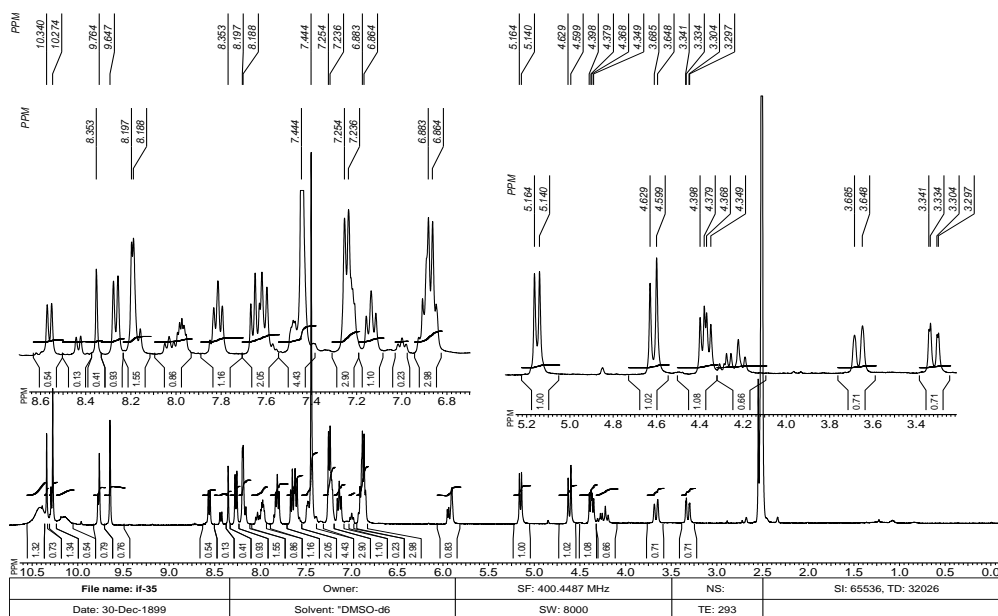
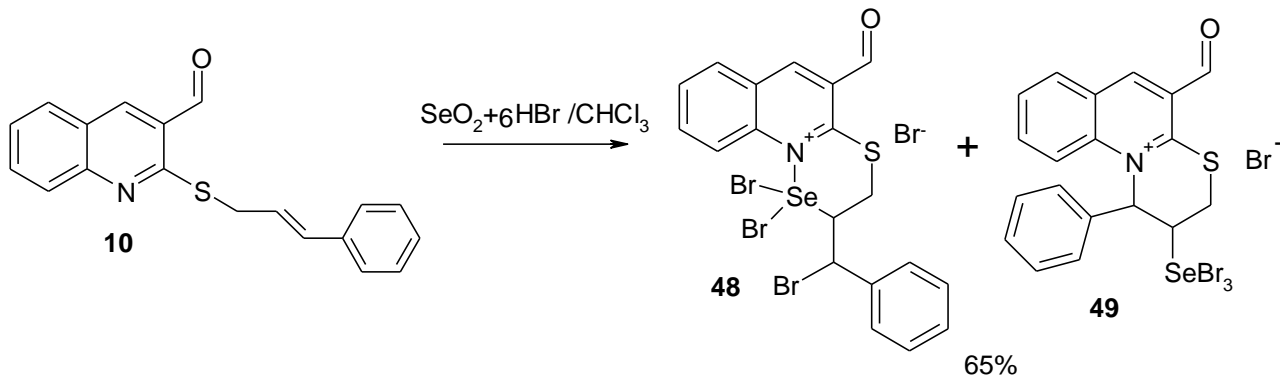
Схема 2.12



Для дослідження регіоселективності атаки електрофільного реагента на алкенільний тіоетер хінолінкарбальдегіду, що містить замісник біля термінального атома карбону алільного фрагмента, був вибраний цинамільний тіоетер **10**. 2-Цинамілтіохінолін-3-карбальдегід піддали селеногалогеноциклізації, в результаті чого за даними тонкошарової хроматографії, спектрів ПМР та ЯМР  $^{13}\text{C}$  утворюється суміш продуктів

гетероциклізації з ендо- (**48**) та екзоциклічним атомом селену (**49**) (рис.2.20 і 2.21). Співвідношення структурних ізомерів **48** та **49**, за даними ЯМР, становить 1:0,7.

Схема 2.13

Рис. 2.20. Спектр ПМР суміші бромідів **48** та **49**.

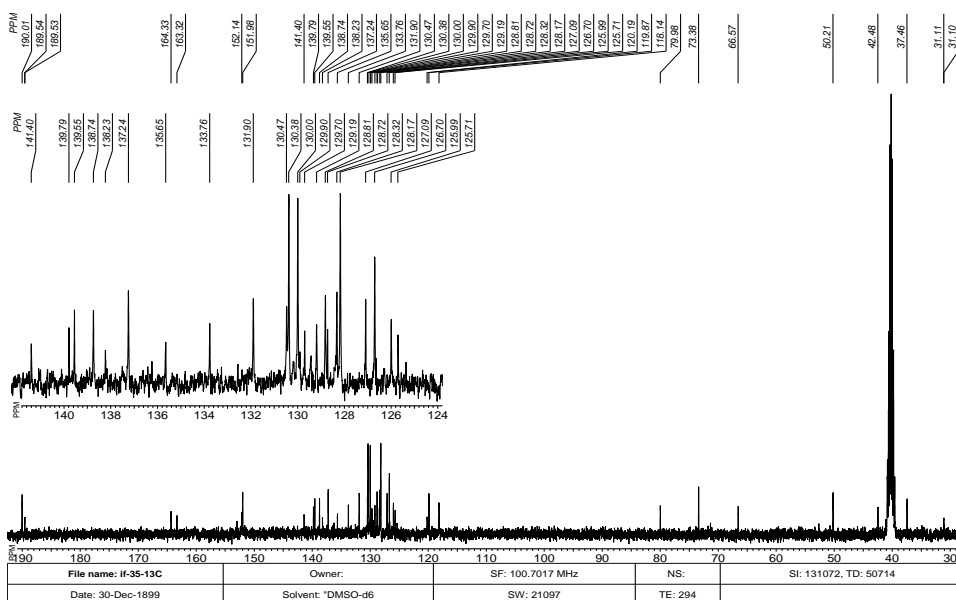
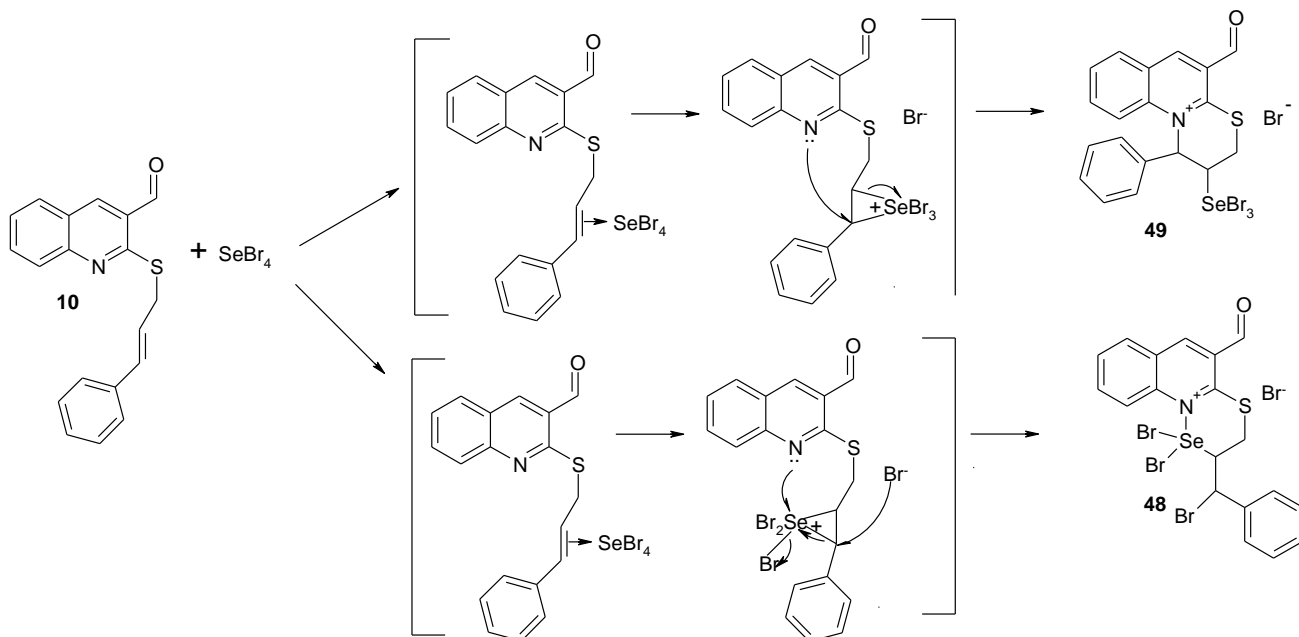


Рис. 2.21. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  суміші бромідів **48** та **49**.

Очевидно, утворення ізомерів обумовлене реалізацією двох механізмів селенобромовування. Так, утворений  $\pi$ -комплекс перетворюється в селенонієвий катіон, а потім відбувається атака пари електронів атома нітрогену на атом карбону онієвого катіону, зв'язаного з фенільним замісником із замиканням тіазинового кільця (**49**). Конкурентно відбувається атака пари електронів атома нітрогену на атом селену онієвого катіона із замиканням тіаселеназинового кільця **48**.

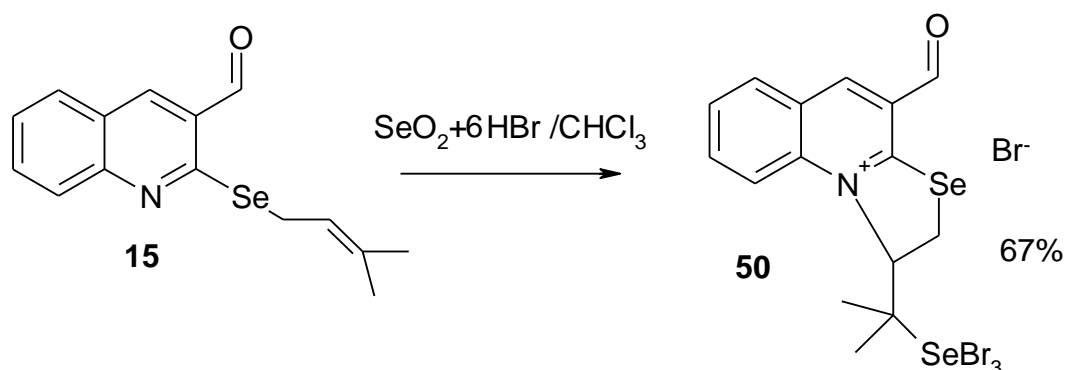
Схема 2.14



Таким чином, введення фенільного замісника в алільний фрагмент, тобто використання цинамільних похідних, зменшує регіоселективність циклізації, в результаті чого утворюються ізомерні селеновмісні гетероцикли.

Судячи з попередніх результатів, введення замісників до термінального атома карбону, а також заміна сульфуру на селен у положенні 2 хіноліну, може вплинути на регіонаправленість селеногалогенування. Для з'ясування цього припущення ми вводили у реакцію з тетрабромідом селену 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід **15**. З'ясовано, що в таких умовах відбувається електрофільна циклізація за участю атома карбону метинової групи, у результаті чого одержали селеназоло[3,2-*a*]хіноліній бромід **50**. Будова броміду **50** доведена спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Схема 2.15



Про анелювання саме тіазолінового циклу свідчить наявність у спектрі ПМР сигналу метинового протона біля онієвого центру, який зміщений в більш слабке поле на 0.8 м.ч., порівняно з сигналом метинового протону селенотіазінового циклу **46**. Характеристики сигналів протонів ендочиклічної метиленової групи також узгоджуються з таким напрямом гетероциклізації. В спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 2.22) сигнал атома карбону метинової групи тіазолінового кільця проявляється при 77 м.ч., що характерно для карбону  $\text{N}^+\text{-CH}$  угруповання. Утворення тіазолінового циклу добре корелюється з попередніми дослідженнями гетероциклізацій алільного, металільного та ізопентенільного тіо(селено)етерів хінолін-3-карбальдегіду.

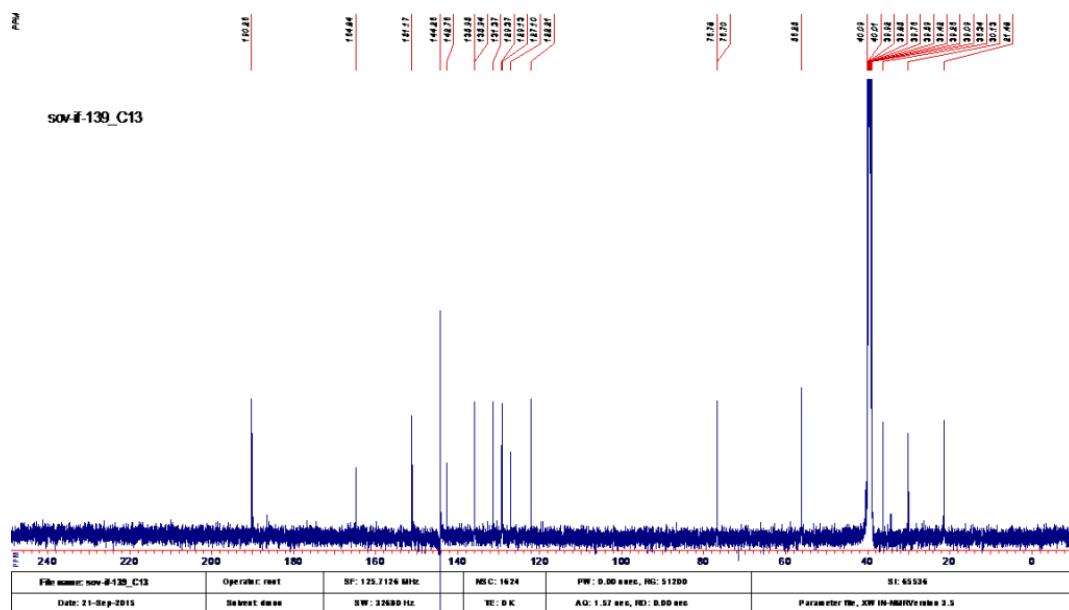


Рис. 2.22. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  броміду **50**.

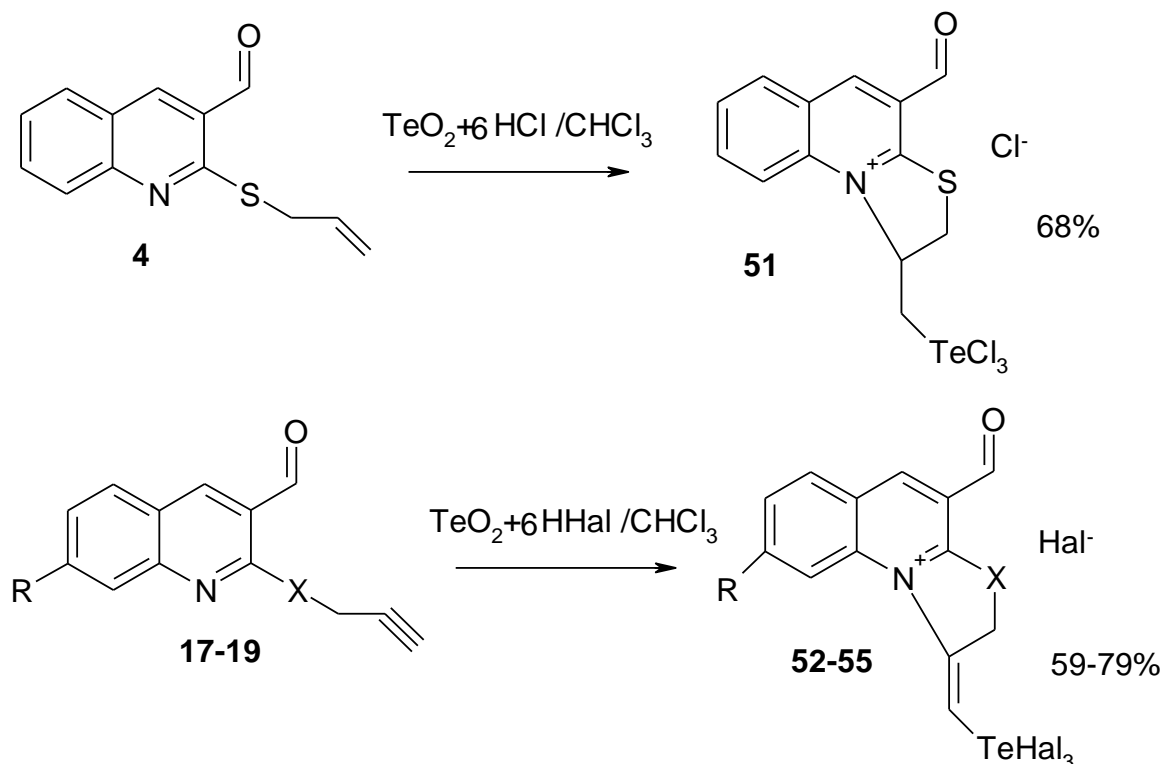
Отже, халькогеногетероциклізація метилбутенільного селеноестеру хінолін-3-карбальдегіду відбувається регіоселективно і приводить до утворення трициклічної ангулярної селеназолінохінолінієвої системи з екзоциклічним трибромоселеновим замісником. Ця поліселеновісна гетероциклічна сіль потенційно може виявити біологічну властивість.

Ми з'ясували також можливість проведення електрофільних циклізацій реагентів **4**, **7-19** дією тетраклориду та тетраброміду телуру як електрофільних реагентів. Тетрагалогеніди телуру генерували *in situ* при дії галогеноводневої кислоти на діоксид телуру. Реакції проводили в аналогічних умовах, як і у випадку застосування тетрагалогенідів селену.

З'ясовано, що при перемішуванні реагентів у хлороформі при кімнатній температурі впродовж 4-5 год відбувається циклізація. Процес проходить регіоселективно з утворенням гетероциклів з екзоциклічним телуровим фрагментом (сполуки **51-55**). Утворення тільки таких продуктів телуроіндукованої циклізації, можливо, пояснюється меншою стійкістю зв'язку  $\text{N}^+-\text{Te}$ , що утворювався б при ателюванні тіателуразинового кільця. Як вже зазначено, для телурогалогенування ми використали алільні та пропаргільні тіо- та селеноестери **4**, **17-19**.



Схема 2.16



№сполуки	Hal	X	R
<b>52</b>	Br	S	$\text{CH}_3$
<b>53</b>	Br	S	H
<b>54</b>	Cl	S	H
<b>55</b>	Cl	Se	H

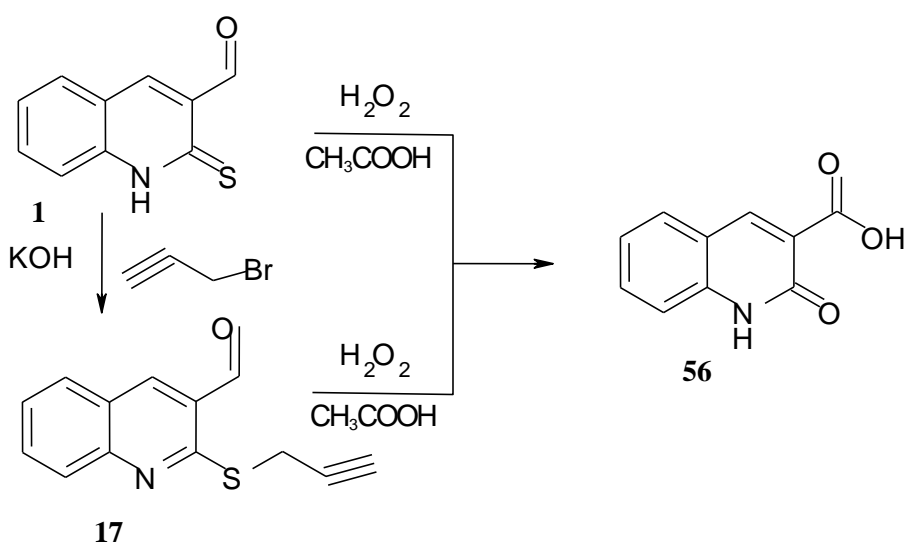
Будова сполук **51-55** чітко доведена даними спектральних досліджень. Слід звернути увагу, що, імовірно, галогеніди **52-55** мають *E*-конфігурацію, про що свідчить величина хімічного зсуву метинового протону.

Таким чином, регіонаправленість халькогенгалогенування залежить від будови алільного чи пропаргільного фрагменту та від природи халькогену електрофільного реагента.

## 2.4. Окиснення 2-тіоксо(пропаргілтію)хінолін-3-карбальдегіду

Відомо, що окиснення похідних хінолін-3-карбальдегіду відбувається під дією водного чи піридинового розчину перманганату калію, оксиду аргентуму в лужному середовищі, гіпохлориту натрію та іншими окисниками. Ми використали в якості окисника чотирикратний надлишок гідроген пероксиду в середовищі оцтової кислоти. Реакцію проводили повільним прикапуванням окисника до 2-меркапто- та 2-пропаргілтіюхінолін-3-карбальдегіду в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. Встановлено, що окиснення тіону **1** та тіоетеру **17** селективно приводить до утворення 2-оксохінолін-3-карбонової кислоти **56**, хоча у випадку окиснення тіоетеру **17** очікувалося утворення сульфоксиду чи сульфону.

Схема 2.17



Склад і будову кислоти **56**, отриманого з тіоетеру **17**, було досліджено спектральними дослідженнями (ЯМР, хроматомас-спектрометрія). В спектрі ПМР відсутній сигнал протону альдегідної групи та протонів пропаргільного замісника. натомість спостерігається сигнал протону карбоксильної групи та протону лактамної групи (рис.2.23).

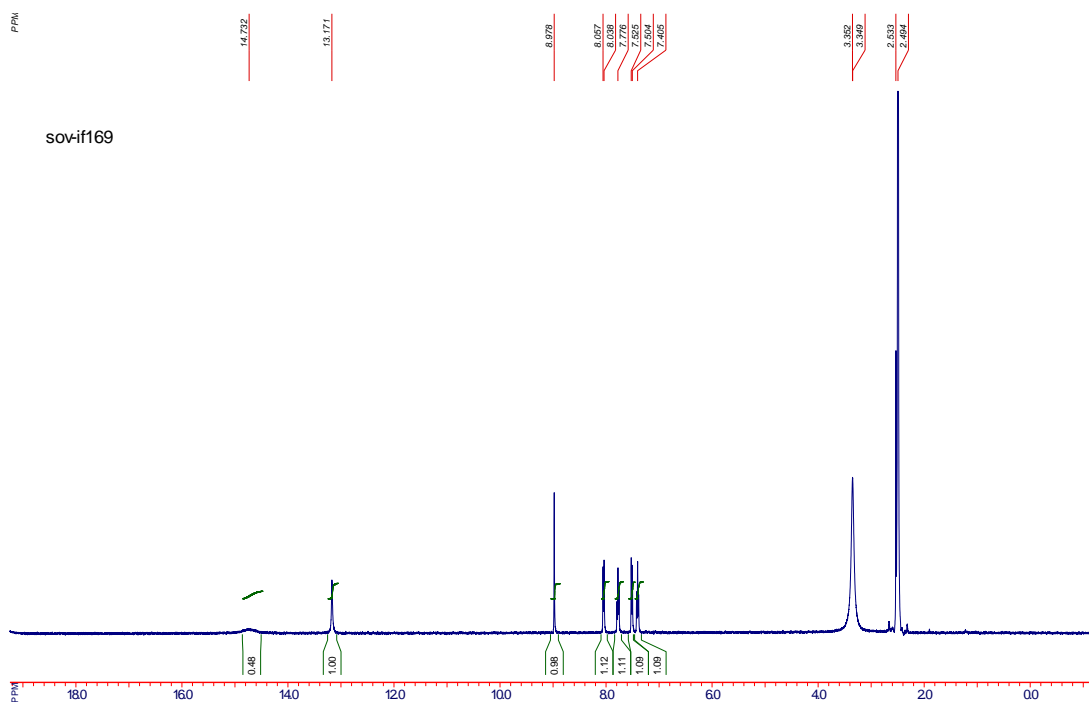


Рис. 2.23. Спектр ПМР 2-оксохінолін–3-карбонової кислоти **56**

Утворення саме 2-оксохінолін–3-карбонової кислоти підтверджують дані хроматомас-спектру, де чітко спостерігається молекулярний пік оксикислоти (рис. 2.24).

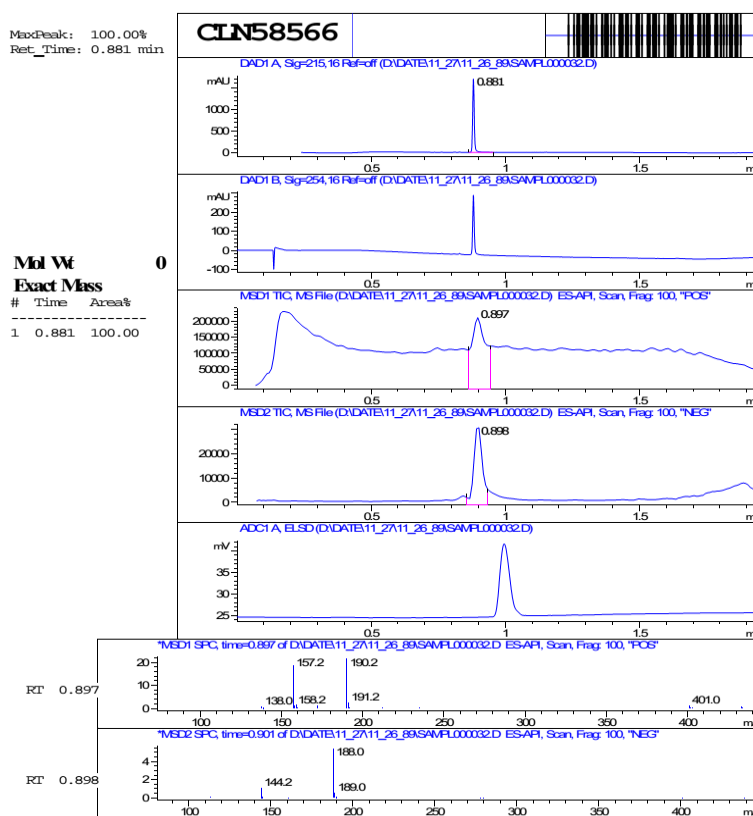


Рис. 2.24. Хроматомас-спектр 2-оксохінолін–3-карбонової кислоти **56**

Окиснення 2-тіоксохінолін-3-карбальдегіду **1** також приводить до утворення оксикислоти **56**. Змішана проба не давала депресії температури топлення, що свідчить про утворення одного продукту **56**.

Отже, окиснення 2-тіоксо- та 2-пропаргілтіо-хінолін-3-карбальдегіду розчином гідроген пероксиду селективно приводить до утворення 2-оксохінолін-3-карбонової кислоти. Дана кислота може бути використана для подальшої функціоналізації з утворенням бібліотеки біологічно активних сполук.

## **2.5. Біологічні властивості телуровмісних тіазоло(селеназоло)хіноліній галогенідів [167-168]**

Одним із головних напрямків у боротьбі з внутрішньолікарняними інфекціями є переривання ланцюгу передачі інфекції, що досягається шляхом належної дезінфекції та стерилізації інструментів і поверхонь. Наслідками недостатньої антисептичної обробки чи дезінфекції є численні випадки та спалахи нозокоміальних інфекцій.

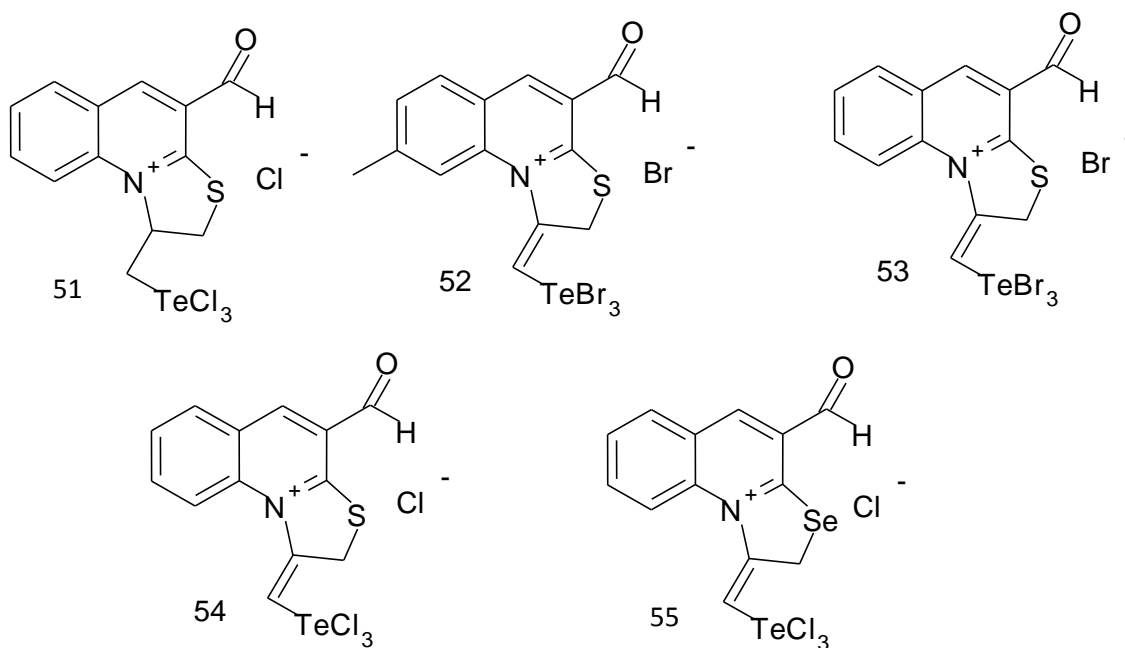
Серед збудників внутрішньолікарняних інфекцій важливе значення мають представники родини *Enterobacteriaceae*, для яких характерна тенденція до зростання резистентності до антибіотиків, а також антисептичних та дезінфікуючих засобів.

Внаслідок цього актуальною є розробка нових речовин із протимікробною активністю на збудників інфекційних захворювань, серед яких вираженою бактерицидною дією володіють, як ми з'ясували, телуровмісні похідні хіноліну.

Зазначимо, що серед відомих бактерицидних речовин є такі, що містять фрагмент тіазолохіноліну. Синтез цих сполук складний, багатоступінчатий.

Раніше на нашій кафедрі показано, що солі тієно[3',2':5,6]піримідино[2,1-*b*][1,4,3]тіаселеназин-12-ію виявляють бактерицидну дію [5]. Ці речовини зумовлюють бактерицидний бактеріостатичний ефект на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, у тому числі на збудники нозокоміальних інфекцій, але не виявляють

бактерицидної та бактеріостатичної дії на бактерії родини *Enterobacteriaceae*. Ми дослідили бактерицидну дію солей 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназоло)[3,2-*a*]хінолінію **51-55**, які відрізняються від солей тієно[3',2':5,6]піримідино[2,1-*b*][1,4,3]тіаселеназин-12-ію типом гетероциклу для циклізації та халькогеном елетрофільного агента.



Щоб визначити бактерицидну та бактеріостатичну дію солей **51-55** по відношенню до представників родини бактерій *Enterobacteriaceae*, досліджували бактерицидну та бактеріостатичну активність зазначених телуровмісних похідних хіноліну по відношенню до антибіотикорезистентних штамів *Klebsiella pneumonia*, *Esherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, виділених від хворих та з повітря відділень лікарні, а також колекційного тест-штаму *Esherichia coli* ATCC 25922 за допомогою диско-дифузійного методу. Стерильні диски, діаметром 5 мм, виготовлені із фільтрувального паперу, просочували досліджуваними речовинами безпосередньо перед їхнім накладанням на посів бактеріальної культури у чашку Петрі (для посіву використовували 5-6-годинні бульйонні або 16-24-годинні агарові культури мікроорганізмів, доведені до стандарту мутності 0,5 за Мак-Фарландом) з подальшим культивуванням у термостаті при

температурі 37°C протягом 24 год. Вимірювали зони затримки росту мікроорганізмів навколо дисків, включаючи діаметр самих дисків (рис. 2.25 і 2.26). При цьому найбільш виражену бактерицидну дію спостерігалась по відношенню до *Salmonella enteritidis*.



Рис.2.25. Чутливість *Klebsiella pneumoniae* до загальноновживаних антибіотиків.



Рис. 2.26. Чутливість культури *Klebsiella pneumoniae* до досліджуваних речовин 51-55.

У табл. 2.2. представлено статистично оброблені дані про зони затримки росту мікроорганізмів навколо дисків із досліджуваними речовинами.

Таблиця 2.2. Розміри зон затримки росту мікроорганізмів, мм.

Вид мікроорганізмів	Досліджувана речовина				
	51	52	53	54	55
<i>Esherichia coli</i>	8,8±1,78	17,4±3,20	15,4±2,30	15,4±2,03	15,8±1,92
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	20,6±2,31	21,8±2,58	21,2±2,38	22,6±2,07	21,8±2,38
<i>Klebsiella pneumonia</i>	18,4±2,70	18±3,08	16,2±2,58	16,4±2,61	13,4±2,07
<i>Salmonella enteritidis</i>	18,6±2,07	21,4±2,41	23,2±2,38	22,6±1,68	23±1,87

Таким чином, ми розширили асортимент антимікробних препаратів, які володіють високою активністю по відношенню до клінічних ізолятів *Klebsiella pneumonia*, *Esherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, у тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також колекційного тест-штаму *Esherichia coli* ATCC 25922.

Це мікробіологічне дослідження запатентоване і винахід може бути використаний для створення нових антимікробних препаратів, як антисептики та дезінфектанти для ефективною обробки медичних інструментів та поверхонь, що дозволить перервати ланцюг передачі внутрішньолікарняних (ятрогенних) інфекцій.

## РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ-спектри записані на приладі UR-20 в таблетках KBr або на приладі Shimadzu IRPrestige-21 FTIR у вигляді порошку.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записані на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) або Bruker DPX-400 (400 МГц), в ДМСО- $\text{D}_6$  або  $\text{CDCl}_3$  з внутрішнім стандартом ТМС.

Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  та двомірні ЯМР спектри записано в розчинах ДМСО- $\text{D}_6$  або  $\text{CDCl}_3$ , на спектрометрі “Varian Mercury – 400B” (100 МГц), з внутрішнім стандартом ТМС.

Температури топлення визначалися на столику Коффлера або на приладі Stuart SMP30.

Елементний аналіз проводили за допомогою приладу Elementar Vario MICRO cube analyser.

3-Формілхінолін-2-тіон (1) і 7-метил-3-формілхінолін-2-тіон (2) синтезовані за методикою, описаною в роботі [169]. 3-Формілхінолін-2-селенон (3) синтезований за методикою [170]. 2-Алілтіо-3-формілхінолін (4) синтезований за методикою [171].:

### 3.1. Загальна методика одержання 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду 4-20

До розчину калій гідроксиду (0.012 моль) у воді (5 мл) додають розчин тіону **1,2** або селенону **3** (0.01 моль) в етанолі чи ізопропанолі (20 мл). Реакційну суміш перемішують до розчинення і прикапують алкенілгалогенід або пропаргілгалогенід (0.012 моль). Утворений осад фільтрують і кристалізують з етанолу чи ізопропанолу.

**2-(Проп-2-ен-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід 4.** Вихід 71%;  $T_{\text{пл}}$  44-45°C (етанол).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ), м.ч.,  $\delta$ : д 4.11 (2H, SCH<sub>2</sub>), д 5.19 (1H, =CH<sub>2</sub>), д 5.44 (1H, =CH<sub>2</sub>), м 6.08 (1H, =CH), т 7.52 (1H, 6-H), м 7.85 (2H, 5,7-H), д 7.98 (1H, 8-H), с 8.49 (1H, 4-H), с 10.33 (1H, CHO). Знайдено, %: С, 68.09; Н, 4.83; N, 6.11; S: 13.98.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS}$ . Вираховано, %: С, 68.00; Н, 4.68; N, 6.09; S, 13.97.



**7-Метил-2-(проп-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 5.** Вихід 75%;  $T_{пл}$  75-76°C (етанол).  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ), м.ч.,  $\delta$ : с 2.50 (3H,  $CH_3$ ), д 4.20 (2H,  $SCH_2$ ), д 5.17 (1H,  $=CH_2$ ), д 5.51 (1H,  $=CH_2$ ), м 6.05 (1H,  $=CH$ ), д 7.25 (1H, 6-H), д 7.55 (1H, 5-H), с 7.98 (1H, 8-H), с 8.25 (1H, 4-H), с 10.26 (1H, CHO). Знайдено, %: N, 5.76.  $C_{14}H_{13}NOS$ . Вирахувано, %: N, 5.75.

**2-(2-Метилпроп-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 6.** Вихід 61%;  $T_{пл}$  55-56°C (етанол).  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ), м.ч.,  $\delta$ : с 1.90 (1H;  $CH_3$ ), д 4.14 (2H;  $SCH_2$ ), с 4.75 (1H;  $=CH_2$ ), с 5.16 (1H;  $=CH_2$ ), т 7.78 (1H; 6-CH), м 7.84 (2H; 5,7-CH), д 8.18 (1H; 5-CH), с 8.85 (1H; 4-CH), с 10,22 (1H; CHO). Знайдено, %: N, 5.82.  $C_{14}H_{13}NOS$ . Вирахувано, %: N, 5.75.

**7-Метил-2-(2-метилпроп-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 7.** Вихід 54%;  $T_{пл}$  79-80°C (етанол).  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ), м.ч.,  $\delta$ : с 1.88 (1H;  $CH_3$ ), с 2.48 (3H,  $CH_3$ ), д 4.18 (2H;  $SCH_2$ ), с 4.80 (1H;  $=CH_2$ ), с 5.12 (1H;  $=CH_2$ ), д 7.23 (1H, 6-H), д 7.59 (1H, 5-H), с 7,87 (1H, 8-H), с 8.25 (1H, 4-H), с 10.26 (1H, CHO). Знайдено, %: N, 5.52.  $C_{15}H_{15}NOS$ . Вирахувано, %: N, 5.45.

**2-(3-Метилбут-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 8.** Вихід 55%;  $T_{пл}$  60-61°C (етанол).  $^1H$  NMR( $DMCO$ ), м.ч.,  $\delta$ : с 1.69 (3H), с 1.76 (3H), д 3.94 ( $J = 8$  Гц, 2H), т 5.39 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.61 ( $J = 7$  Гц, 1H), м 7.91 (2H), д 8.10 ( $J = 8$  Hz, 1H), с 8.89 (1H), с 10.17 (1H). Знайдено, %: C, 70.01; H, 5.87; N, 5.44.  $C_{15}H_{15}NOS$ . Вирахувано, %: C, 69.83; H, 5.65; N, 5.31.

**7-Метил-2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 9.** Вихід 63%;  $T_{пл}$  82-83°C (етанол).  $^1H$  NMR( $DMCO$ ):  $\delta$  с 1.68 (3H), с 1.74 (3H), с 2.52 (3H), д 3.90 ( $J = 8$  Hz, 2H), т 5.38 ( $J = 8$  Hz, 1H), д 7.41 ( $J = 8$  Hz, 1H), с 7.69 (1H), д 7.94 ( $J = 8$  Hz, 1H), с 8.76 (1H), с 10.12 (1H). Знайдено, %: C, 70.82; H, 6.31; N, 5.16.  $C_{16}H_{17}NOS$ . Вирахувано, %: C, 70.56; H, 6.15; N, 5.01.

**2-(3-Фенілпроп-2-ен-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 10.** Вихід 53%.  $T_{пл}$  103-104°C (ізопропанол).  $R_f = 0,79$  (хлороформ : н-гексан : діетиловий етер = 1:2:3).  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 4.17 (2H,  $J = 7$  Гц,  $SCH_2$ ), м 6.45–6.49 (1H,  $=CH$ ), д 6.80 (1H,  $J = 15.6$  Гц,  $=CH$ ), д 7.21 (1H,  $J = 7$  Гц,  $S_{Наром}$ ), т 7.29 (2H,  $J = 7$  Гц,  $S_{Наром}$ ),

д 7.40 (2H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), т 7.63 (1H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), т 7.93 (1H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), д 8.03 (1H,  $J = 8$  Гц, 1H), д 8.11 (1H,  $J = 8$  Гц, С<sub>Наром</sub>), с 8.92 (1H, 4-H), с 10.19 (1H, СНО); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  32.1, 125.0, 125.9, 126.8, 127.1, 127.7, 128.2, 129.3, 130.3, 133.6, 134.2, 137.2, 146.1, 149.2, 158.1, 192.0. Знайдено, %: С, 74.73; Н, 4.95; N, 4.59. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NOS. Вирахувано, %: С, 74.20; Н, 4.75; N, 4.43.

**7-Метил-2-(фенілпроп-2-ен-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегід 11.** Вихід 90%; T<sub>пл</sub> 114–115°C; <sup>1</sup>H NMR(ДМСО):  $\delta$  с 2.55 (3H, CH<sub>3</sub>), д 4.15 (2H,  $J = 7$  Гц, SCH<sub>2</sub>), м 6.43–6.47 (1H, =CH), д 6.77 (1H,  $J = 16$  Гц, =CH), д 7.21 (1H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), т 7.28 (2H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), д 7.39 (2H,  $J = 7$  Гц, С<sub>Наром</sub>), д 7.45 (1H,  $J = 8$  Гц, С<sub>Наром</sub>), с 7.81

(1H, С<sub>Наром</sub>), д 7.98 (1H,  $J = 8$  Гц, С<sub>Наром</sub>), с 8.82 (1H, 4-H), с 10.14 (1H, СНО); Знайдено, %: С, 75.21; Н, 5.36; N, 4.39. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NOS. Вирахувано, %: С, 75.08; Н, 5.19; N, 4.28.

**2-(Проп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 12.** Вихід 56%; T<sub>пл</sub> 52-54°C (етанол). R<sub>f</sub>=0,82 (н-гексан : діетиловий ефір = 2:1) <sup>1</sup>H NMR(ДМСО), м.ч.,  $\delta$ : д 3.94 (2H; SCH<sub>2</sub>), д 5.02 (1H; =CH<sub>2</sub>), д 5.32 (1H; =CH<sub>2</sub>), м 6.06 (1H; =CH), т 7.66 (1H; 6-CH), м 7.95 (2H; 5,7-CH), д 8.11 (1H; 5-CH), с 8.93 (1H; 4-CH), с 10.18 (1H; СНО). Знайдено, %: N, 5.15. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOSe. Вирахувано, %: N, 5.07.

**7-Метил-2-(проп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 13.** Вихід 53%; T<sub>пл</sub> 72-73°C (етанол). <sup>1</sup>H NMR(ДМСО), м.ч.,  $\delta$ : с 2.55 (3H, CH<sub>3</sub>), д 3.94 (2H; SCH<sub>2</sub>), д 4.95 (1H; =CH<sub>2</sub>), д 5.26 (1H; =CH<sub>2</sub>), м 6.01 (1H; =CH), д 7.25 (1H, 6-H), д 7.55 (1H, 5-H), с 7,98 (1H, 8-H), с 8.25 (1H, 4-H), с 10.26 (1H, СНО). Знайдено, %: N, 4.78. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NOSe. Вирахувано, %: N, 4.84.

**2-(2-Метилпроп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 14.** Вихід 62%; T<sub>пл</sub> 78°C (етанол). <sup>1</sup>H NMR(ДМСО<sub>3</sub>), м.ч.,  $\delta$ : с 1.83 (1H; CH<sub>3</sub>), д 4.04 (2H; SeCH<sub>2</sub>), с 4.83 (1H; =CH<sub>2</sub>), с 5.11 (1H; =CH<sub>2</sub>), т 7.86 (1H; 6-CH), м 7.94 (2H; 5,7-CH), д 8.13 (1H; 5-CH), с 8.94 (1H; 4-CH), с 10,19 (1H; СНО). Знайдено, %: N, 4.94. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NOSe. Вирахувано, %: N, 4.84.

**2-(3-Метилбут-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 15.** Вихід 72%;  $T_{пл}$  65-66°C (етанол).  $^1H NMR$ (ДМСО), м.ч.,  $\delta$ : с 1.69 (3H), с 1.75 (3H), д 3.93 ( $J = 8$  Гц, 2H), т 5.47 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.66 ( $J = 7$  Гц, 1H), м 7.97 (2H), д 8.14 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 8.94 (1H), с 10.18 (1H). Знайдено, %: С, 59.23; Н, 4.97; N, 4.60.  $C_{15}H_{15}NOSe$ . Вирахувано, %: С, 59.56; Н, 4.76; N, 4.52.

**2-(3-Фенілпроп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 16.** Вихід 43%.  $T_{пл}$  95-96°C (ізопропанол).  $^1H NMR$ :  $\delta$  д 4.14 ( $J = 8$  Гц, 2H), м 6.51–6.54 (1H), д 6.73 ( $J = 16$  Гц, 1H), д 7.18 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.27 ( $J = 7$  Гц, 2H), д 7.36 ( $J = 8$  Гц, 2H), т 7.67 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.95 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.09 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.15 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 8.96 (1H), с 10.18 (1H). Знайдено, %: С, 64.79; Н, 4.29; N, 3.98.  $C_{19}H_{15}NOSe$ . Вирахувано, %: С, 64.92; Н, 4.21; N, 3.81.

**2-(Проп-2-ин-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 17.** Вихід 54%;  $T_{пл}$  118-119°C,  $^1H NMR$ :  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): с 2.99 (1H;  $\equiv CH$ ), с 4,10 (2H; S- $CH_2$ ), т 7,62 (1H; 6-CH), т 7,55 (1H; 7-CH), д 8,00 (1H; 5-CH), д 8,25 (1H; 8-CH), с 8,97 (1H; 4-CH), с 10,17 (1H; CHO). Знайдено, %: N 6,16.  $C_{13}H_9NOS$ . Вирахувано, %: N 6,09.

**7-Метил-2-(проп-2-ин-1-ілтію)хінолін-3-карбальдегід 18.** Вихід 42%;  $T_{пл}$  113-114°C,  $^1H NMR$ :  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): с 2,70 (3H,  $CH_3$ ), с 2.99 (1H,  $\equiv CH$ ), с 4.10 (2H,  $CH_2$ ), д 7.62 (1H,  $J=7$ , H-6), д 7.9 (1H,  $J=7$ , H-5), с 8.15 (1H, H-8), с 8.98 (1H, H-4), с 10.11 (1H, CHO). Знайдено, %: N 5,90.  $C_{14}H_{11}NOS$ . Обчислено, %: N 5,81.

**2-(Проп-2-ин-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 19.** Вихід 41%;  $T_{пл}$  127-128°C,  $R_f = 0,8$ (етиловий спирт: н-гексан : діетиловий ефір = 1:2:3).  $^1H NMR$  (ДМСО),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): с 3.04 (1H;  $\equiv CH$ ), д 3.99 (2H; Se $CH_2$ ), т 7.70 (1H; 6-CH), м 7.96 (2H; 5,7-CH), д 8.15 (1H; 8-CH), с 9.01 (1H; 4-CH), с 10,2 (1H; CHO). Знайдено, %: N 5,16.  $C_{13}H_9NOSe$ . Вирахувано, %: N 5,11.

**7-Метил-2-(проп-2-ин-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегід 20.** Вихід 43%;  $T_{пл}$  120-122°C,  $^1H NMR$ :  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): с 2,62 (3H,  $CH_3$ ), с 2.96 (1H,  $\equiv CH$ ), с 4.12 (2H,  $CH_2$ ), д 7.67 (1H,  $J=7$ , H-6), д 7.92 (1H,  $J=7$ , H-5), с 8.14 (1H, H-8), с 8.88

(1H, H-4), c 10.16 (1H, CHO). Знайдено, %: N 4,90. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NOSe. Обчислено, %: N 4,86.

### 3.2. Загальна методика одержання трибромідів і триїодидів 21-45

До 0.01 моль тіо(селено)етеру **4-20**, розчиненого в 15 мл хлороформу, при постійному перемішуванні прикапують розчин бромю чи йоду (0.02 моль) в хлороформі. Через 2-5 год (для бромю) або 1-2 доби (для йоду) осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом.

**Трибромід 1-бромометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (21)**. Вихід 71%. T<sub>пл.</sub> 132-133°C. R<sub>f</sub> 0,81 (етанол: гексан : діетиловий ефір = 1:2:3). <sup>1</sup>H NMR: δ, м. ч. (J, Гц): д 3.97 (J=10.4 Гц, 1H), т 4.20 (J=7.6 Гц, 1H), д 4.02 (J=6.4 Гц, 1H), т 4.20 (J=10.4 Гц, 1H), м 6.63 (1H), т 8.00 (J=8 Гц, 1H), т 8.32 (J=8 Гц, 1H), д 8.45 (J=8 Гц, 1H), д 8.55 (J=8 Гц, 1H), с 9.75 (1H), с 10.25 (1H). <sup>13</sup>C NMR: δ 32.82, 34.90, 66.93, 119.49, 126.57, 126.64, 129.93, 133.24, 138.63, 139.13, 152.91, 165.40, 190,0. Знайдено, %: N 2.42; Br 57.13. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 2.55; Br 58.23.

**Триїодид 1-йодметил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (22)**. Вихід 83%. T<sub>пл.</sub> 127-128°C. R<sub>f</sub> 0,7 (етанол: гексан : діетиловий ефір = 1:2:3). <sup>1</sup>H NMR, δ, м.ч. , J (Гц): д 3.66 (J=10.6 Гц, 1H), т 3.75 (J=8.5 Гц, 1H), д 3.92 (J=12.3 Гц, 1H), т 4.15 (J=10.5 Гц, 1H), м 6.43 (1H), т 7.99 (J=6.9 Гц, 1H), т 8.33 (J=6.9 Гц, 1H), д 8.38 (J=8 Гц, 1H), д 8.56 (J=8 Гц, 1H), с 9.73 (1H), с 10.26 (1H). Знайдено, %: N 1.85; I 66.48. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>I<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 1.90; I 68.93.

**Трибромід 1-бромометил-8-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (23)**. Вихід 65%. T<sub>пл.</sub> 163-164°C. Знайдено, %: N 2.39; I 66.85. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 2.49; I 67.64.

**Триїодид 1-йодометил-8-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (24)**. Вихід 75%. T<sub>пл.</sub> 154-156°C. Знайдено, %: N 2.42; Br 57.13. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 1.86; Br 58.23.

**Трибромід 1-бромометил-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (25)**. Вихід 76%. T. пл. 207-208°C (оцтова кислота). <sup>1</sup>H NMR, δ,

м.ч. , J (Гц): с 2.35 (3H, CH<sub>3</sub>), д 3.88 (2H, J=7, CH<sub>2</sub>Br), д 4.22 (1H, J=12, SCH<sub>2</sub>), д 4.53 (1H, J=12, SCH<sub>2</sub>), т 7.96 (1H, J=7, H-7), д 8.19 (1H, J=7, H-6), т 8.52 (1H, J=7, H-8), д 8.66 (1H, J=7, H-9), с 9.65 (1H, H-5), с 10.20 (1H, CHO). Знайдено, %: N 2.45. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 2.49.

**Трийодид 1-йодометил-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (26).** Вихід 72%. Т. пл. 125-126°C(оцтова кислота). <sup>1</sup>H NMR, δ, м.ч. , J (Гц): с 2.27 (3H, CH<sub>3</sub>), д 4.07 (2H, J=7, CH<sub>2</sub>I), д 4.40, 4.85 (2H, J=12, SCH<sub>2</sub>), т 7.97 (1H, J=7, H-7), д 8.23 (1H, J=7, H-6), т 8.55 (1H, J=7, H-8), д 8.69 (1H, J=7, H-9), с 9.71 (1H, H-5), с 10.24 (1H, CHO). Знайдено, %: N 1.84. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 1.87.

**Трибромід 1-бромометил-1,8-диметил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (27).** Вихід 66%. Т<sub>пл.</sub> 174-175°C. Знайдено, %: N 2.29; Br 56.12. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Вирахувано, %: N 2.43; Br 55.46.

**Трийодид 1-йодометил-1,8-диметил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (28).** Вихід 70%. Т<sub>пл.</sub> 162-163°C. Знайдено, %: N 2.42; I 57.13. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>I<sub>4</sub>NOS.. Вирахувано, %: N 2.55; I 58.23.

**Трибромід 1-(1-бромо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (29).** Вихід 70%; Т<sub>пл</sub> 145–147°C; <sup>1</sup>H NMR: δ с 1.74 (3H), с 1.83 (3H), м 4.20 (1H), д 4.31 (J = 9 Гц, 1H), д 6.64 (J = 9 Гц, 1H), т 7.94 (J = 8 Гц, 1H), т 8.24 (J = 7 Гц, 1H), д 8.50 (J = 8 Гц, 1H), д 8.68 (J = 8 Гц, 1H), с 9.74 (1H), с 10.24 (1H); <sup>13</sup>C NMR: δ 32.7, 33.0, 34.9, 68.4, 73.4, 121.8, 126.6, 129.4, 132.4, 137.3, 140.9, 153.2, 167.3, 189.9. Знайдено,%: C, 31.05; H, 2.50; Br, 55.08; N, 2.26. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>NOS. Вирахувано,%: C, 31.23; H, 2.62; Br, 55.40; N, 2.43.

**Трийодид 1-(1-йодо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (30)** Вихід 74%; Т<sub>пл</sub> 115–117°C; <sup>1</sup>H NMR: δ с 1.89 (3H), с 1.92 (3H), м 4.31 (1H), д 4.36 (J = 9 Гц, 1H), д 6.59 (J = 9 Гц, 1H), т 7.96 (J = 7 Гц, 1H), т 8.25 (J = 7 Гц, 1H), д 8.50 (J = 7 Гц, 1H), д 8.67 (J = 7 Гц, 1H), с 9.72 (1H), с 10.26 (1H). Знайдено,%: C, 23.32; H, 1.79; I, 66.41; N, 1.72. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>I<sub>4</sub>NOS. Вирахувано,%: C, 23.55; H, 1.98; I, 66.36; N, 1.83.

**Трибромід 1-(1-бромо-1-метилетил)-8-метил-4-форміл-1,2-дигідро-[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (31).** Вихід 73%; Тпл 128–130°C;  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  с 1.73 (3H), с 1.84 (3H), с 2.69 (3H), м 4.19 (1H), д 4.29 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 6.59 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 7.80 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.38 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 8.56 (1H), с 9.66 (1H), с 10.22 (1H). Знайдено, %: С, 32.20; Н, 2.81; Br, 53.96; N, 2.23.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{NOS}$ . Вирахувано, %: С, 32.52; Н, 2.90; Br, 54.08; N, 2.37.

**Трийодид 2-йодо-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]-хінолінію (32)** Вихід 69%; Тпл 168–170°C;  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  д 4.30 ( $J = 7$  Гц, 2H), д 5.87 ( $J = 7$  Гц, 1H), м 6.78 (1H), м 7.11 (3H), м 7.42 (2H), т 7.79 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.98 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.07 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.37 ( $J = 7$  Гц, 1H), с 9.68 (1H), с 10.28 (1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  29.3, 37.6, 72.2, 126.1, 126.8, 129.2, 129.4, 129.5, 130.4, 132.4, 138.1, 138.3, 139.2, 152.8, 164.7, 190.0. Знайдено, %: С, 28.20; Н, 1.78; I, 62.04; N, 1.68.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{I}_4\text{NOS}$ . Вирахувано, %: С, 28.07; Н, 1.86; I, 62.44; N, 1.72.

**Трибромід 2-бромо-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2а]-хінолінію (33).** Вихід 67%; Тпл 192–194°C;  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  д 3.36 ( $J = 15$  Гц, 1H), д 3.66 ( $J = 15$  Гц, 1H), д 5.90 ( $J = 3$  Гц, 1H), м 7.40–7.46 (6H), т 7.99 ( $J = 7$  Гц, 1H), м 8.15–8.22 (2H), д 8.55 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 9.71 (1H), с 10.34 (1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  31.0, 42.4, 66.6, 79.9, 118.1, 125.7, 126.7, 128.7, 129.2, 129.7, 130.5, 133.8, 135.6, 138.8, 141.4, 152.1, 163.3, 189.5. Знайдено, %: С, 38.26; Н, 2.50; Br, 50.89; N, 2.12.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{NOS}$ . Вирахувано, %: С, 38.51; Н, 2.42; Br, 51.14; N, 2.24.

**Трийодид 2-йодо-9-метил-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хінолінію (34).** Вихід 71%; Тпл 165–167°C;  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  с 2.54 (3H), д 4.30 ( $J = 7$  Гц, 2H), д 5.79 ( $J = 8$  Гц, 1H), м 6.79 (1H), м 7.03 (3H), м 7.35 (2H), д 7.57 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 7.83 (1H), д 8.18 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 9.55 (1H), с 10.23 (1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  22.8, 28.8, 37.8, 72.0, 119.9, 124.0, 125.8, 128.6, 129.2, 130.3, 130.8, 131.6, 138.3, 139.3, 150.0, 151.9, 163.7, 189.9. Знайдено, %: С, 28.91; Н, 2.00; I, 61.43; N, 1.55.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{I}_4\text{NOS}$ . Вирахувано, %: С, 29.05; Н, 2.07; I, 61.38; N, 1.69.

**Трибромід 1-бромометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]селеназоло[3,2-а]-хінолінію (35).** Вихід 58%. Тпл 160–162°C (етанол).  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  д 3.62 (1H; Se- $\text{CH}_2$ ), т 3.81 (1H;  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), д 3.89 (1H; Se- $\text{CH}_2$ ), т 4.15 (1H;  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), м 6.59 (1H;

CH), т 8.12 (1H; 6-CH), т 8.39 (1H; 7-CH), д 8.48 (1H; 7-CH), д 8.58 (1H; 8-CH), с 9.72 (1H; 4-CH), с 10.31 (1H; CHO). Знайдено: % N 2.48.  $C_{13}H_{11}Br_4NOSe$ . Вирахувано: % N 2.35.

**Трийодид 1-йодометил-1,2-дигідро-4-форміл[1,3]селеназоло[3,2-а]хінолінію (36).** Вихід 78%. Тпл 202-204°C (етанол).  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 3.57 (1H; Se-CH<sub>2</sub>), т 3.72 (1H; CH<sub>2</sub>I), д 3.85 (1H; Se-CH<sub>2</sub>), т 4.11 (1H; CH<sub>2</sub>I), м 6.55 (1H; CH), т 8.03 (1H; 6-CH), т 8.35 (1H; 7-CH), д 8.45 (1H; 7-CH), д 8.57 (1H; 8-CH), с 9.71 (1H; 4-CH), с 10.34 (1H; CHO). Знайдено: % N 1.75.  $C_{13}H_{11}I_4NOSe$ . Вирахувано: % N 1.79.

**Трибромід 1-бромометил-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеназоло[3,2-а]хінолінію (37).** Вихід 78%. Тпл 207-208°C (хлороформ).  $^1H$  NMR:  $\delta$  с 2.35 (3H, CH<sub>3</sub>), д 3.88 (2H,  $J=7$ , CH<sub>2</sub>Br), д 4.22 (1H,  $J=12$ , SCH<sub>2</sub>), д 4.53 (1H,  $J=12$ , SCH<sub>2</sub>), т 7.96 (1H,  $J=7$ , H-7), д 8.19 (1H,  $J=7$ , H-6), т 8.52 (1H,  $J=7$ , H-8), д 8.66 (1H,  $J=7$ , H-9), с 9.65 (1H, H-5), с 10.20 (1H, CHO). Знайдено, %: N 2.45.  $C_{14}H_{13}Br_4NOSe$ . Вирахувано, %: N 2.49.

**Трийодид 1-йодометил-1-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеназоло[3,2-а]хінолінію (38).** Вихід 85%. Тпл 153-155°C (хлороформ).  $^1H$  NMR:  $\delta$  с 2.27 (3H, CH<sub>3</sub>), д 4.07 (2H,  $J=7$ , CH<sub>2</sub>I), д 4.40 (2H,  $J=12$ , SCH<sub>2</sub>), д 4.85 (2H,  $J=12$ , SCH<sub>2</sub>), т 7.97 (1H,  $J=7$ , H-7), д 8.23 (1H,  $J=7$ , H-6), т 8.55 (1H,  $J=7$ , H-8), д 8.69 (1H,  $J=7$ , H-9), 9.71 (1H, H-5), с 10.24 (1H, CHO). Знайдено, %: N 1.84.  $C_{14}H_{13}I_4NOSe$ . Вирахувано, %: N 1.87.

**Трибромід 1-(1-бромо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеназоло[3,2-а]хінолінію (39).** Вихід 45%; Тпл 160–162°C;  $^1H$  NMR:  $\delta$  с 1.82 (3H), с 1.87 (3H), м 4.25 (1H), д 4.34 ( $J=9$  Гц, 1H), д 6.62 ( $J=9$  Гц, 1H), т 7.97 ( $J=7$  Гц, 1H), т 8.25 ( $J=7$  Гц, 1H), д 8.51 ( $J=8$  Гц, 1H), д 8.70 ( $J=8$  Гц, 1H), с 9.75 (1H), с 10.20 (1H). Знайдено, %: C, 28.29; H, 2.50; Br, 51.01; N, 2.13.  $C_{15}H_{15}Br_4NOSe$ . Вирахувано, %: C, 28.88; H, 2.42; Br, 51.24; N, 2.25.

**Трибромід 2-бромо-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]селеназино[3,2-а]хінолінію (40)** Вихід 48%; Тпл 193–194°C;  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 4.38 ( $J=7$  Гц, 2H), д 5.89 ( $J=7$  Гц, 1H), м 6.80 (1H), м 7.12 (3H), м 7.43 (2H), т 7.78 ( $J=7$  Гц, 1H),

т 8.00 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.10 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.38 ( $J = 7$  Гц, 1H), с 9.69 (1H), с 10.27 (1H); Знайдено, %: С, 33.22; Н, 2.39; Br, 46.95; N, 2.11.  $C_{19}H_{15}Br_4NOSe$ . Вираховано, %: С, 33.93; Н, 2.23; Br, 47.62; N, 2.08.

**Трійодид 2-йодо-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-1H-[1,3]селеназино[3,2-а]хінолінію (41)** Вихід 54%; Тпл 173–175°C;  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 4.35 ( $J = 7$  Гц, 2H), д 5.93 ( $J = 7$  Гц, 1H), м 6.81 (1H), м 7.13 (3H), м 7.40 (2H), т 7.80 ( $J = 7$  Гц, 1H), т 7.99 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.05 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.35 ( $J = 7$  Гц, 1H), с 9.67 (1H), с 10.28 (1H); Знайдено, %: С, 26.21; Н, 1.59; I, 58.84; N, 1.55.  $C_{19}H_{15}I_4NOSe$ . Вираховано, %: С, 26.54; Н, 1.76; I, 59.04; N, 1.63.

**Трибромід E-1-бромометиліден-8-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (42)**. Вихід 73%; Тпл 178-179 °C;  $R_f$  0.80 (етанол: гексан: діетиловий ефір = 1: 2: 3).  $^1H$  NMR,  $\delta$ , м.ч.,  $J$  (Hz): с 2.71 (3H,  $CH_3$ ), с 4.66 (2H,  $CH_2$ ), д 7.78 (1H,  $J=8$  Гц, H-6), с 8.08 (1H,  $=CHBr$ ), с 8.34 (1H, H-8), д 8.41 (1H,  $J=8$  Гц, H-6), с 9.72 (1H, H-5), с 10.26 (1H, CHO).  $^{13}C$  NMR,  $\delta$ , м.ч.: 23.45 ( $CH_3$ ), 36.40 ( $CH_2$ ), 111.76 ( $CHBr$ ), 119.78(C-8), 125.40(C-7), 125.48(C=), 131.77(C-6), 132.97(C-5), 138.75(C-4a), 140.10(C-2), 151.53(C-3), 152.21(C-4), 165.50(C-8a), 189.54(CHО). Знайдено, %: N 2.41; Br 56.25.  $C_{14}H_{11}Br_4NOS$ . Вираховано, %: N 2.50; Br 56.98.

**Трійодид E-1-йодометиліден-8-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (43)**. Вихід 81%. Тпл. 210-211.  $R_f$  0, 72 (етанол: гексан: діетиловий ефір = 1: 2: 3).  $^1H$  NMR,  $\delta$ , м.ч.,  $J$  (Hz): с 2.73 (3H,  $CH_3$ ), с 4.64 (2H,  $CH_2$ ), д 7.80 (1H,  $J=8$  Гц, H-6), с 8.18 (1H,  $=CHI$ ), с 8.32 (1H, H-8), д 8.40 (1H,  $J=8$  Гц H-6), с 9.64 (1H, H-5), с 10.28 (1H, CHO).  $^{13}C$  NMR,  $\delta$ , м.ч.: 23.62 ( $CH_3$ ), 36.12 ( $CH_2$ ), 112.05 ( $CHBr$ ), 119.63(C-8), 125.41(C-7), 125.52(C=), 131.60(C-6), 133.04(C-5), 138.72(C-4a), 140.15(C-2), 151.49(C-3), 152.18(C-4), 165.53(C-8a), 189.57(CHО). Знайдено, %: N 1.85; I 66.48.  $C_{14}H_{11}I_4NOS$ . Вираховано, %: N 1.87; I 67.78.

**Трибромід E-1-бромометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеноазоло[3,2-а]хінолінію (44)**. Вихід 90%; Тпл  $>300^\circ C$ ;  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 4.43 (1H;  $SeCH_2$ ), д 4.71 (1H;  $SeCH_2$ ), т 7.97 ( $J = 7$  Гц, 1H), с 8.14 (1H;  $=CHBr$ ), т 8.25 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.51



( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.70 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 9.75 (1H), с 10.23 (1H; CHO).  
Знайдено, %: N 2.42; Br 55.08.  $C_{13}H_9Br_4NOSe$ . Вирахувано, %: N 2.36; Br 53.87.

**Трийодид *E*-1-йодометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеноазоло[3,2-*a*]хінолінію (45).** Вихід 95%;  $T_{пл}$  165-167°C;  $^1H$  NMR:  $\delta$  д 4.38 (1H; SeCH<sub>2</sub>), д 4.79 (1H; SeCH<sub>2</sub>), т 7.89 ( $J = 7$  Гц, 1H), с 8.08 (1H; =CH), т 8.27 ( $J = 7$  Гц, 1H), д 8.45 ( $J = 8$  Гц, 1H), д 8.75 ( $J = 8$  Гц, 1H), с 9.59 (1H), с 10.20 (1H; CHO).  
Знайдено, %: N 1.85; I 65.87.  $C_{13}H_9I_4NOSe$ . Вирахувано, %: N 1.79; I 64.96.

### 3.3. Загальна методика одержання бромідів і хлоридів 46-55

До 0.008 моль тіо(селено)етеру **4-20**, розчиненого в 10 мл хлороформу, при постійному перемішуванні прикапують розчин 0.008 моль діоксиду селену чи телуру розчиненого у шестикратній кількості концентрованої хлороводневої чи бромоводневої кислоти. Через 2-8 год осад, що випав, фільтрують, промивають хлороформом, діетиловим етером.

**Бромід 1,1-дибromo-2-бромометил-5-форміл-2,3-дигідро[1,4,3]тіаселеназино[3,2-*a*]хінолінію (46).** Вихід 62%.  $T_{топл}$  193-195°C (хлороформ).  $^1H$  NMR:  $\delta$  ( $J$ , Гц): м 3,96-4,09 (3H; CH<sub>2</sub>Br, SCH<sub>2</sub>), т 4,23 (1H CH<sub>2</sub>Br), м 6,70 (1H; CH), т 7,99 (1H; 6-CH), т 8,33 (1H; 7-CH), д 8,47 (1H; 5-CH), д 8,56 (1H; 8-CH), с 9,52 (1H; 4-CH), с 10,25 (1H; CHO).  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  33.15, 33.16, 34.79, 66.71, 119.66, 126.47, 126.61, 129.97, 133.27, 138.63, 139.20, 153.13, 165.54, 190.39.  
Знайдено, %: Br 51,05.  $C_{13}H_{11}Br_4NOSse$ . Вирахувано, %: Br 50,91.

**1,1-Дибromo-2-бromo(феніл)метил-5форміл-2,3-дигідро[1,4,3]-тіаселеназино[3,2-*a*]хіноліній бромід (48) та 2-трибромселено-5-форміл-1-феніл-2,3дигідро-1H-тіазино[3,2-*a*]хіноліній бромід (49).** Вихід 65%.  $T_{топл}$  147-150°C (хлороформ).  $^1H$  NMR:  $\delta$  ( $J$ , Гц): д 3,33 (1H; SCH<sub>2</sub>), д 3.65 (1H, SCH<sub>2</sub>), м 4,22 (1H; CH), м 4,38 (1H; CH), д 4,63 (1H; SCH<sub>2</sub>), д 5.15 (1H, SCH<sub>2</sub>), м 5.88 (1H; CHPh), м 6,88-8.58 (1H; CHаром), с 9,65 (1H; 8-CH), с 9,76 (1H; 8-CH), с

10,27 (1H; CHO), с 10,34(1H; CHO),.  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  31.11, 37.46, 42.48, 50.21, 66.57, 73.38, 79.98, 118.14, 119.87, 120.19, 125.71, 125.99, 126.70, 127.09, 128.17, 128.32, 128.72, 128.81, 129.19, 129.70, 129.90, 130.00, 130.38, 131.90, 133.76, 135.65, 137.24, 138.23, 138.74, 139.55, 139.79, 141.40.

**Бромід 1-(1-трибромоселено-1-метилетил)-1,2-дигідро4-форміл[1,3]-тіазоло[3,2-а]хіноліній (50).** Вихід 67%. Ттопл 139-140°C.  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (J, Гц): 10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.76 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  21.5, 30.1, 36.3, 56.3, 76.4, 122.2, 127.1, 129.3, 131.4, 135.9, 142.8, 151.2, 164.8, 190.3. Знайдено, %: N, 2.08; Br, 46.11.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{NOSe}_2$ . Вирахувано, %: N, 1.99; Br, 45.52.

**Хлорид 1-трихлоротелурометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (51).** Вихід 68%. Ттопл. 143-145°C (світло-жовті кристали).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta$  3.66 (d, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.15 (t, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.26 (s, 1H). Знайдено: N, 2.85; Cl, 29.01.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NOSTe}$ . Вирахувано N, 2.81; Cl, 28.46.

**Бромід 1-трибромотелурометиліден-7-метил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]-тіазоло[3,2-а]хінолінію (52).** Вихід 73%. Ттопл. 188-190°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta$  2.73 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.28 (s, 1H). Знайдено: N, 2.12; Br, 46.95.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{NOSTe}$ . Вирахувано N, 2.03; Br, 46.44.

**Бромід 1-трибромотелурометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (53).** Вихід 79%. Ттопл. 230-232°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta$  4.52 (s, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.28 (s, 1H). Знайдено: N, 2.15; Br, 47.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_4\text{NOSTe}$ . Вирахувано N, 2.07; Br, 47.40.

**Хлорид 1-трихлоротелурометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію (54).** Вихід 67%. Ттопл. 190-192°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta$

4.59 (s, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.63 (s, 1H), 10.25 (s, 1H). Знайдено: N, 2.91; Cl, 29.01.  $C_{13}H_9Cl_4NOSTe$ . Вирахувано N, 2.82; Cl, 28.57.

**Хлорид 1-трихлоротелурометиліден-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеназоло-[3,2-*a*]хінолінію (55).** Вихід 59%.  $T_{\text{топл.}}$  235-240°C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta$  4.82 (s, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). Знайдено: N, 2.74; Cl, 26.35.  $C_{13}H_9Cl_4NOSeTe$ . Вирахувано N, 2.57; Cl, 26.10.

**Бромід 1-бромометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію (47).**

Метод А. До 0.001 моль броміду 1,1-дибромо-2-бромометил-5-форміл-2,3-дигідро[1,4,3]тіаселеназино[3,2-*a*]хінолінію (46) додають 10 мл ацетону і перемішують при температурі 60°C 2 год.  $T_{\text{пл.}}$  246-247°C. Знайдено, %: N, 3.62; Br, 41.59.  $C_{13}H_{11}Br_2NOS$ . Вирахувано, %: N, 3.60; Br, 41.07.

Метод В. До 0.001 моль триброміду 1-бромометил-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-*a*]хінолінію (21) при перемішуванні додають 10 мл ацетону. Через 2 год ацетон і бромацетон випаровують.  $T_{\text{пл.}}$  245-247°C. Знайдено, %: N, 3.49; Br, 40.28.  $C_{13}H_{11}Br_2NOS$ . Вирахувано, %: N, 3.60; Br, 41.07.

**2-Оксохінолін-3-карбонова кислота (56).** До 0,001 моль 2-тіоксо(пропаргілтію)-3-формілхіноліну **1** або **17**, розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, прикапують 4.5 мл (0.004 моль) 30% водного розчину гідроген пероксиду. Реакційну суміш перемішують 3 доби і виливають в суміш лід-вода. Осад фільтрують, перекристалізують з ДМФА. Вихід 42%.  $T_{\text{топл}}$  285-286 °C. (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J$  (Гц): 7.41- 8.05 (4H, м, 4Наром), 8.98 (1H, с, Н-4), 13.17 (1H, с, ОН), 14.73 (1H, с, COOH) (1H, с, ОН).  $M/z$  189. Знайдено, %: N 7,32.  $C_{10}H_7NO_3$ . Вирахувано, %: N 7,41.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегіду під дією галогенів і халькогентетрагалогенідів та розроблені методи синтезу халькогеназольних циклів, анелюваних з хіноліном.

1. Встановлено, що регіоспрямованість реакцій електрофільної галогеноциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 2-метилбут-2-іл-, цинаміл-)хінолін-3-карбальдегідів залежить від природи замісника біля термінального атома карбону алільного замісника: відбувається анелювання тіазолінового (селеназолінового) чи тіазинового(селеназинового) циклів до хіноліну.

2. Виявлено, що галогеногетероциклізація 2-S(Se)-пропаргільних похідних хінолін-3-карбальдегіду здійснюється регіо- та стереоселективно з анелюванням тіазольного(селеназольного) циклу до хінолінової системи з утворенням продуктів *E*-конфігурації.

3. 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 селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і утворюється суміш ізомерів.

4. Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргільхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами здійснюється регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

5. З'ясовано вплив природи халькогену у положенні 2 хіноліну у тіо(селено)етерах на процес електрофільної гетероциклізації і встановлено, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи продуктів циклізації селеновмісних тіоетерів менші у порівнянні з тіоетерами.

6. На основі електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних хінолін-3-карбальдегіду з галогенами та халькогентетрагалогенідами розроблено зручний підхід до синтезу конденсованих похідних хіноліну, які показали бактерицидну активність.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. D. T. W. Chu. Synthesis and biological activity of benzothiazolo[3,2-a]quinolone antibacterial agents / D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. G. Pernet / J. Med. Chem.-1986.- 29 (8).- P. 1531–1534.
2. D. T. W. Chu. Synthesis and structure-activity relationship of 1-aryl-6,8-difluoroquinolone antibacterial agents. / D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, R. E. Maleczka Jr., C. W. Nordeen, A. G. Pernet / J. Med. Chem. – 1987. - 30 (3). – P. 504–509.
3. D. T. W. Chu. Synthesis and structure-activity relationships of novel arylfluoroquinolone antibacterial agents. / D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, E. Pihuleac, C. W. Nordeen, R. E. Maleczka Jr., A. G. Pernet / J. Med. Chem. – 1985. - 28 (11). – P. 1558–1564.
4. C. S. Cooper. The synthesis and antibacterial activities of quinolones containing five- and six-membered heterocyclic substituents at the 7-position. / C. S. Cooper, P. L. Klock, D. T. W. Chu, P. B. Fernandes / J. Med. Chem. – 1990. - 33 (4).- P. 1246–1252.
5. L. A. Mitscher. Chiral DNA gyrase inhibitors. 1. Synthesis and antimicrobial activity of the enantiomers of 6-fluoro-7-(1-piperazinyl)-1-(2-trans-phenylcyclopropyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid / L. A. Mitscher, P. N. Sharma, D. T. W. Chu, L. L. Shen, A. G. Pernet / J. Med. Chem. - 1986. - 29 (10). – P. 2044–2047.
6. C. S. Cooper. Preparation and in vitro and in vivo evaluation of quinolones with selective activity against Gram-positive organisms / C. S. Cooper, P. L. Klock, D. T. W. Chu, D. J. Hardy, R. N. Swanson, J. J. Plattner / J. Med. Chem.. – 1992. - 35 (8). – P. 1392–1398.
7. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 179. Synthesis, Structure, and Anti-inflammatory Activity of 4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-ylacetic Acid and its Derivatives / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A.

- Davidenko, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - 46 (8). – P. 947–956.
8. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolinones. Part 15. Synthesis of N-Pyrid-2-yl 1-R-2oxo- 4-hydroxyquinolinecarboxamides as New Possible Non-Steroidal Antiinflammatory Agents. — Thermolysis of equimolar amounts of the corresponding esters (I) with 2-aminopyridine gives the title amides (III) (11 examples) in high yield / Ukrainets, I. V., Taran, S. G.; Evtifeeva, O. A.; Turov, A. V. / Khim. Geterotsikl. Soedin.. - 1993. - 8. – P. 1101-1104;
9. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 46. Esters of 1H-2-Oxo-4-hydroxy-3quinolineacetic Acid. — Different methods for the preparation of the title compounds such as (III) depending on the nature of used alcohol and testing of their anti-inflammatory activity are described / Ukrainets, I. V. Kamenetskaya, O. L. Taran, S. G. Petukhova, I. Yu. Voronina, L. N. / Chem. Heterocycl. Compd. - 2001. – 37(1). – P. 100-102.
10. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 40. Synthesis and biological properties of anilides of 1H-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acid / I. V. Ukrainets, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, E. A. Taran, N. A. Jaradat, I. Yu. Petukhova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2000. - 36 (2). – P. 166–169.
11. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 171\*. Synthesis, isomerism, and antitubercular activity of 1-r-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro- quinoline-3-carboxylic acid alkylidenehydrazides / I. V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, A. V. Turov, O. S. Golovchenko / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 11. – P. 1335–1342.
12. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 168\*. Synthesis, chemical and antitubercular properties of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline- 3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamides / I.V. Ukrainets, L. A. Grinevich, A. A. Tkach, O. V. Bevz, S. V. Slobodzian / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 9. – P. 1324–1337.

13. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 148\*. Synthesis and anti-tubercular activity of 1-hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro-3h,5h-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid n-r-amides / I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, L. A. Grinevich / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44, No. 8. – P. 956-966.
14. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 166\*. Synthesis, isomerism, and antitubercular activity of 3-arylamino-methylene-quinoline-2,4-(1h,3h)-diones / I.V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 7 – P. 802-808.
15. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 165\*. 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carbaldehydes and their thiosemicarbazones. synthesis, structure, and biological properties / I.V. Ukrainets, Liu Yangyang, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 6 .- P. 705-714.
16. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 152\*. 3-Acetyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline and its biologically active derivatives / I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, Liu Yang Yang / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 2. – P. 169-175.
17. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 191.\* Synthesis, tautomerism and biological activity of benzimidazol-2-ylamides of 1-r-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids / I. V. Ukrainets, L. A. Grinevich, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova, V. N. Kravchenko, G. Sim / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 46, No. 11. – P. 1364–1370.
18. I. V. Ukrainets. 2-Car-bethoxymethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one 6. Synthesis of some new 3-acylamino-4-oxaquinazolin-2-yl-acetic acid benzylamides as possible anticonvulsants / I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, S. G. Taran, P. A. Bezuglyi, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1994. - 30 (2). – P. 208–212.



19. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 201\*. Synthesis, structure, and diuretic activity of hydroxy- and alkoxy- anilides of 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acid / I.V. Ukrainets, N. Yu. Golik, A. L. Shemchuk, V. N. Kravchenko / Chemistry of Heterocyclic Compounds, -2011. - Vol. 47, No. 9. – P. 1122-1127.
20. Taran, S. G. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 47. Synthesis and Diuretic Activity of (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-dioxide-3-yl)methylamides of 1R4-Hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic Acids. — A series of title amides (VI) (9 examples) is prepared and their effects on kidney urinary output are studied. It is found that the introduction of a methylaminocarbonyl bridge between the quinoline and benzothiadiazine rings in compounds (VI) leads to a decrease in the diuretic activity. / Taran, S. G. Ukrainets, I. V. Likhanova, N. V. Gorokhova, O. V. Bezugly, P. A. / Chem. Heterocycl. Compd. – 2001. – 37. – P. 237-240;
21. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 144\*. Alkyl-, arylalkyl-, and arylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acid and their diuretic properties / I.V. Ukrainets, I. A. Tugaibei, N. L. Bereznyakova, V. N. Kravchenko, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44, No. 5. – P. 565-575.
22. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 150\*. Efficient synthesis, structure, and biological activities of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkyl amides / I.V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, V. A. Parshikov, and O. V. Gorokhova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44, No. 12. – P. 1493-1499.
23. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 194\*. 1-Hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro-3H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid alkylamides. Synthesis, structure, and biological properties / I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, K. V. Andreeva, O. V. Gorokhova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 46, No. 12. – P. 1459-1466.

24. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 197\*. The search for novel diuretics amongst halo-substituted 6-hydroxy- 2-methyl-4-oxo-1,2-dihydro-4h-pyrrolo-[3,2,1ij]quinoline-5-carboxylic acid anilides / I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, A. L. Shemchuk, O. I. Naboka, Yu. V. Voronina, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 47, No. 7. – P. 826-832.
25. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 233\*. Synthesis and diuretic activity of 9-bromo-7-hydroxy-5-oxo- 2,3-dihydro-1h,5h-pyrido[3,2,1-ij]quinoline- 6-carboxylic acid anilides / I.V. Ukrainets, N. Yu. Golik, I. N. Chernenok / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. - Vol. 49, No. 9. - P. 1323-1330.
26. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 139\*. Synthesis, structure, and antiviral activity of n-r-amides of 2-hydroxy- 4-oxo-4h-pyrido[1,2-a]pyrimidine- 3-carboxylic acids / I.V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, I. A. Turaibei / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44, No.1. – P. 50-63.
27. I. V. Ukrainets. Synthesis and antihypoxic activity of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid n-r-amide hydrochlorides / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko / Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. - Vol. 48, No. 9. – P. 595-599.
28. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 32. Synthesis and Antithyroid Activity of Thio Analogues of 1H-2-Oxo-3-(benzimidazolyl-2)4-hydroxyquinoline. — A variety of thio analogues of the title hydroxyquinolone (I) is synthesized and evaluated for their antithyroid activity. Only the dithioanalogue (III) shows promising antithyroidal activity / Ukrainets, I. V. Taran, S. G. Gorokhova, O. V. Marusenko, N. A. Turov, A. V. / Khim. Geterotsikl. Soedin. – 1997. - 5.- P. 692-696.
29. Ukrainets, I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. Part 22. Synthesis and Biological Properties of 1-Alkyl(aryl)-2-oxo-3-carboethoxy-4-hydroxy-quinolines and Their Derivatives. — Starting from the ethyl anthranilates (I) and ethyl malonyl chloride (II) the potassium salts (III) of the title compounds (IV) are prepared. Hydrolysis of

(IV) yields the acids (V). Some of the compounds show slight to moderate analgetic, anticoagulating or antiinflammatory effects / Ukrainets, I. V. Gorokhova, O. V. Taran, S. G. Bezuglyi, P. A. Turov, A. V. Marusenko, N. A. Evtifeeva, O.A. / Khim. Geterotsykl. Soedin. – 1994. – 7. – P. 958-966.

30. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 195\*. Synthesis of novel, potential analgesics based on 4-(hetarylmethyl)amino-2-oxo-1,2-dihydro- quinoline-3-carboxylic acids / I.V. Ukrainets, E. V. Mospanova, L. V. Savchenkova, S. I. Yankovich / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 47, No. 1. – P. 67-73.

31. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 176\*. 4-R-2-oxo- 1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids. synthesis, physicochemical and biological properties / I. V. Ukrainets, A. A. Davidenko, E. V. Mospanova, L. V. Sidorenko, E. N. Svechnikova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46, No. 5. – P. 559-568.

32. I.V. Ukrainets. Using bioisosteric replacements to enhance the analgesic properties of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides / I.V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko / Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2016. - Vol. 50, No. 6. – P. 365-368.

33. I.V. Ukrainets. Synthesis and biological properties of Enantiomers of 1-Allyl-4-Hydroxy-6,7-Dimethoxy-2-Oxo-1,2Dihydroquinoline-3-Carboxylic Acid (1-Ethylpyrrolidin-2-Ylmethyl)-Amide Hydrochloride / I.V. Ukrainets, O.V. Gorokhova, N. Amin Jaradat, L.V. Sidorenko / International Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2012. - Vol. 1 (1). - P. 8-11.

34. I. V. Ukrainets. 4-Hydro -2-quinolones. 192.\* Relationship of xy structure and analgesic activity of 4-amino- 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids and their derivatives / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, S. V. Shishkina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. - Vol. 46, No. 11. – P. 1371-1379.

35. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 202\*. Synthesis, chemical and biological properties of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides / I.V. Ukrainets, O.V. Bevz, E.V. Mospanova, L.V. Savchenkova, S. I. Yankovich / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. - Vol. 48, No. 2. – P. 320-326.
36. I.V. Ukrainets. Transformation of 3-(3-Arylalkylcarbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanenitriles into Amides and Acids / I.V. Ukrainets, O.V. Gorokhova, K. V. Andreeva / Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. - Vol. 49, No. 6. - P. 867–871.
37. I. V. Ukrainets,. 4-Hydroxy-2-quinolones. 221.\* Synthesis, structure, and biological activity of 3-(3-(alkylcarbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanoic acids / I. V. Ukrainets, K. V. Andreeva, O. V. Gorokhova, V. N. Kravchenko / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. - Vol. 48, No. 12. – P. 1809-1816.
38. I.V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 178\*. Irreversible chemical modification of chinoxicaine at the position 4 of the quinolone ring / I.V. Ukrainets, A. A. Tkach, V. V. Kravtsova, V. I. Mamchur, E. Yu. Kovalenko / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46, No. 7. – P. 850-855.
39. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 174.\* Hydrochlorides of [(alkylamino)alkyl]amides of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid – a new class of opioid receptor antagonists / I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, A. A. Davidenko, A. K. Yarosh / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46, No. 4. – P. 445-451.
40. D. G. Kim. Synthesis and halocyclization of 2-alkenylthioquinolines. Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. - Vol. 44, No. 11. – P. 1355-1358.
41. D. G. Kim. Synthesis and Iodination of 2-(Alkenylsulfanyl)quinolines / D. G. Kim, E. A. Vershinina, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess / Russian journal of Organic Chemistry. - 2015. - Vol. 51, N. 9. - P. 1313-1317.

42. E. V. Bartashevich. Complex structure tri- and polyiodides of iodocyclization products of 2-allylthioquinoline / E. V. Bartashevich, I. D. Yushina, E. A. Vershinina, P. A. Slepukhin, D. G. Kim / Journal of Structural Chemistry. - 2014. - Vol. 55, No. 1.- P. 112-119,.
43. E. V. Bartashevich. Energy properties and structure of 2- and 8-allylthioquinoline complexes with iodine / E. V. Bartashevich, E. A. Shmanina, I. D. Yushina, D. G. Kim, V. G. Tsirelson / Journal of Structural Chemistry. - 2014.- Vol. 55, No. 1.- P. 154-160,.
44. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (review) / D. G. Kim and E. A. Vershinina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. -Vol. 50, No. 7. - P. 911-931.
45. E. A. Vershinina. Tandem reactions in the iodination of 2-(2-bromoallyl)thioquinoline / E. A. Vershinina, D. G. Kim, P. A. Slepukhin / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. - Vol. 46, No. 11. - P. 1415-1417.
46. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives / D. G. Kim, E. A. Vershinina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2014. - Vol. 50, No. 7. – P. 911-93.3
47. D. G. Kim. Reaction of 2-allyloxy(thio)-4-methylquinolines with halogens / D. G. Kim, A. V. Sashin, V. A. Kozlovskaya, I. N. Andreeva / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1996. - Vol. 32, No. 9. – P. 1075-1077.
48. D. G. Kim,. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives. / Dmitry G. Kim, Evgeniya A. Vershinina, Irina G. Ovchinnikova, Pavel A. Slepukhin, Marina A. Ezhikova, Mikhail I. Kodess / Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2018. - 54(10). – P. 977–980.
49. D. G. Kim. Synthesis of the thiazolo[3,2-a]quinolinium system / D. G. Kim, E. A. Vershinina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46, No. 6. – P. 773-774

50. KIM, D. G. Reaction of N-Vinyl Substituted 2-Hydroxypyridine and 2-Hydroxyquinoline with Halogens / Kim, D. G.; Brisyuk, N. P. / *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* 1991. - 34 (11). - P. 104-106.
51. D. G. Kim. Halocyclization of 1-Allyl-6(7)-methylquinolin-2(1H)-ones / D. G. Kim, E. A. Vershinina, V. V. Sharutin / *Russian Journal of Organic Chemistry.* - 2018. - Vol. 54, No. 4. - P. 601–605.
52. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolinones 128.\* Bromination of n-allyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines and pyridines unsubstituted in position 3. / I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, A. V. Turov, S. V. Slobodzian / *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2007. - Vol. 43, No. 9. – P. 1159-1166.
53. Dmitry G. Kim. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives / Dmitry G. Kim, Evgeniya A. Vershinina, Irina G. Ovchinnikova, Pavel A. Slepukhin, Marina A. Ezhikova, Mikhail I. Kodess / *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2018. - 54(10). – P. 977–980.
54. D. G. Kim. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems / *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2014. - Vol. 50, No. 7. - P. 911-931.
55. E. A. Vershinina. Synthesis of oxazolo[3,2-a]quinolinium triiodide from 4-methyl-1-(3-methylbut-2-enyl)quinolin-2(1h)-one. / E. A. Vershinina, D. G. Kim, P. A. Slepukhin / *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2012. - Vol. 47, No. 12. – P. 1596-1597.
56. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones 129\*. Synthesis and structure of 2-bromomethyl-4-carboxy-5-methyl-1,2-dihydrooxazolo-[3,2-a]quinolinium bromide. / I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, V. A. Parshikov, and A. V. Turov / *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2007. - Vol. 43, No. 10. – P. 1269-1274.
57. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 124\*. Synthesis and structure of ethyl 2-bromomethyl-5-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-

carboxylate. / I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, S. V. Shishkina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43, No. 8. - P. 1001-1007.

58. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 118\*. Synthesis, structure, and chemical properties of 2-bromomethyl-5-oxo-1,2-dihydro-5h-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylic acid and its ethyl ester. / I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, O. V. Gorokhova, S. V. Shishkina, and A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. - Vol. 43, No. 5. - P. 617-628.

59. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 169\*. Synthesis and bromination of 1-allyl-3-(arylamino- methylene)quinoline-2,4-(1h,3h)-diones. / I. V. Ukrainets, Liu Yangyang, N. L. Bereznyakova, and A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. - Vol. 45, No. 10. - P. 1235-1240.

60. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 180\*. Synthesis, chemical reactions, and analgesic activity of 1-allyl-4-hydroxy- 6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides. / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, S. V. Shishkina / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. - Vol. 46, No. 9. - P. 1084-1095.

61. I. V. Ukrainets. 4-Hydroxy-2-quinolones. 204.\* Synthesis, bromination, and analgetic properties of 1-allyl-4-hydroxy- 6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid arylalkylamides. / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. A. Jaradat, O. V. Bevz, A. V. Turov / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. - Vol. 48, No. 9. – P. 1347-1356.

62. D. G.; Khim. Halocyclization of 8-Allylthioquinoline. Khim. Geterotsikl. Soedin. -1997. – 8. – P. 1133-1135.

63. P. A. Slepukhin. A single crystal x-ray study of the products of halogen mercury cyclization of 8-allylthioquinoline. / P. A. Slepukhin, V. I. Batalov, D. G. Kim, V.

- N. Charushin / Journal of Structural Chemistry. – 2012. - Vol. 53, No. 1. - P. 145-150.
64. V. I. Batalov. Heterocyclization of 8-(2-methyl-prop-2-enylsulfanyl)quinoline using electrophilic reagents. / V. I. Batalov, D. G. Kim, P. A. Slepukhin / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. - Vol. 49, No. 7. – P. 1092-1096.
65. D. G. Kim. Synthesis and properties of the s-, o-, and n-allyl derivatives of aromatic azines (review). / D. G. Kim, L. V. Gavrilova / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. - Vol. 33, No. 12. - P. 1382-1392.
67. D. V. Vorob'ev. Synthesis and heterocyclization of allyl derivatives of 8-aminoquinoline. / D. V. Vorob'ev, Yu. V. Tikhonova, D. G. Kim, A. V. Belik / Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. - Vol 33, No. 6. - P. 680-683.
68. Фролова Т.В. Гетероциклизация 2-металлилтио-6-метил-5-этил-4(3H)-пиримидинона под действием кислот / Т.В. Фролова, П.А. Слепухин, Д.Г. Ким Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 2. – С. 310–312.
69. Фролова, Т.В. Синтез и свойства 2-(2-бромаллил)тио-4(3H)-пиримидинонов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Международный Симпозиум “Advanced Science in Organic Chemistry”, Тез. Докл. – Крым. – 2010. – 314 с.
70. Фролова Т. В. Heterocyclization of 5-ethyl-2-methylthio-6-methyl-4(3H)-pyrimidinone Using Acids / Т. В. Фролова, П. А. Слепухина, Д. Г. Ким // Химия Гетероциклических Соединений. – 2011. – № 2. – С. 310.
71. Krzysztof D. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro- 7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones / D. Krzysztof, E.B. Pedersen // Journal of Medicinal Chemistry.– 1998. – Vol. 41. – No. 2. – P. 191–198.
72. Slivchuk S.V. A convenient synthetic approach to derivatives of 5-phenylsulfonyl-2-thiouracil and its condensed analogs / S.V. Slivchuk, V.S. Brovarets, B.S. Drach // Russian Journal of General Chemistry. – 2008. – Vol. 78. – No 6. – P. 1210–1214.



73. Vaskevich A. I. Reaction of substituted 2-allylthiopyrimidin-4(3H)-ones with sulfenyl chlorides / A. I. Vaskevich, Yu. I. Gevaza, R. I. Vaskevich, V. I. Staninets // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – Vol. 40. – No. 8. – P. 1087–1090.
74. Фролова Т.В. Гетероциклизация 5-этил-2-металлилтио-6-метил-4(3H)-пиримидинонов с использованием кислот / Т.В. Фролова, П.А. Степухин, Д.Г. Ким // *Химия гетероциклических соединений*. – 2011. – № 524. – 510 с.
75. Фролова Т.В. Синтез и исследование S-аллильных производных 2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким, П.А. Слепухин // *Журнал органической химии*. – 2010. – Вып. 2. – С. 23–25.
76. Frolova T.V. Iodocyclization of 2-[allyl (methallyl) sulfanyl]-6-(trifluoromethyl) pyrimidin-4 (3H)-ones / T.V. Frolova, D.G. Kim, P.A. Slepukhin // *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. – 2016. – Vol. 52. – No. 9. – P. 1356–1358.
77. Slivka N. Yu. Halocyclization of Substituted 2-(alkenylthio)pyrimidin-6-ones / N. Yu. Slivka, Yu. I. Gevaza, V. I. Staninets // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – Vol. 40. – No. 5. – P. 660-666.
78. Kim D. G. Synthesis and Properties of the S-, O-, and N-allyl Derivatives of Aromatic Azines (Review) / D. G. Kim and L. V. Gavrilova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1997. – Vol. 33. – No. 12. – P. 1382-1392.
79. Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станінець В.І., Синтез похідних 5-діалкіламінометилтіазоло[3,2-*b*]піримідинів та піримідо[3,2-*b*]тіазинів / Н.Ю. Сливка, Ю.І Геваза, В.І Станінець // *Вісник УжНУ. Серія Хімія*. – 2009. – Вип. 22. – С. 191-195.
80. Сливка Н. Ю., Геваза Ю. И. Синтез N-(2-тиазолил)тиазоло[3,2-*b*]пиримидиния / Н. Ю. Сливка, Ю. И Геваза // *Науковий вісник Волинського національного університету імені Лесі Українки*. – 2009. – С. 73-79.

81. Кривов'яз А.О. Реакції похідних тіо-1,6-піримідинонів з електрофільними реагентами / А.О. Кривов'яз, О.О. Кривов'яз, Ю.І. Фаринюк, В.Г. Лендел // Вісник УжНУ. Серія Хімія. – 2008. – Вип. 19. – С. 11-15.
82. Фролова Т.В. Синтез и свойства 2-пропаргилтио-4(3Н)-пиримидинонов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Всероссийская молодежная конференция–школа посвященная 150–летию со дня рождения А. Е. Фаворского: «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической в XXI веке»: тезисы докладов. – 2010. – С. 113.
83. Бентя А. В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил(алкинил)тиопиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-онов / А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, В.И. Станинец // Украинский Химический Журнал. – 2008. – Т. 74. – № 12. – С. 94-98.
84. Onisko M. Yu. Synthesis and halogenation of allylthioethers of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine / M. Yu. Onisko, O. V. Svalyavin, V. G. Lendel // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – Vol. 43. – No. 4. – P. 496-498.
85. Свалявин О.В. Синтез тригалогенидных солей тиазолинийпиразоло[4,3-d]пиримидина и особенности их спектров ЯМР / О.В. Свалявин, Н.И. Свалявин, А. Г. Баля, М.Ю. Онисько, А.В. Туров, В. Г. Лендел // Доповіди Національної академії наук України. – 2014. – №1. – С. 136-141.
86. Vas'kevich A. I. Cyclofunctionalization of 6-Alkenylsulfanylpyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-ones with Arenesulfenyl Chlorides / A. I. Vas'kevich, A. V. Bentya, V. I. Staninets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 45. – No. 12. – P. 1847–1852.
87. Свалявин О.В. Электрофильная гетероциклизация алкенильных похідних піразоло[3,4-D] піримідину під дією тетраброміду селену / О.В. Свалявин, Е.Ф. Сенеш, Н.І. Головка, М.Ю. Онисько, І.М. Балог, В.Г. Лендел // Науковий

вісник Ужгородського університету (Серія Хімія). –2011. – Т. 25. – №1. – С. 63-67.

88. Bentya A. Electrophilic Heterocyclization of 6-Alken(yn)ylsulfanylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones / A. Bentya, R.Vas'kevich // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – V. 44. – N 9. – P. 1362–1368.

85. Свалявин Н.І. Галогенгетероциклізація похідних 6-пропаргілітіо-4-оксопіразоло[3,4-d]піримідин / Н.І. Свалявин, О.В. Свалявин, І.М. Балог, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія). – 2013. – Т. 29. – № 1. – С. 61-63.

86. Onysko M. Yu. Synthesis and Halogenation of Propargyl Pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine Thioether / M. Yu. Onysko, O. V. Svalyavin, A. V. Turov, V. G. Lendel // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44. – No. 7. – P. 872-875.

87. Васькевич Р.І. Взаємодія 2-алілітіо-5,6-заміщених тієно [2,3-d] піримідин-4(3H)-ону з тетрагалогенідами селену / Р.І. Васькевич, СМ. Хрипак, В.І. Станинець, Ю.Л. Зборовський // Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія). – 2000. – Вип. 5. – С. 86-90.

88. Хрипак С. М. Циклізація 2-аллілтиотиєно[2,3-d]піримидинов тетрагалогенідами селена и теллура / Хрипак С.М., Якубец В.И., Лендел В.Г., Васькевич Р.И. [и др.] // Украинский Химический Журнал. – 1998. – Т.64. – №1. – С. 128-132.

89. Русин І. Ф. Взаємодія металільних тіоетерів тієно[2,3-d]піримідину з тетрагалогенідами селену / І. Ф. Русин, М. В. Сливка, І. І. Моркляник, В. Й. Нодь, В. Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. –2009. – Вип. 22. – С. 177-182.

90. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселенійтригалогенідів з 2-(2-пропенілітіо)-, 2-(2-пропінілітіо) тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами / Дис.

канд.хім.наук: спец. 02.00.03 "Органічна хімія" // Кривов'яз А.О. – Київ, ІОХ НАН України, 2005. – С. 98-102.

91. Лендел В.Г. Реакції похідних 2-алілоксотієно[2,3-d]піримідин-4-онів з фенілселентрибромідом / Лендел В.Г., Кривов'яз А.О., Зборовський Ю.Л., Станінець В.І. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2001. – В. 6. – С. 171- 173.

92. Лендел В.Г. Гетероциклізація 2-аллілтиотиєно[2,3-d]піримідин-4-онов под действием фенілселентригалогенідів / В. Г. Лендел, А. А. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец // Украинский Химический Журнал. – 2002. – Т. 68. – № 3-4. – С. 111-114.

93. Лендел В. Г. Взаимодействие производных 2-пропаргилтиотиєно[2,3-d]піримідин-4-онов с фенілселентригалогенідами / В. Г. Лендел, А. А. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец // Украинский Химический Журнал. – 2002. – Т. 68. – № 9. – С. 43-46.

94. Лендел В.Г. Реакції фенілтригалогенідів селену з похідними 2-аліл (пропаргіл-)тіо-4-оксотієно[2,3-d]піримідину / В. Г. Лендел, А. О. Кривов'яз // Міжнародна конференція "Хімія азотовмісних гетероциклів". – Харків. – 2000. – С. 77.

95. Лендел В. Г. Взаємодія 2-алілтіо-4-оксотієно[2,3-d]піримідинів з фенілтригалогенідами селену / В. Г. Лендел, А. О. Кривов'яз, Ю. Л. Зборовський, В. І. Станінець // XIX Українська конференція з органічної хімії. – Львів. – 2001. – С. 483.

96. Lendel V. G. Reactions of phenylseleniumtrihalogenides with heterocyclic compounds that bear S-allyl- and S- propargyl fragments / V. G. Lendel, A. A. Kryvovjaz, Yu. L. Zborovskii, V. I. Staninets // The international symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V. Kirsanov. – Kyiv. – 2002. – P. 87.

97. Лендел В. Г. Фенілселентригалогеніди, як циклізуючі агенти в синтезі селеновмісних гетероциклів / В. Г. Лендел, А. О. Кривов'яз, Ю. Л. Зборовський, В. І. Станінець // Українська конференція "Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі". – Ніжин. – 2002. – С. 17.
98. Slivka M. Stereoselective synthesis of ( E )-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2- a ]thieno[3,2- e ] pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2- a ]thieno[3,2- e ]pyrimidinium halides starting from 3- N -substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3- d ] pyrimidin-4-ones / M. Slivka , A. Krivovjaz , M. Slivka, V. Lendel // Heterocyclic Communications. – 2013. – Vol. 19. – No. 3. – P. 189–193.
99. Vas'kevich A. I. Reactions of 2-(2-Propynylsulfanyl)- 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one with Arylsulfonyl Chlorides / A. I. Vas'kevich, R. I. Vas'kevich, V. I. Staninets, S. A. But, and A. N. Chernega // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43. – No. 10. – P. 1526–1531.
100. Лендел В. Г. Реакції тетрагалогенідів селену та телуру з похідними 3-S-пропаргіл-4-R-5-R<sup>□</sup>-триазолу-1,2,4 / В. Г. Лендел, М. Ю. Онисько, І. М. Балог // Науковий вісник УжДУ. – Хімія. –1999. – Вип. 4. – С. 98.
101. Онисько М. Ю. Взаимодействие 2-пропаргилтио-3-фенил-4оксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[b]тиено[2,3-d]пиримидина с тетрагалогенидами селена и теллура / М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел, В. И. Станинець // Украинский Химический Журнал. – 1999. – Т.65. – №4. – С. 116-118.
102. Лендел В. Г. Реакції тетрагалогенідів селену та телуру з похідними 2-пропаргілтіо-3-аліл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину / В. Г. Лендел, М. Ю. Онисько, А. О. Кривов'яз // Науковий вісник УжДУ. Серія. Хімія. – 1999. – Вип. 4. – С. 101-102.

103. Caracelli, I. Crystallographic and docking (Cathepsins B, K, L and S) studies on bioactive halotelluroxetanes / Caracelli, I.; Maganhi, S. H.; Cardoso, J. de O.; Cunha, R. L.O.R.; Vega-Tejjido, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. Z. / *Kristallogr.* – 2017. - 233. – P. 113-124.
104. Abondanza, T. S. *Bcl-2* expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04 / Abondanza, T. S.; Oliveira, C. R.; Barbosa, C. M. V.; Pereira, F. E. G.; Cunha, R. L. O. R.; Caires, A. C. F.; Comasseto, J. V.; Queiroz, M. L. S.; Valadares, M. C.; Bincoletto, C. / *Food Chem. Toxicol.* – 2008. – 46. – P. 2540–2545.
105. Albeck, A. Tellurium Compounds: Selective Inhibition of Cysteine Proteases and Model Reaction with Thiols / Albeck, A.; Weitman, H.; Sredni, B.; Albeck, M. / *Inorg. Chem.* – 1998.- 37. - P. 1704-1712.
106. Brodsky, M. The Synthetic Tellurium Compound, AS101, Is a Novel Inhibitor of IL-1 $\beta$  Converting Enzyme / Brodsky, M.; Yosef, S.; Galit, R.; Albeck, M.; Longo, D. L.; Albeck, A.; Sredni, B. / *J. Interferon Cytokine Res.* - 2007. - 27. - P. 453–462.
107. Cunha, R. L. O. R. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B / Cunha, R. L. O. R.; Urano, M. E.; Chagas, J. R.; Almeida, P. C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I. L. S.; Comasseto, J. V. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - 15. - P. 755–760.
108. Du, P. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells / Du, P.; Saidu, N. E. B.; Intemann, J.; Jacob, C.; Montenarh, M. / *Biochimica et Biophysica Acta.* - 2014. - 1840. - P. 1808–1816.
109. Caracelli, I. A tellurium-based cathepsin B inhibitor: Molecular structure, modelling, molecular docking and biological evaluation / Caracelli, I.; Vega-Tejjido, M.; Zukerman-Schpector, J.; Cezari, M. H. S.; Lopes, J. G. S.; Juliano, L.; Santos, P. S.; Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Tiekink, E. R.T. / *J. Mol. Struct.* – 2012. – 1013. – P. 11–18.

110. Seng, H.-L. Anti-cancer potential of selenium- and tellurium-containing species: opportunities abound / Seng, H.-L.; Tiekink, E. R. T. / *Appl. Organomet. Chem.* – 2012. – 26. – P. 655–662.
111. Silberman, A. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation / Silberman, A.; Kalechman, Y.; Hirsch, S.; Erlich, Z.; Sredni, B.; Albeck, A. / *ChemBioChem.* – 2016. – 17. – P. 918 – 927.
112. Cunha, R. L. O. R. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. / Cunha, R. L. O. R.; Gouvea, I. E.; Juliano, L. / *An. Acad. Bras. Ciênc.* – 2009. – 81. – P. 393-407.
113. Revanna, R. H. Synthesis, Characterization and in vitro Antioxidant Activity of New Chiral N-boc Organotellurium Compounds,  $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{-CH}_2\text{Te-C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$ , Containing Carbamate and Peptide Groups / Revanna, R. H.; Panchangam, R. K.; Bhanu, U.; Doddavenkatanna, S. / *J. Braz. Chem. Soc.* - 2016. - 27. - P. 1157-1164.
114. Andersson, C.-M. Diaryl Tellurides as Inhibitors of Lipid Peroxidation in Biological and Chemical Systems / Andersson, C.-M.; Brattsand, R.; Hallberg, A. / *Free Radical Res.* - 1994. - 20. - P. 401-410.
115. Kumar, S. Antioxidant Profile of Ethoxyquin and Some of Its S, Se, and Te Analogues / Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G., Pedulli, G. F. / *J. Org. Chem.* – 2007. - 72. - P. 6046-6055.
116. Ren, X. A Novel Cyclodextrin-Derived Tellurium Compound with Glutathione Peroxidase Activity / Ren, X.; Xue, Y.; Liu, J.; Zhang, K.; Zheng, J.; Luo, G.; Guo, C.; Mu, Y.; Shen / *J. ChemBioChem.* – 2002. – 3. – P. 356-363.
117. Wieslander, E. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems / Wieslander, E.; Engman, L.; Suensjii, E.; Erlansson, M.; Johansson, U.; Linden, M.; Andersson, C.-M.; Brattsand, R. / *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – 55. – P. 573-584.

118. Maluf, S. E.; Melo, P. M.S.; Varotti, F. P.; Gazarini, M. L.; Cunha, R. L.O.R.; Carmona, A. K. *Parasitology International*. 2016, 65, 20-22.
119. Grecco, S. dos S. In vitro antileishmanial and antitrypanosomal activities of flavanones from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae) / Grecco, S. dos S.; Reimão, J. Q.; Tempone, A. G.; Sartorelli, P.; Cunha, R. L.O.R.; Romoff, P.; Ferreira, M. J. P.; Fávero, O. A.; Lago, J. H. G. / *Experimental Parasitology*. – 2012. – 130. – P. 141–145.
120. Pimentel, I. A. S.; Paladi, C. de S.; Katz, S.; Ju´dice, W. A. de S.; Cunha, R. L. O. R.; Barbie´ri, C. L.; *PLOS ONE*. 2012, 7, 1-7.
121. Persike, D. S. Protective effect of the organotelluroxetane RF-07 in pilocarpine-induced status epilepticus / Persike, D. S.; Cunha, R. L. O. R.; Juliano, L.; Silva, I. R.; Rosim, F. E.; Vignoli, T.; Dona, F.; Cavalheiro, E. A.; Fernandes M. J. da S. / *Neurobiology of Disease*. – 2008. - 31. - P. 120–126.
122. Friedman, M. Topical treatment for human papillomavirus-associated genital warts in humans with the novel tellurium immunomodulator AS101: assessment of its safety and efficacy / Friedman, M.; Bayer, I.; Letko, I.; Duvdevani, R.; Zavarov-Levy, O.; Ron, B.; Albeck, M.; Sredni, B. / *British Journal of Dermatology*. - 2009. - 160. - P. 403–408.
123. Halpert, G. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases. / Halpert, G.; Sredni, B. / *Autoimmunity Reviews*. – 2014. – 13. – P. 1230–1235.
124. Sredni, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents / *Seminars in Cancer Biology*. – 2012. – 22. – P. 60–69.
- 125.** Sredni, B. Hair growth induction by the Tellurium immunomodulator AS101: association with delayed terminal differentiation of follicular keratinocytes and ras-dependent up-regulation of KGF expression / Sredni, B.; Gal, R.; Cohen, I. J.;



- Dazard, J.-E.; Givol, D.; Gafter, U.; Motro, B.; Eliyahu, S.; Albeck, M.; Lander, H. M.; Kalechman, Y. / *The FASEB Journal*. – 2004. – 18. – P. 400-402.
126. Sredni, B. Multifunctional tellurium molecule protects and restores dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. / Sredni, B.; Geffen-Aricha, R.; Duan, W.; Albeck, M.; Shalit, F.; Lander, H. M.; Kinor, N.; Sagi, O.; Albeck, A.; Yosef, S.; Brodsky, M.; Sredni-Kenigsbuch, D.; Sonino, T.; Longo, D. L.; Mattson, M. P.; Yadid, G. / *The FASEB Journal*. – 2007. – 21.- P. 1870-1883.
127. Halperin-Sheinfeld, M. The Tellurium compound, AS101, increases SIRT1 level and activity and prevents type 2 diabetes. / Halperin-Sheinfeld, M.; Gertler, A.; Okun, E.; Sredni, B.; Cohen, H. Y. / *AGING*. – 2012. - 4. – P. 436-447.
128. Orian, L. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled. / Orian, L. Toppo, S. / *Free Radical Biol. Med.* – 2014. - 66. – P. 65-74.
129. Goodrum, J. F. Role of Organotellurium Species in Tellurium Neuropathy / *Neurochem. Res.* – 1998. – 23. – P. 1313-1319.
130. Avila, D. S. A Possible Neuroprotective Action of a Vinylic Telluride against Mn-Induced Neurotoxicity / Avila, D. S.; Colle, D.; Gubert, P.; Palma, A. S.; Puntel, G.; Manarin, F.; Noremborg, S.; Nascimento, P. C.; Aschner, M.; Rocha, J. B. T.; Soares, F. A. A. / *Toxicol. Sci.* – 2010. - 115. - P. 194–201.
131. A.A.Ivashchenko, A.V.Ivashchenko, S.Y.Tkachenko. Annelated azaheterocyclic amides containing a pyrimidine fragment and method for the production and use thereof. WO/2009/010925
132. Г.П. Кузнецов, Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекции препаратом «Селена» / Г.П. Кузнецов, П.Л. Лебедев // *Эксперим. и клинич. фармакология*. - 2005. - Т.58, №5. – С. 26-28.

133. В.А.Тутельян, В.А.Княжев, Н.А.Голубкина, Н.Е.Кушлинский, С.А.Хотимченко, Я.А.Соколов. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе.-М.: Издательство РАМН.-2002.-224 ст.
134. Danel, K. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones / Danel, K.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. / J. Med. Chem. – 1998. – 41. - P. 191.
135. Młochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaczek P., Wojtowicz H. Developments in the chemistry of selenaheterocyclic compounds of practical importance in synthesis and medicinal biology // ARKIVOC. – 2007. – V. 6. – P. 14-46.
136. Русецкая Н.Ю., Димидов Д.П., Саратовцев А.В., Горошинская И.А., Бородулин В.Б. Анти-бактериальное действие фторсодержащего селеноорганического препарата на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* // Биологические науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – С. 1432-1435.
137. Abdel-Hafez Sh.H. Synthesis of Novel Selenium Containing Sulfa Drugs and Their Antibacterial Activities // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2010. – V. 36, № 3. – P. 370-376.
138. Pesarico A.P., Sartori G., dos Santos C.F.A., Neto J.S.S., Bortolotto V., Santos R.C.V., Nogueira C.W., Prigol M. 2,2-Dithienyl diselenide pro-oxidant activity accounts for antibacterial and antifungal activities // Microbiological Research. – 2013. – V. 168. – P. 563-568.
139. Libero F.M., Xavier M.C.D., Victoria F.N., Nascente P.S., Savegnago L., Perin G., Alves D. Synthesis of novel selenium and tellurium-containing tetrazoles: a class of chalcogen compounds with antifungal activity // Tetrahedron Letters. – 2012. – V. 53. – P. 3091-3094.

140. Guziec Jr.F.S., Guziec L.J. Six-membered Rings with Two or More Heteroatoms with at least One Selenium or Tellurium // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – P. 791-834.
141. L. V. Klyba. Mass spectra of 3,6dihalo4,4dimethyl1,4selenasilafulvenes and 2,4dihalo2dihalomethyl3,3dimethyl1selenasilacyclopent4enes. / L. V. Klyba, S. V. Amosova, O. V. Belozerova, V. A. Potapov, E. R. Zhanchipova, O. G. Yarosh, M. G. Voronkov / *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2011. - Vol. 54, No. 3. - P. 650—653.
142. Svetlana V. Amosova. Mechanism of the cyclization of dimethyl diethynyl silane with selenium tetrabromide: Computational and structural studies, and monitoring. / Svetlana V. Amosova, Vladimir A. Shagun, Alexander V. Martynov, Natalia A. Makhaeva, Lyudmila I. Larina, Konstantin A. Lysenko, Mikhail G. Voronkov / *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2007. – 692. – P. 3307–3315
143. S. V. Amosova. Electrophilic Addition of Selenium and Tellurium Halides to Methyl-diethynylsilane. / S. V. Amosova, M. V. Penzik, A. V. Martynov, L. V. Zhilitskaya, M. G. Voronkov / *Russian Journal of General Chemistry*. – 2009. - Vol. 79, No. 2. - P. 221–227.
144. V. A. Potapov. Reaction of selenium tetrabromide with dimethyl-diethynylsilane. / V. A. Potapov, S. V. Amosova, O. V. Belozerova, A. I. Albanov, O. G. Yarosh, M. G. Voronkov / *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2003. -Vol. 39, No. 4. – P. 551-552.
145. Svetlana V. Amosova. Unsaturated five-membered selenium–germanium containing heterocycles based on the reactions of selenium di- and tetrahalides with diorganyl diethynyl germanes. / Svetlana V. Amosova, Maxim V. Penzik, Alexander V. Martynov, Nataliya A. Makhaeva, Nina O. Yarosh, Mikhail G. Voronkov / *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – 693. – P. 3346–3350.
146. Svetlana V. Amosova. 4,4-Diorganyl-1,1,3,6-tetrachloro-1,4-tellura(IV)silafulvenes – New class of tellurium–silicon containing heterocycles. / Svetlana V. Amosova \*, Alexander V. Martynov, Maxim V. Penzik, Natalia A.

- Makhaeva, Vladimir A. Potapov, Alexander I. Albanov, Larisa V. Zhilitskaya, Mikhail G. Voronkov / *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – 693. – P. 3650–3654.
147. S. V. Amosova. Reaction of Divinyl Sulfide with Selenium Tetrachloride. / S. V. Amosova, M. V. Penzik, A. I. Albanov, V. A. Potapov / *Russian Journal of General Chemistry*. – 2010. - Vol. 80, No. 7. - P. 1387–1388.
148. M. V. Musalova. Synthesis of Fused Compounds on the Basis of Chalcogen Chlorides and 2-Allylphenols. / M. V. Musalova, R. S. Ishigeeva, S. I. Udalovaa, M. V. Musalovaa, E. O. Kurkutova, A. G. Khabibulinaa, A. I. Albanova, V. A. Potapova, S. V. Amosova / *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2018. - Vol. 54, No. 7. - P. 1035–1040.
149. Фізер М.М. Взаємодія тетрагалогенідів телуру. й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом. / Фізер М.М., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. / *Вісник УжНУ. Серія Хімія*. 2008. - Випуск 19. - С.20-26.
150. Русин І.Ф. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами. / Русин І.Ф., Сливка М.В., Балог І.М., Маньо Н.П., Лендел В.Г. / *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія)*. – 2013. - № 13-14. – С. 146-148.
151. Фізер М.М. Синтез і біологічна активність нових се-, те-вмісних похідних тіазолотриазолу. / Фізер М.М., Балаж К., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г. / *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія)*. – 2013. - № 1 (29). – С. 50-54.
152. І.О. Філак. Синтез та алкілювання 3-формілхінолін-2-селенона / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. – 2011. – №1 (25). – С. 68-71.
153. І.О. Філак. Йодогетероциклізація 2-алілселенохінолін-3-карбальдегіда / С.Т. Санісло, І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. – 2012. – №2 (28). – С. 76-77.
154. І.О. Філак. Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / *Науковий*

вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – №2 (32). – С. 53-54.

155. I. Filak. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde./ M. Onysko, I. Filak, V. Lendel / Heterocyclic Communications. – 2016. – 22(5). – P. 295–299.

156. I. Filak. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes./ M. Onysko, I. Filak, V. Lendel / Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312.

157. І.О. Філак. Гетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, О.В. Туров, В.Г. Лендел / XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. 20-25 вересня 2010 р. – Ужгород. – С. 265.

158. І.О. Філак. Синтез и галогенгетероциклізація 2-алкенилселенохінолін-3-карбальдегіда / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 52.

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

160. І.О. Філак. Халькогенгалогенування 2-алкенилтїохінолін-3-карбальдегіду / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – №2 (26). – С.74-77.

161. I.O. Filak. Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-en-1-ylthio(seleno))quinolone carbaldehyde / I.O. Filak, M.Yu. Onysko, I.M. Balog, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015 : VII International Conference, 9-13 November 2015 abstract – Kharkiv. – P-29.

162. І.О. Філак. Гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тїо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / І.О. Філак, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендел. / XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-

27 травня 2015р. – Львів. – С. 26.

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

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

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

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

167. Філак І.О. 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./ № u 2016 12593. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 2017.

168. 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./ № u 2016 12596. Заявл. 09.12.2016. Опубл. 25.10.2017. Бюл. № 20. 2017.

169. O.Meth-Cohn. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 9. Synthetic application of the 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes /

O.Meth-Cohn, B.Narine, B.Tarnowski, R.Hayes, A.Keyzad, S.Rhouati, A. Robinson / J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1981. – P. 2509-2517.

170. Raghavendra, M. A facile one-pot microwave-induced synthesis of some novel selenolo[2,3-b]quinoline derivatives under solvent-free conditions. / Raghavendra, M.; Bhojya Naik, H. S.; Bailure, S.; Sherigara, B. S. / Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2008. – 183. – P. 1501–1509.

171. Prabhuswamy B.Synthesis of 3a,4-Dihydro-8-substituted-3H-isoxazolo [c-4,3]thiapyrano[5,6-3,2]quinolines / Prabhuswamy B., Ambekar Sarwottam Y. Synth. Commun., - 1999. – 29(20). – P. 3477-3485.

# Додаток А

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **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. – №1 (25). – С. 68-71.
2. **Філак І.О.** Халькогенгалогенування 2-алкенілтіохінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2011. – №2 (26). – С.74-77.
3. 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. – №2 (28). – С. 76-77.
4. **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. – №2 (32). – С. 53-54.
5. **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. – №1 (33). – С. 56-57.
6. 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.
7. Onysko M. Halogenoheterocyclization of terminallysubstituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes / Onysko M., **Filak I.**, Lendel V. / Heterocyclic Communications. – 2017. – 23(4). – P. 309–312.
8. **Філак І.О.** 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.

9. **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.

10. **Філак І.О.** Гетероциклізація 2-алілтїохінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Туров О.В., Лендел В.Г. / XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. 20-25 вересня 2010 р. – Ужгород. – С. 265. (стендова доповідь)

11. **Філак І.О.** Синтез и галогенгетероциклізація 2-алкенилселенохінолін-3-карбальдегіда / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург – С. 52. (стендова доповідь)

12. **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, 16-20 вересня 2013 р. – Чернівці – С-190. (стендова доповідь)

13. **Філак І.О.** Гетероциклізація 2-алкенил(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015». Збірник наукових праць. 24-27 травня 2015 р. – Львів. – С. 26. (усна доповідь)

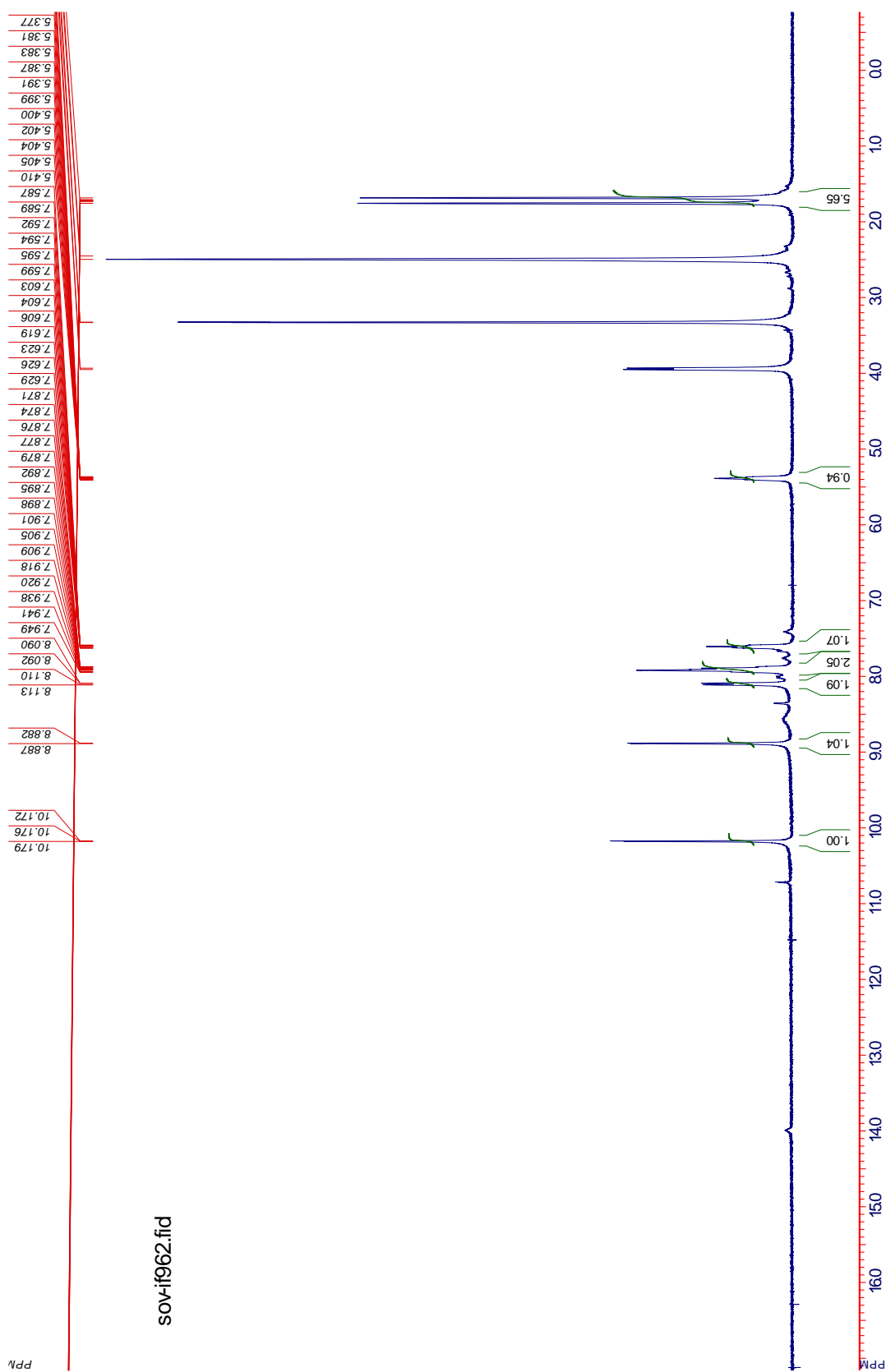
14. **Filak I.O.** Heterocyclization of 2-(3-methylbut-2-en-1-ylthio(seleno))quinolone carbaldehyde / **Filak I.O.**, Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G. / «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015: VII International Conference, 9-13 November 2015. – Kharkiv. – P-29. (стендова доповідь)

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

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

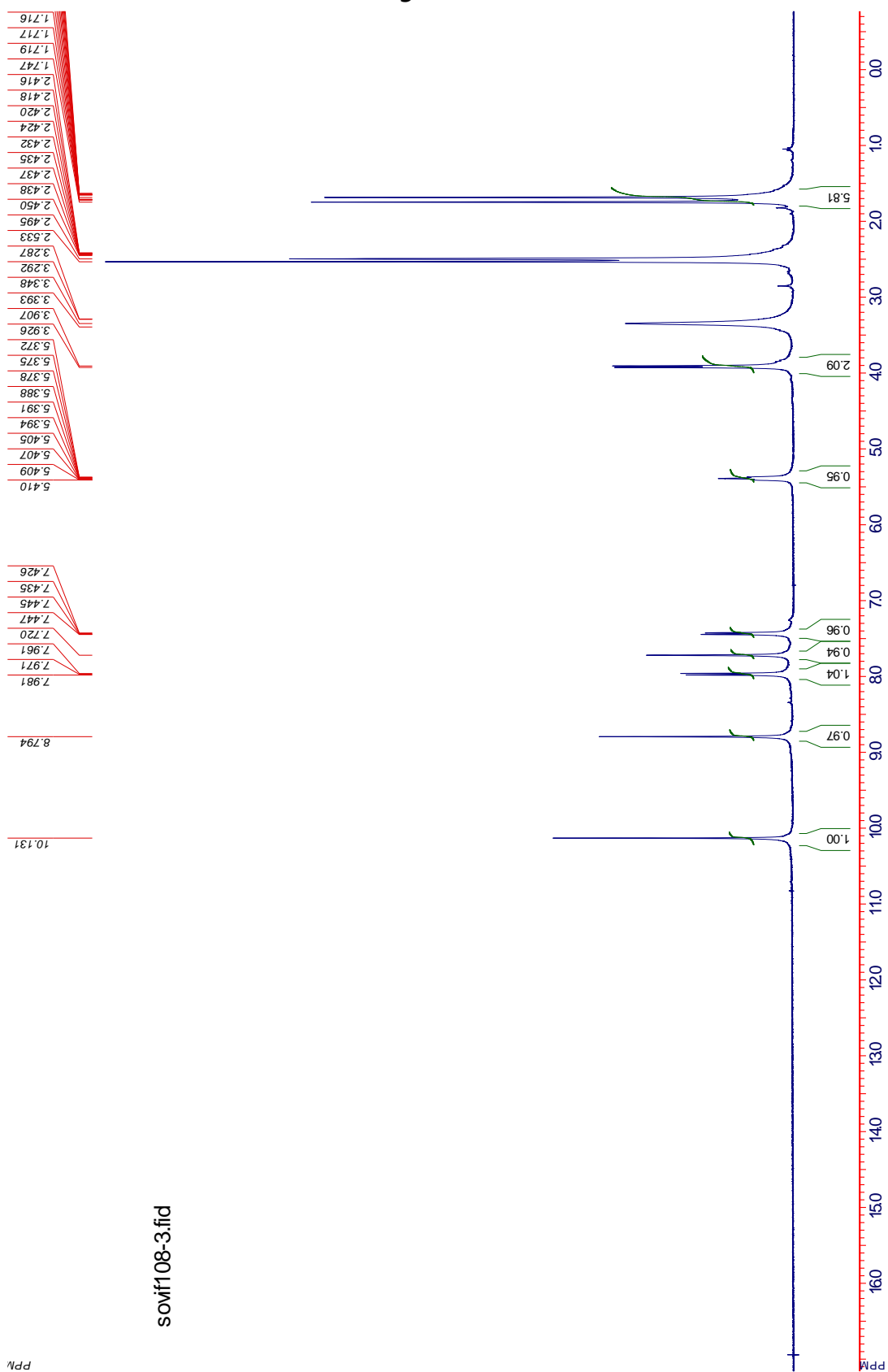
17. **Філак І.О.** Електрофільна гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолінкарбальдегіду / **Філак І.О.**, Онисько М.Ю., Лендел В.Г. / XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Збірник наукових праць. 2-5 червня, 2019. – Львів. – С. У33. (усна доповідь)

## Додаток Б

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегіду **8**

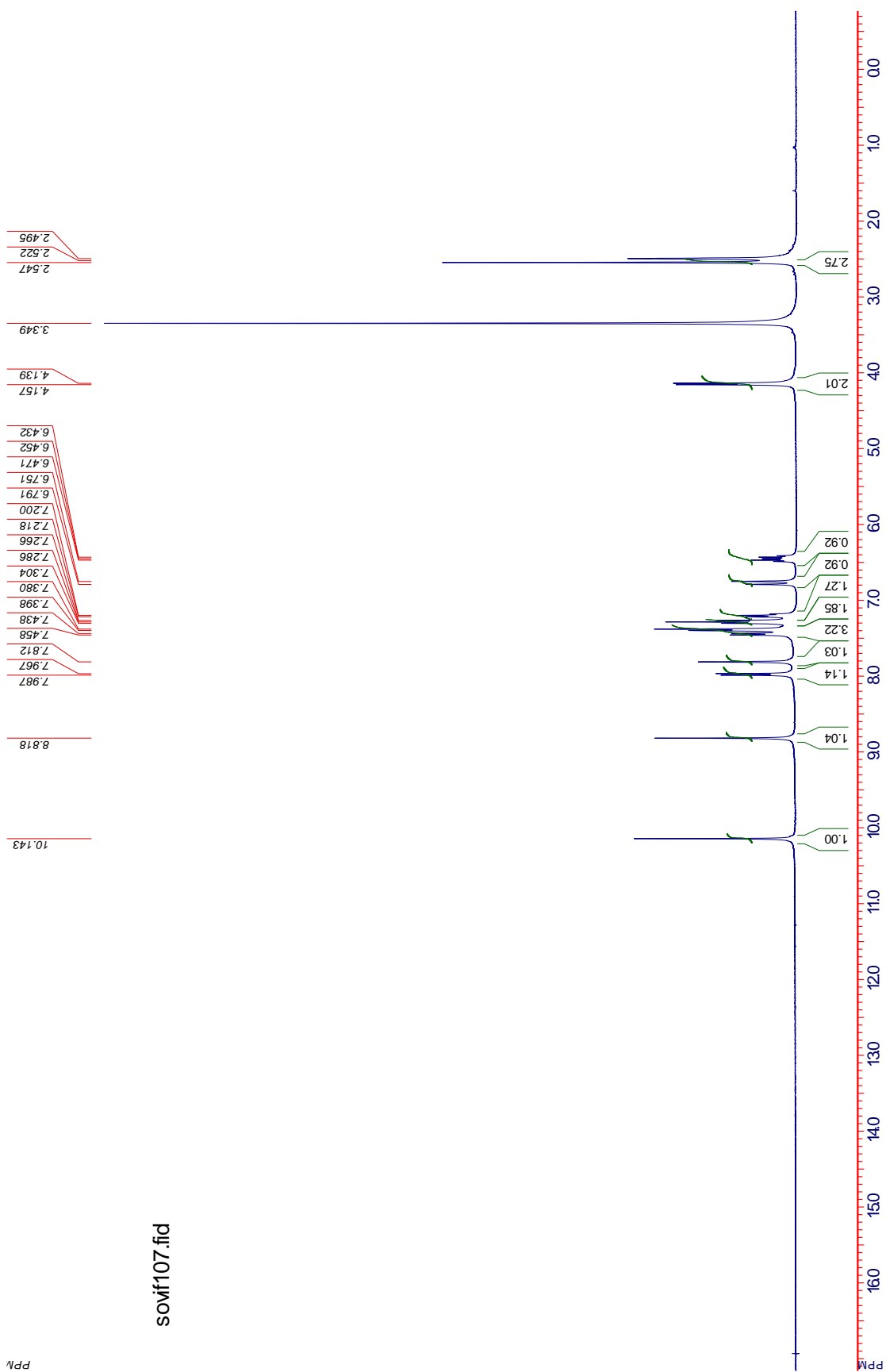
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-етил-2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегіду

9



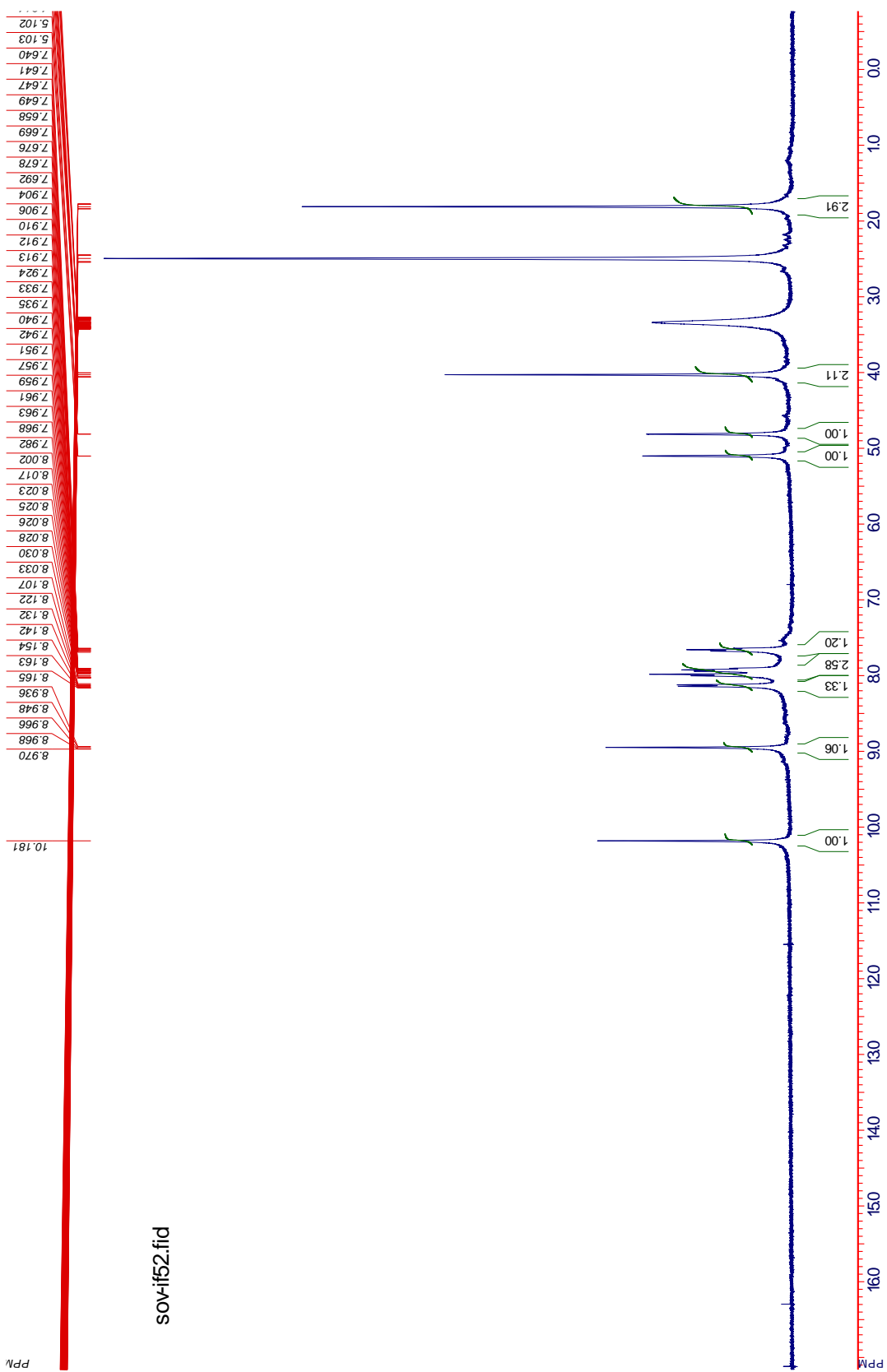
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-2-(фенілпроп-2-ен-1-ілтіо)хінолін-3-карбальдегіду

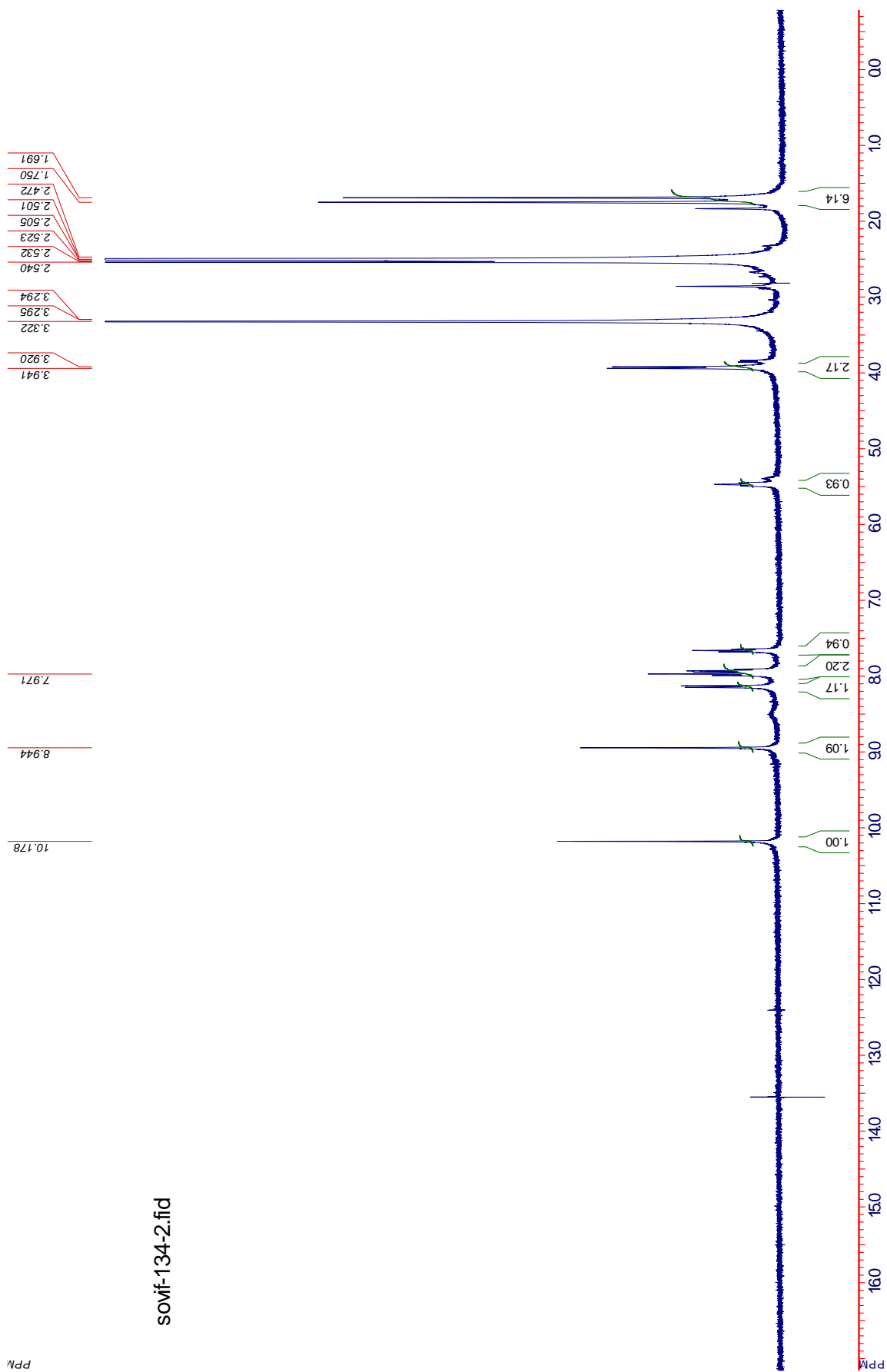
11



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(2-метилпроп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегіду

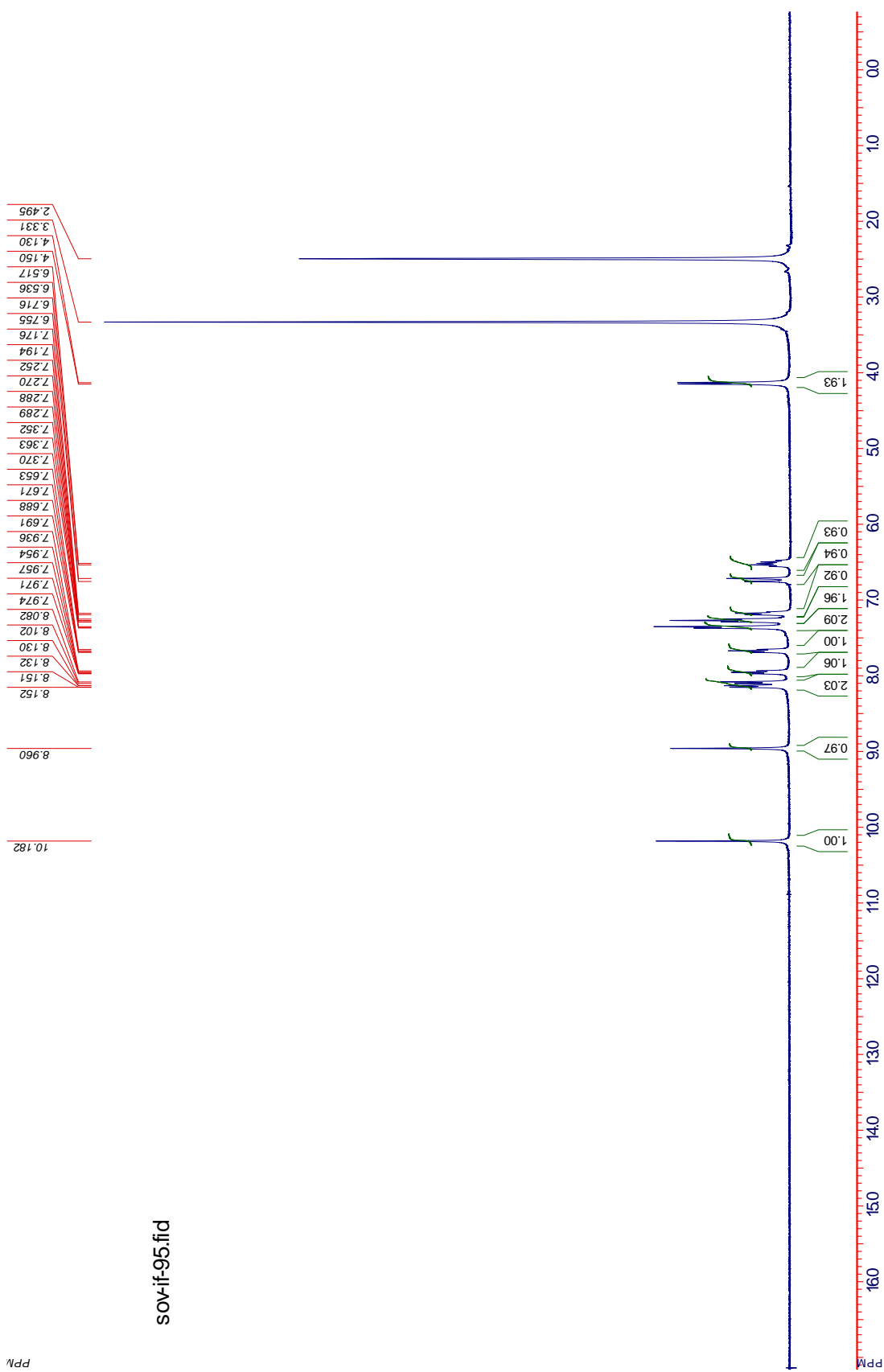
14



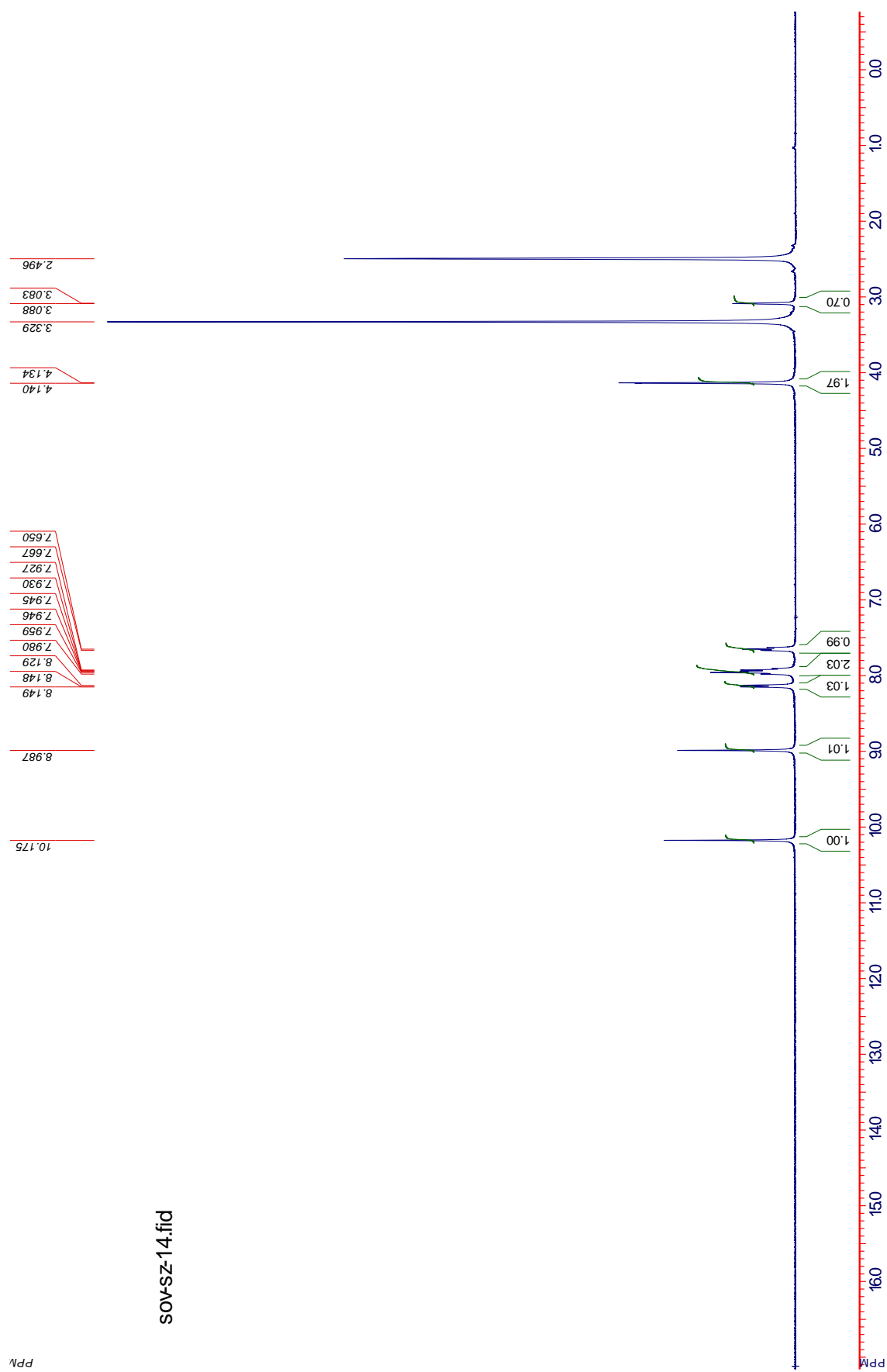
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(3-метилбут-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегіду **15**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(3-Фенілпроп-2-ен-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегіду

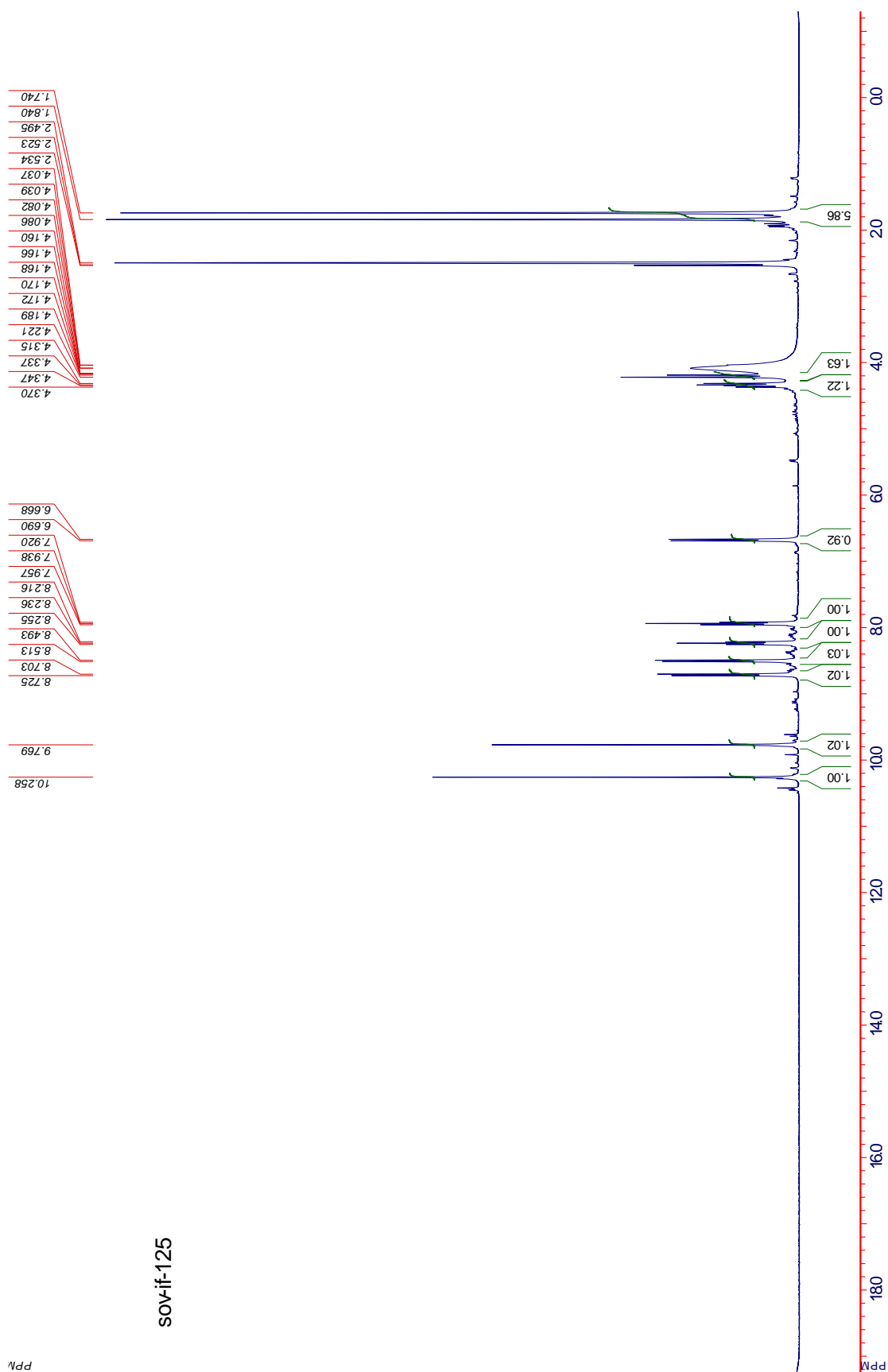
16





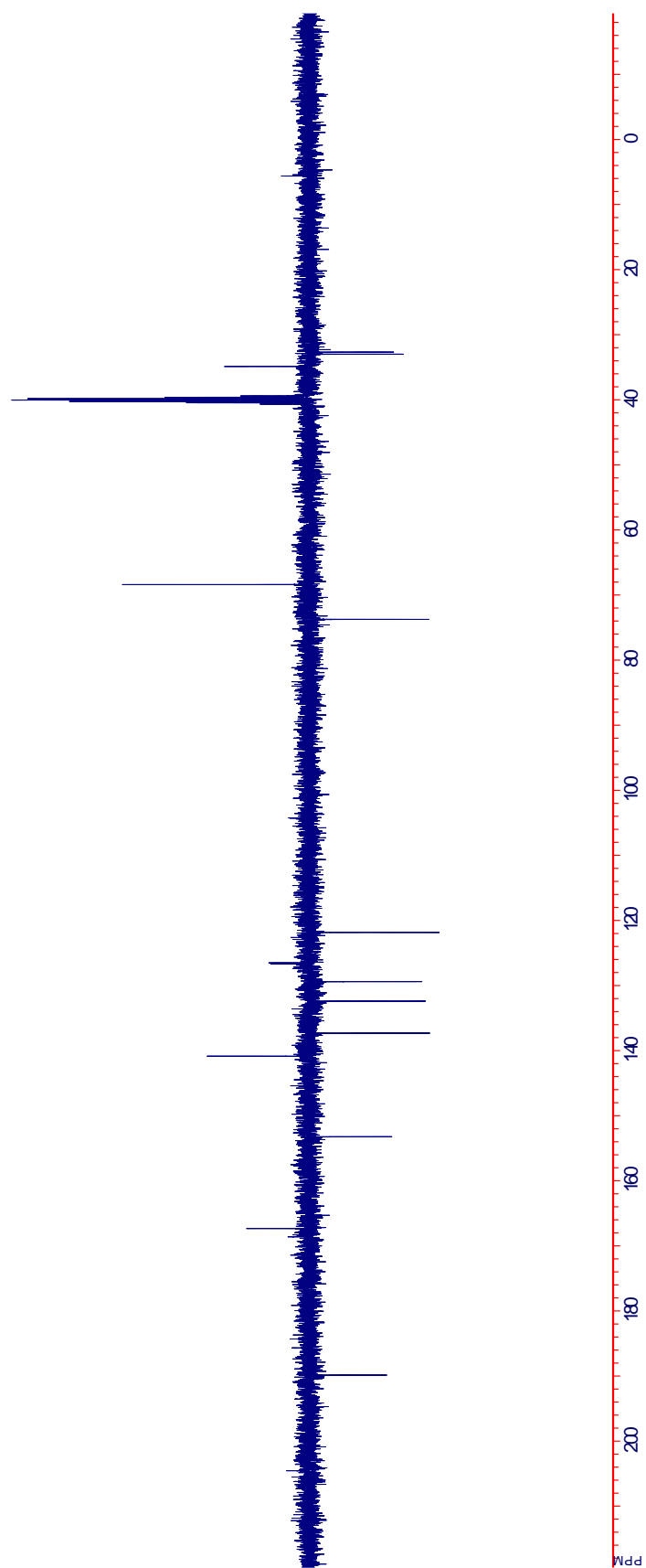
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(Проп-2-ин-1-ілселено)хінолін-3-карбальдегіду **19**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  триброміду 1-(1-бромо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію **29**

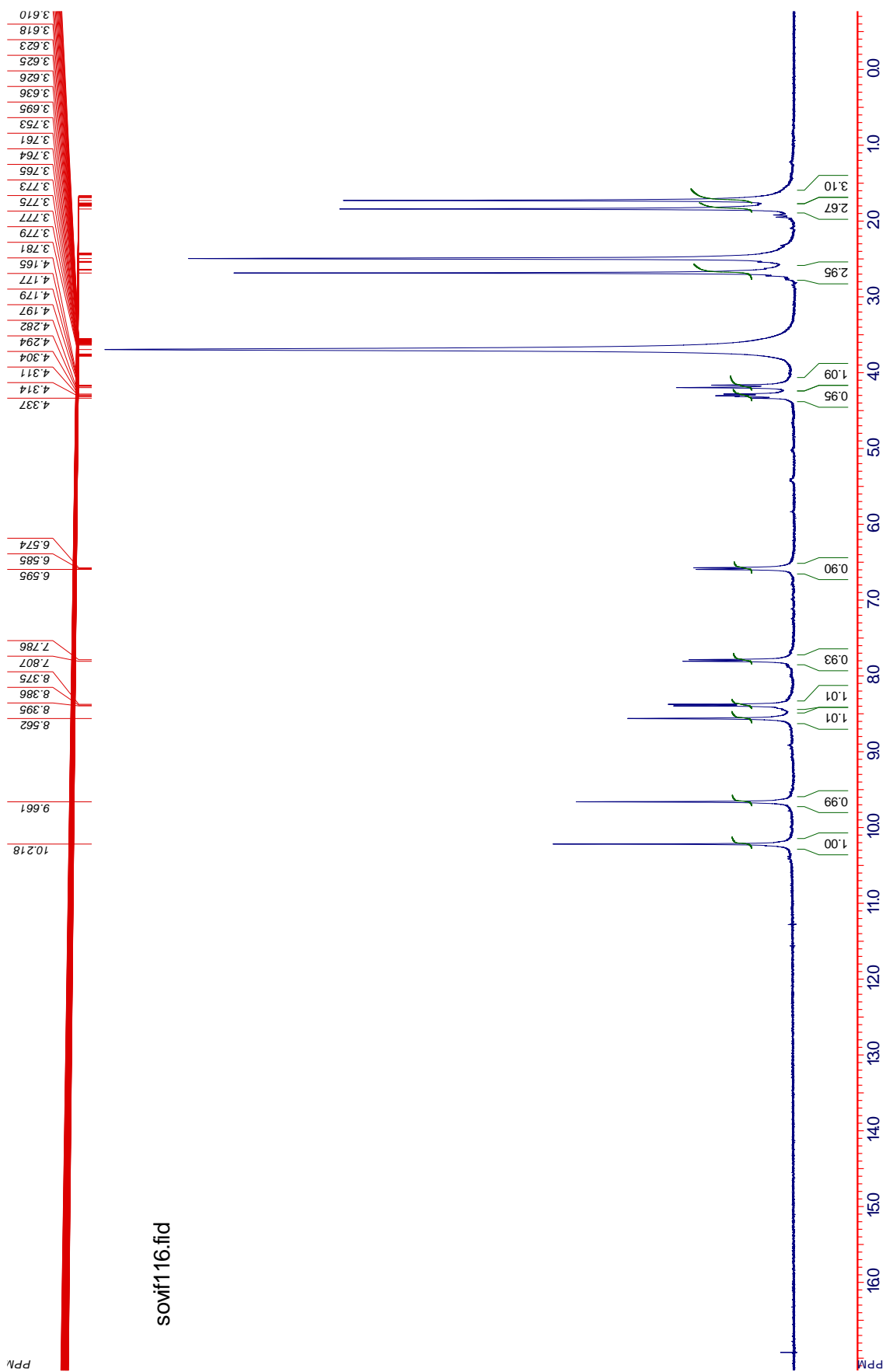


Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  триброміду 1-(1-бромо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію **29**

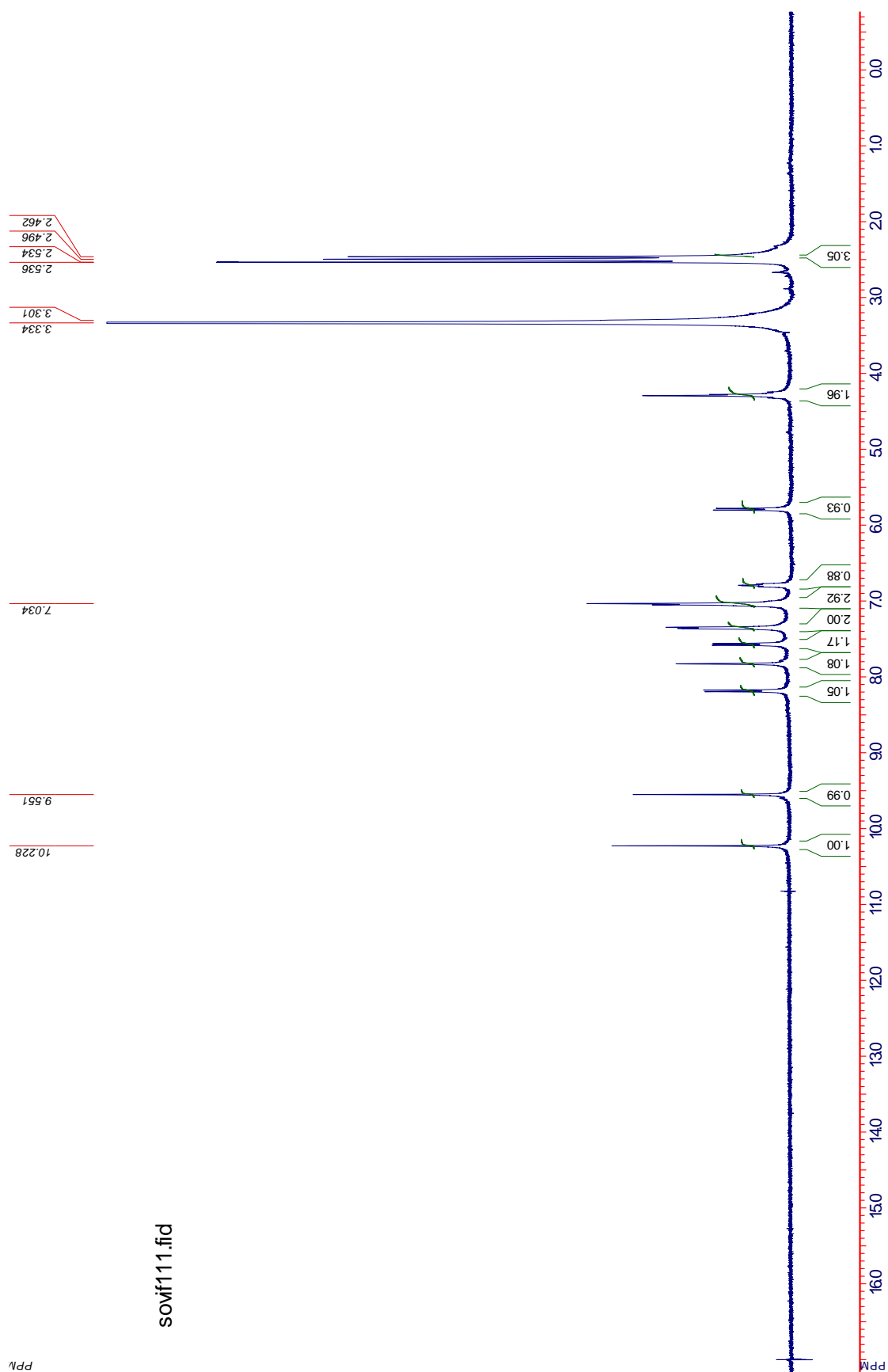
sov-if-125\_APTC13



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  триброміду 1-(1-бромо-1-метилетил)-8-метил-4-форміл-  
1,2-дигідро-[1,3]тіазоло[3,2-а]хінолінію **31**



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  трийодиду 2-йодо-9-метил-1-феніл-5-форміл-2,3-дигідро-  
1H-[1,3]тіазино-[3,2-a]хінолінію **34**



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  триброміду 1-(1-бромо-1-метилетил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]селеназоло-[3,2-а]хінолінію **39**.

