НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кут Микола Михайлович

УДК 547.789.9+547.854.83

ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ N(S)-АЛІЛ(ПРОПАРГІЛ)ЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИН-2-ТІОНІВ АРИЛТЕЛУРТРИХЛОРИДАМИ

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана на кафедрі органічної хімії ДВНЗ Ужгородський національний університет

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
Онисько Михайло Юрійович
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород,
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Броварець Володимир Сергійович
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Київ,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

доктор хімічних наук, професор
Харченко Олександр Васильович
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро,
проректор з наукової роботи,
завідувач кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів

Захист дисертації відбудеться “18” квітня 2019 р. о 16^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України за адресою: 02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5, факс (044) 573-26-43.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України за адресою: 02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5.

Автореферат розіслано “14” березня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01,
доктор хімічних наук Рассукана Ю. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. N(S)-Аліл(пропаргіл)заміщені піримідин-2-тіони проявляють широкий спектр біологічної активності, володіють важливими технічними характеристиками та використовуються в якості синтонів в органічному синтезі. Введення до їх складу такого фармакоформного фрагмента, як арилтелурового залишку, може суттєво підвищити їхні цінні властивості. Одним з найзручніших та найефективніших методів введення арилтелурового фрагменту до складу таких систем є метод електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ). Вибір в якості електрофільних реагентів *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів обумовлено тим, що сполуки з арилтелуровим фрагментом виявляють біологічну активність, зокрема є інгібіторами ферментів катепсину Б та цистеїн протеази. Разом з тим, в літературі описані лише окремі приклади електрофільної гетероциклізації арилтелуртрихлоридів з ненасиченими циклічними та ациклічними сполуками з додатковим О-нуклеофільним центром. Реакції арилтелуртрихлоридів з ненасиченими сполуками, що містять (N)S-нуклеофільний центр, до початку наших досліджень були невідомі. Дослідження ЕВЦ в таких системах є актуальним і відкриває нові синтетичні можливості.

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 № 826П «Конденсовані функціональні похідні піримідину, хіноліну, 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (2013-2014 рр., ДР-0113U002360) та № 865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (2016-2017 рр., ДР-0116U004789).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є з'ясування закономірностей реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації N(S)-аліл(пропаргіл)заміщених піримідин-2-тіонів під дією *п*-алкоксифеніл-телуртрихлоридів, розробка зручних методів спрямованого конструювання азолоанельованих конденсованих систем та дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.

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

1) дослідити перебіг реакції ЕВЦ N-алкенільних ациклічних тіосечовин, N-алкенілзаміщених похідних бензо(тієно, піразоло)піримідинонів, S-алкеніл(алкініл)заміщених похідних бензо(тієно, піразоло)піримідинонів під дією *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів та ідентифікувати структури отриманих продуктів;

2) встановити закономірності регіохімії анелювання нового циклу залежно від природи субстрату (нуклеофільного центру, положення алкенільного фрагменту, наявності замісника біля атома нітрогену, природи конденсованого циклу) та полярності розчинника;

3) розробити препаративні методики одержання нових поліциклічних систем з арилтелуровим фрагментом;

4) дослідити хімічні, фізичні та біологічні властивості синтезованих телуровмісних сполук.

Об'єкт дослідження: N(S)-алільні(пропаргільні) похідні піримідин-2-тіону та їх азолоанельовані похідні.

Предмет дослідження: реакції електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з алільними(пропаргільними) похідними піримідин-2-тіону.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлена регіонаправленість реакцій ЕВЦ 3(5)-N-аліл(металіл) та 2-S-аліл(металіл, пропаргіл) похідних 2-тіоксопіримідин-4-ону, 2-тіоксохіназолін-2-ону, 2-тіоксотієно[2,3-d]піримідин-4-ону, 6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону під дією *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів та з'ясовано вплив структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації.

Знайдено, що взаємодія *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з ациклічними N-алкенільними тіосечовинами проходить з утворенням як продуктів приєднання, так і продуктів циклізації в залежності від природи замісника біля термінального атома Нітрогену тіосечовини.

З'ясовано, що ЕВЦ N-алкенільних похідних 2-тіоксопіримідин-4-ону, 2-тіоксохіназолін-4-ону, 2-тіоксотієно[2,3-d]піримідин-4-ону, 6-тіоксопіразоло[3,5-d]піримідин-4-ону *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами проходить регіоселективно з анелюванням тіазолінового циклу до піримідинової системи. Показано, що взаємодія *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з N-алільними похідними 2-метилтіотієно[2,3-d]піримідин-4-ону та тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону приводить до утворення молекулярних комплексів у співвідношенні субстрат-електрофіл 1:2.

Встановлено, що регіонаправленість ЕВЦ 2-S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону, хіназолін-4-ону, тієно[2,3-d]піримідин-4-ону *п*-алкоксифеніл-телуртрихлоридами залежить від наявності замісника в третьому положенні піримідину. 2-S(Se)-Алкенільні N-1,3-незаміщені похідні піримідинону циклізуються *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням поліциклічних тіазоліно(селеназоліно)піримідинових лінійних систем. Натомість, при наявності в третьому положенні піримідину фенільного замісника гетероциклізація відбувається за участю ендоциклічного N(1) атома з утворенням тіазолінопіримідинів ангулярної будови. Продукти циклізації S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону, хіназолін-4-ону, тієно[2,3-d]піримідин-4-ону утворюють молекулярні комплекси з *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридом.

Виявлено, що ЕВЦ 2-S-пропаргіл-6-метилпіримідин-4-ону *п*-алкоксифеніл-телуртрихлоридами проходить стереоселективно з утворенням (Z)-7-метил-3-{[дихлоро(4-алкоксифеніл)-телуро]метиліден}-2,3-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-a]-піримідин-5-ону. З'ясовано вплив природи галогену в електрофільному реагенті на ЕВЦ N-алкенільних похідних піримідинів і встановлено, що регіоспрямованість циклізації не змінюється при переході від *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів до *п*-етоксифенілтелуртрибромiду, однак виходи цільових продуктів циклізації менші.

Показано, що взаємодія арилтелурдихлоридних похідних онієвих солей тіазолінопіримідинів з сульфітом натрію дозволяє одержувати, в залежності від співвідношення реагентів, вільні основи з чотири- або двокоординованим атомом Телуру.

Практичне значення. На основі електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами розроблені ефективні методи синтезу нових азолоанельованих похідних піримідинонів лінійної та ангулярної будови.

Запропоновано препаративно зручний підхід до функціоналізованих тіазолопіримідинових поліциклічних структур, які містять декілька фармакоформних центрів в одній молекулі, що відкриває нові можливості для цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Виявлено протималярійну та протигрибкову активність синтезованих телуровмісних гетероциклів з екзоциклічним арилтелурдигалогенідним фрагментом, а знайдена залежність «структура-активність» дозволяє вести пошук більш активних похідних в ряду телуровмісних тіазолінотієнопіримідинонів.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 10 статей у фахових журналах та тези 8 доповідей на наукових конференціях.

Апробація роботи. Результати роботи були представлені на національних та міжнародних конференціях: “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” CNCH-2015 (м. Харків, 2015р.), XXIV Українська конференція з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.), Львівські хімічні читання (м.Львів, 2017 р.), Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2017» (м. Яремче, 2017 р.), IXth International chemistry conference “Kyiv-Toulouse”. (м. Київ, 2017р.), Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2018р.), XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2018р.).

Особистий внесок. Опрацювання літературних даних за темою дисертації, основний обсяг експериментальних досліджень з синтезу та вивченню фізико-хімічних характеристик отриманих гетероциклічних систем, 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. Онисько та к.х.н. проф. Лендєлом В.Г. Квантово-хімічні розрахунки виконано в співпраці з к.х.н. доц. Фізером М.М. ЯМР-Спектральні дослідженя виконані спільно з к.х.н. Свалявином О.В.Синтез вихідних субстратів проводили спільно з к.х.н. доц. Русином І.Ф., ст. Гевці Т.О., ст. Стебівка Л.В., ст. Повідайчик М.В. Дослідження біологічної активності одержаних систем проведено у співпраці з доцентом департаменту природничих та гуманітарних наук Родріго Кунья в Бразилії м. Сан-Паоло та к.б.н. В.В. Пантьо, доцентом кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (193 найменування) та додатків. Зміст

дисертації викладений на 173 сторінках машинописного тексту і містить 42 рисунки, 3 таблиці та 2 додатки.

У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених субстратів різними електрофільними реагентами.

У другому розділі викладені результати власних досліджень автора стосовно ЕВЦ N(S)-аліл(пропаргіл)заміщених піримідин-2-тіонів з *п*-алкоксифеніл-телуртрихлоридами та біологічних властивостей синтезованих телуровмісних гетероциклів.

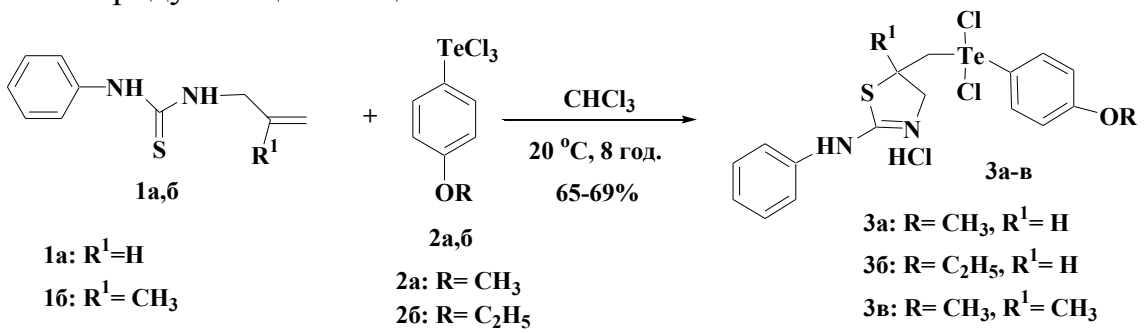
Третій розділ вміщує методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Використання арилтелуртрихлоридів в реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації вивчено мало і обмежується декількома прикладами ЕВЦ ненасичених циклічних та ациклічних сполук з додатковим О-нуклеофільним центром. Поширення такого підходу на інші системи є перспективним для пошуку простих та ефективних методів синтезу нових гетероциклічних сполук з практично корисними властивостями. Саме тому видавалось обгрунтованим дослідити можливості реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації N(S)-аліл(пропаргіл)заміщених піримідин-2-тіонів з *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами для конструювання азолоанельованих конденсованих систем та провести оцінку їх біологічної активності.

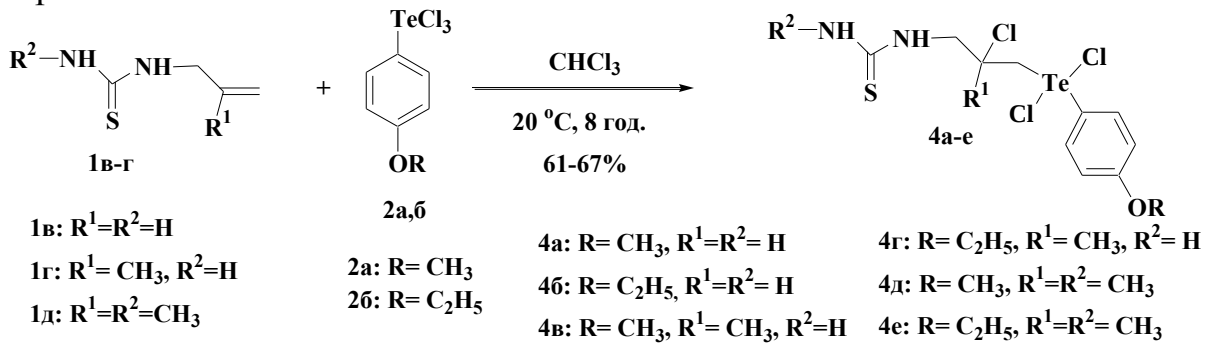
Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних ациклічних тіосечовин *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами

Дослідження реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами ми розпочали з тіосечовин, які містять різні замісники в алкенільному фрагменті та біля атома Нітрогену. Встановлено, що тіосечовини з акцепторним фенільним замісником біля термінального атома Нітрогену реагують з *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами **2а,б** в хлороформі з утворенням продуктів циклізації **3а-в**.



Натомість введення до їх складу донорної метильної групи або атома Гідрогену приводить до продуктів приєднання **4а-е**. Про утворення продуктів

циклізації **3а-в** свідчить сильнопольне зміщення сигналів карбону C-S групи у спектрах ЯМР ^{13}C.



Утворення саме продуктів «Марковниковського» приєднання **4а-е** підтверджено даними спектрів ЯМР, в тому числі кореляційними спектрами.

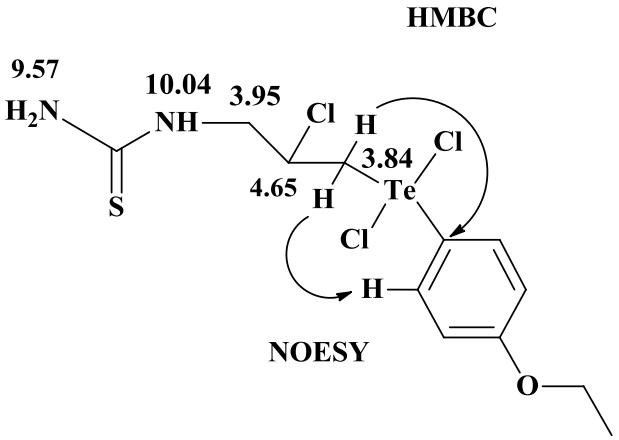
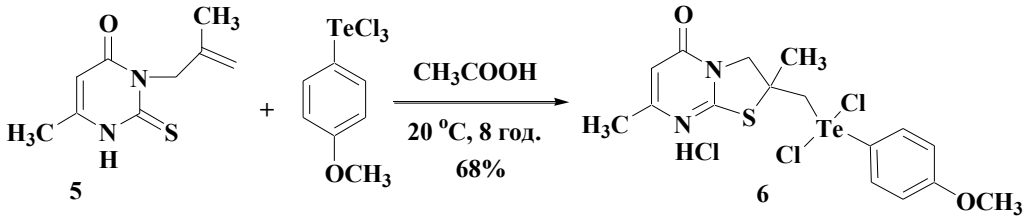


Рис. 1. Гомо- та гетероядерні кореляції сполуки **4б**

Таким чином, природа замісника біля термінального атома Нітрогену алкенільної тіосечовини суттєво впливає на результат реакції.

Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних 2-тіоксопіримідин-4-ону *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

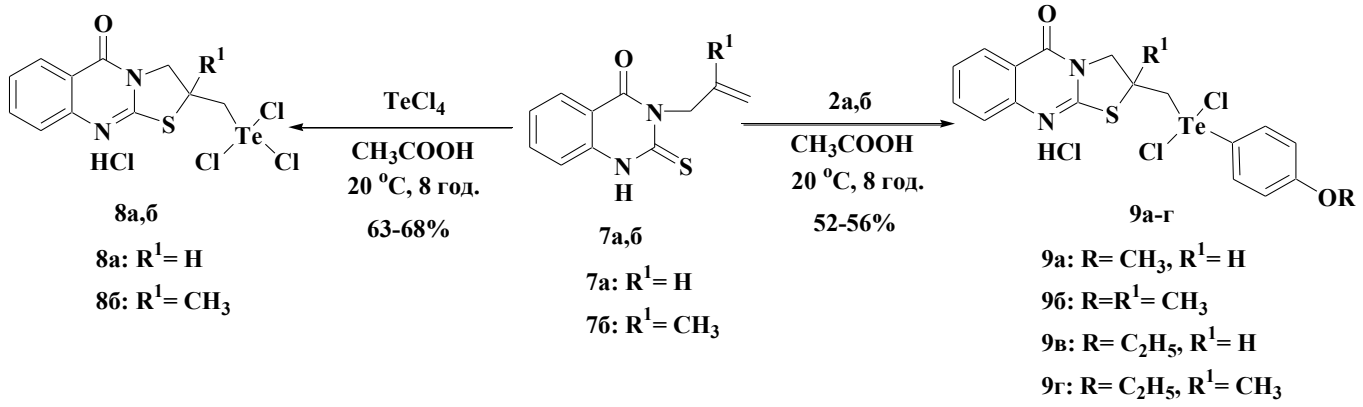
Наступним етапом нашого дослідження було використання синтетично доступного тіоксопіримідинону **5**, який містить додатковий S-нуклеофільний центр. Зазначимо, що похідні тіоурацилу використовують в якості фармакологічно активних речовин, зокрема сполук, які проявляють психотропні властивості. Встановлено, що в середовищі льодяної оцтової кислоти реакція тіону **5** з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом приводить до продукту циклізації – гідрохлориду 2,7-диметил-2-{[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил}-2,3-дигідро-5*H*[1,3]тіазоло [3,2-а]піримідин-5-ону **6** з анельованим тіазоліновим циклом та екзоциклічним арилтелуровим фрагментом, що підтверджено спектрами ЯМР ^{1}H. Наявна в ІЧ-спектрі сполуки **6** смуга поглинання карбонільної групи (1710 см$^{-1}$) свідчить, що альтернативна схема циклізації з залученням групи C=O не реалізується.



Отже, електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація 3-металіл-6-метил-2-тіоксопіримідинону **5** з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом здійснюється за участі алкенільного фрагменту та додаткового S-нуклеофільного центру.

Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних хіназолону *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами

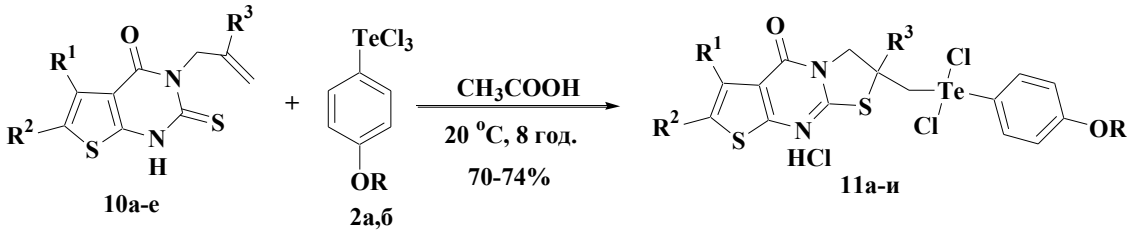
Наступним етапом нашої роботи було дослідження можливості розширення знайденого напрямку гетероциклізації на тіопіримідинони, анельовані арильним або гетарильним замісником. Наявність такого фрагменту може впливати на активність субстрату та регіонаправленість процесу. В якості вихідних субстратів використано N-алкенільні похідні 2-тіоксохіназолону **7а,б**. Встановлено, що синтетично доступні 3-алкенілхіназолін-2-тіони **7а,б** циклізуються *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами **2а,б** з анелюванням тіазолінового циклу з утворенням лінійних трициклічних систем **9а-г** з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Для порівняльної оцінки активності арилтелуртрихлоридів в реакції циклізації з тіонами **7а,б** досліджено тетрахлорид телуру. Встановлено, що регіохімія процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації тетрахлоридом телуру не змінюється, але виходи сполук **8а,б** трохи перевищують виходи продуктів арилтелурохлорування **9а-г**. Утворення тіазолінохіназолінової системи **9а** підтверджено РСА.



Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних тієнопіримідину *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами

Для виявлення можливості внутрішньомолекулярної гетероциклізації N-алкенільних 2-тіопіримідинонів, анельованих з гетероциклічним тіофеновим фрагментом, в якості модельних об’єктів використано тієно[2,3-d]піримідини **10а-е**.

Встановлено, що електрофільна циклізація у вказаних умовах відбувається аналогічно N-алкенільним хіназолінам **7а,б** і відкриває шлях до синтезу раніше невідомих тіазолінотієнопіримідинонів **11а-и** лінійної будови.



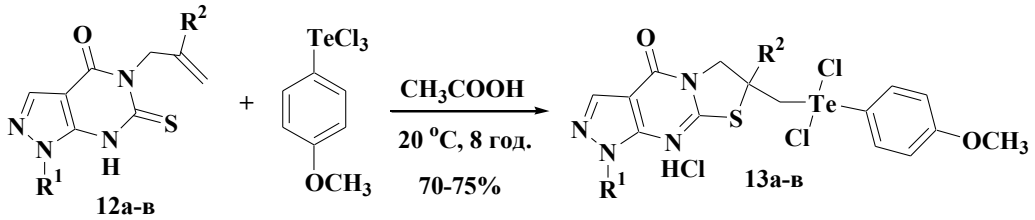
10а: $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$
10б: $R^1=R^2=R^3=CH_3$
10в: $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=H$
10г: $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=CH_3$
10д: $R^1R^2=(CH_2)_3$, $R^3=H$
10е: $R^1R^2=(CH_2)_3$, $R^3=CH_3$

11а: $R=CH_3$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$
11б: $R=R^1=R^2=R^3=CH_3$
11в: $R=C_2H_5$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$
11г: $R=C_2H_5$, $R^1=R^2=R^3=CH_3$
11д: $R=CH_3$, $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=H$
11е: $R=CH_3$, $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=CH_3$
11є: $R=C_2H_5$, $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=H$
11ж: $R=C_2H_5$, $R^1R^2=(CH_2)_4$, $R^3=CH_3$
11з: $R=CH_3$, $R^1R^2=(CH_2)_3$, $R^3=CH_3$
11и: $R=C_2H_5$, $R^1R^2=(CH_2)_3$, $R^3=CH_3$

Електрофільна циклізація N-алкенільних похідних піразолопіримідину *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

Наступним етапом нашої роботи було виявлення можливості гетероциклізації алкенільних тіопіримідинонів з іншим анельованим п’ятичленним фармакоформним гетероциклом – піразолом. В якості модельних об’єктів вибрано N-алкенільні 6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-они **12а-в**. Арилтелуртрихлориди в реакціях з такими субстратами можуть утворювати телуровмісні біологічно активні аналоги пурину. Реакцію піразолопіримідинів **12а-в** з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти. В результаті реакції отримано гідрохлориди **13а-в** телуровмісних поліциклічних систем лінійної будови з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом, будову яких доведено комплексом спектральних досліджень.

Таким чином, природа гетероциклу, конденсованого до піримідинової системи, суттєво не впливає на процес електрофільної циклізації арилтелуртрихлоридом.



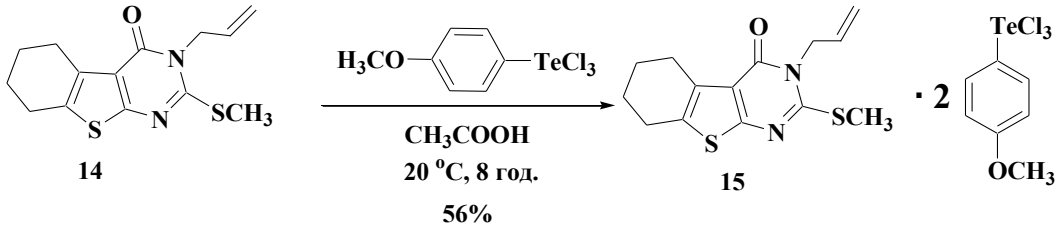
12а: $R^1=CH_3$, $R^2=H$
12б: $R^1=R^2=CH_3$
12в: $R^1=H$, $R^2=CH_3$

13а: $R^1=CH_3$, $R^2=H$
13б: $R^1=R^2=CH_3$
13в: $R^1=H$, $R^2=CH_3$

Зазначимо, що циклізація всіх N-алкенільних 4-оксопіримідин-2-тіонів здійснюється із залученням S-нуклеофільного центру.

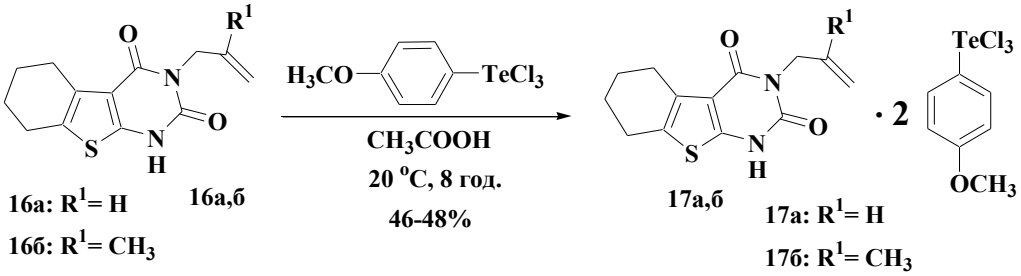
Реакція N-аліл-2-метилтіо(2-оксо)тієнопіримідинонів з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

Щоб дослідити можливість циклізації на інший нуклеофільний центр – атом Оксигену, ми заблокували S-нуклеофільний центр шляхом алкілування. Встановлено, що метилтіопохідне **14** реагує з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом незалежно від співвідношення реагентів з утворенням молекулярного комплексу **15** у співвідношенні субстрат-електрофіл 1:2, тобто анелювання оксазолінієвого циклу у вказаних умовах не відбувається. Можливо, це спричинено меншою нуклеофільністю атома Оксигену в порівнянні з атомом Сульфуру.



Варіювання умов проведення реакції (час, розчинник, підвищення температури) не привели до утворення продукту приєднання чи циклізації. У випадку нагрівання реакційної суміші відбувалося руйнування комплексу з екструзією елементарного телуру. Ми припускаємо, що одна молекула арилтелуртрихлориду координується по карбонільній групі тієнопіримідинону, а інша по N-1 атому піримідину. Суттєве зміщення смуги поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрах при переході від **14** до **15** ($\Delta\nu$ 50 см$^{-1}$) узгоджується з таким припущенням.

Для виявлення можливості циклізації на атом Оксигену у другому положенні піримідину ми замінили атом Сульфуру на атом Оксигену. Встановлено, що реакція тієнопіримідиндионів з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом також приводить до утворення комплексів **17а,б**, тобто на відміну від відповідних тіонів, циклізація із залученням О-нуклеофільного центру не відбувається.

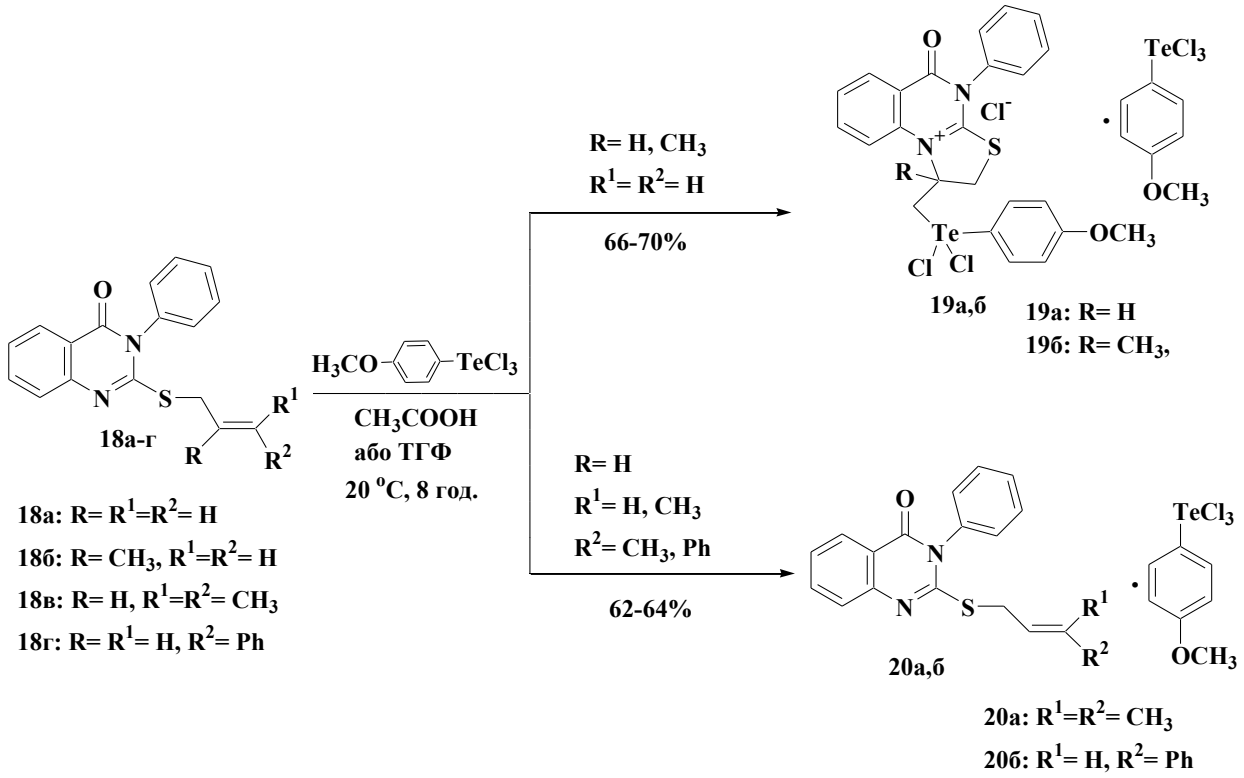


Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних хіназолінону *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

Для дослідження регіохімії процесу телуроциклізації ми перемістили алкенільний фрагмент від атома Нітрогену до атома Сульфуру, що може суттєво вплинути на хід процесу. В якості субстратів для ЕВЦ досліджено 3-феніл-2S-алкенільні похідні хіназолону **18 а-г**. В цьому випадку циклізація може відбуватись

за участі нуклеофільного атома Нітрогену гетероциклу. Встановлено, що тіоетери **18а,б** з незаміщеним термінальним атомом Карбону зазнають електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом з утворенням тіазолінохіназолонів **19а,б** ангулярної будови. Останні утворюють молекулярні комплекси з арилтелуртрихлоридом. Зазначимо, що такі комплекси утворюються навіть при при співвідношенні субстрат-електрофіл 1:1. При двократному надлишку електрофіла виходи збільшуються на 25-30%.

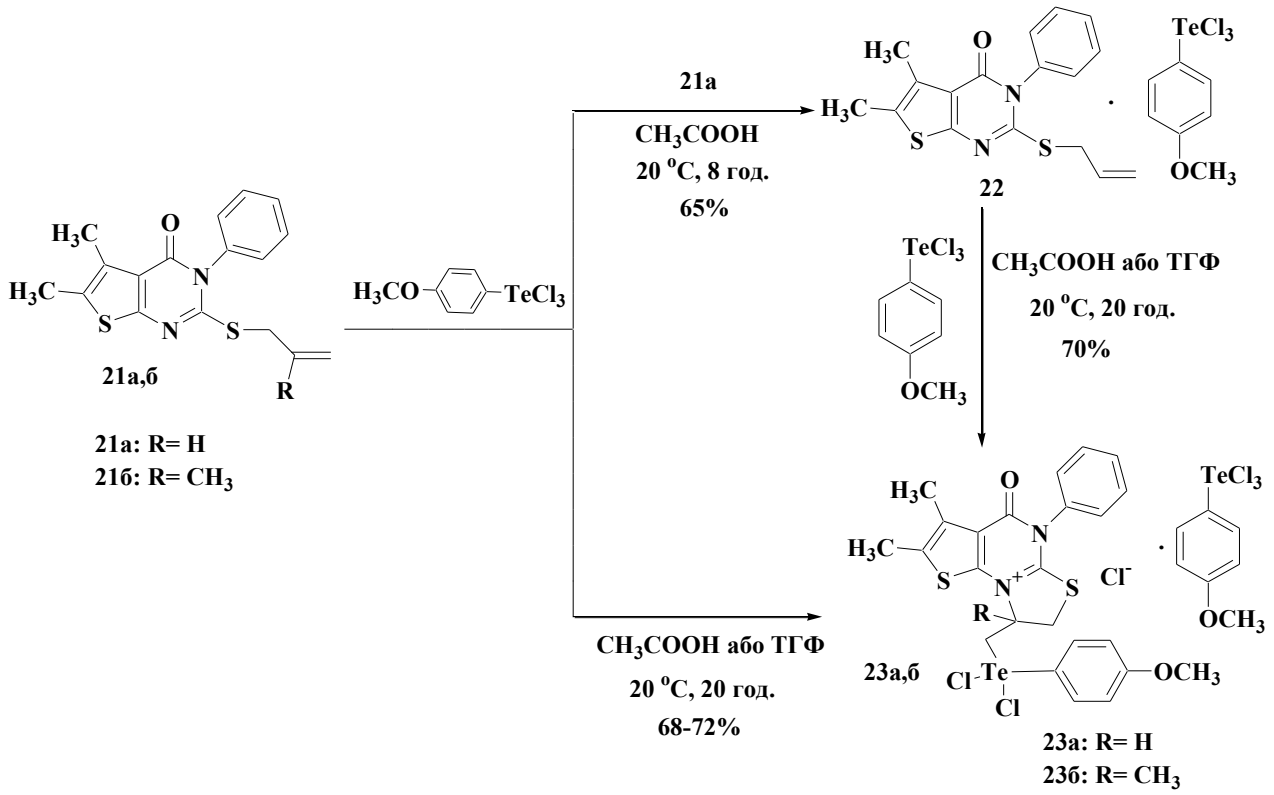
Наявність двох метильних замісників або фенільної групи до термінального алкенільного атома Карбону у тіоетерах **18в,г** змінює напрямок реакції і приводить до утворення молекулярних комплексів **20а,б** незалежно від співвідношення реагентів. Відсутність циклізації в цьому випадку може бути зумовлена стеричним екрануванням реакційного центру.



Електрофільна циклізація S-алкенільних похідних тієнопіримідину з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

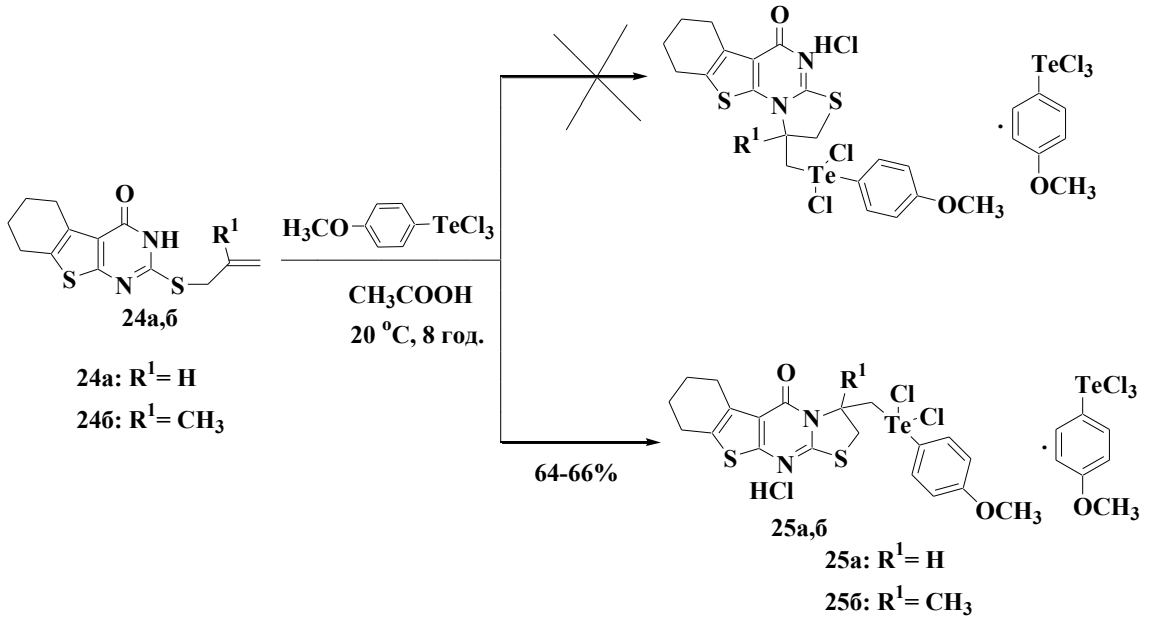
Заміна анельованого до піримідину фенільного кільця в хіназолонах **18** на тіофеновий цикл приводить до того, що тієнопіримідинон **21а** при взаємодії з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом (AcOH, 20 °C, 8 годин) спочатку утворює молекулярний комплекс **22**, який при подальшому перемішуванні з еквімолярною кількістю *п*-метоксифенілтелуртрихлориду зазнає циклізації з утворенням тіазолінотієнопіримідинону **23а**. Сполуки **23а,б** можна також отримати в одну стадію при більш довготривалому перемішуванні тієнопіримідинонів **21а,б** з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом. В той же час, введення до термінального С-атому алкенільного залишка двох метильних або фенільної групи перешкоджає циклізації. Встановлено, що цинамільний та метилкротильний тіоетери в аналогічних або навіть більш жорстких умовах не реагують з

п-метоксифенілтелуртрихлоридом, що може бути обумовлено стеричним впливом замісників.



Електрофільна циклізація 1,3-незаміщених S-алільних(металільних) похідних тієнопіримідин-4-ону *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

Наявність двох незаміщених нуклеофільних атомів Нітрогену в S-алільних(металільних) похідних тієнопіримідинонів **24** створює передумови для перебігу ЕВЦ з залученням N-1 або N-3 атомів піримідину і утворення сполук з лінійно або ангулярно анелюваним тіазоліновим циклом.

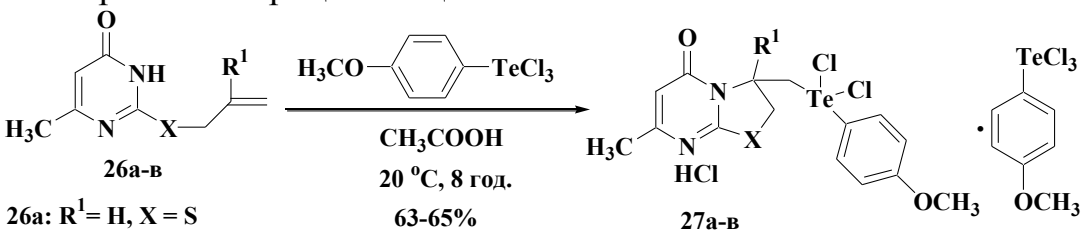


Встановлено, що взаємодія конденсованих тієнопіримідинонів **24а,б** з *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом приводить, незалежно від співвідношення реагентів, до утворення молекулярних комплексів електрофіла з продуктами циклізації **25а,б**.

Для підтвердження утворення сполук **25а,б** саме з лінійно анельованим тіазоліновим циклом проведено аналіз спектрів гомо- та гетероядерних кореляцій. В спектрах виявлена дальня КССВ 17.9 Гц між протоном третинного атома Карбону тіазолінового циклу та амідним атомом Карбону, що характерно для відстані в три зв'язки для лінійної структури, а не для відстані в п'ять зв'язків для альтернативної ангулярної структури (Furrer, J. *Concepts Magn. Reson. Part A.* **2012**, *40*, 101-127).

Електрофільна циклізація N(1,3)-незаміщених S(Se) алкенільних похідних піримідину *п*-метоксифенілтелуртрихлоридом

Встановлено, що телуроциклізація моноциклічних NH-піримідинонів **26а,б** відбувається аналогічно, за участі атома Нітрогену в третьому положенні піримідину. Знайдена циклізація може бути поширена на селеновий аналог **26в**, що відкриває зручний шлях до синтезу конденсованих гетероциклів з ендоциклічним атомом Селену та екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Природа халькогену не впливає на напрямок гетероциклізації.



26а-в

26а: R^1= H, X = S

26б: R^1= CH_3, X = S

26в: R^1= CH_3, X = Se

27а-в

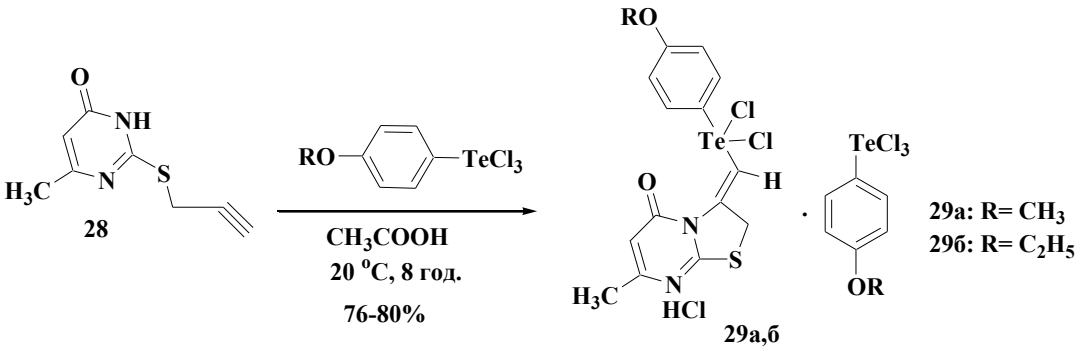
27а: R^1= H, X = S

27б: R^1= CH_3, X = S

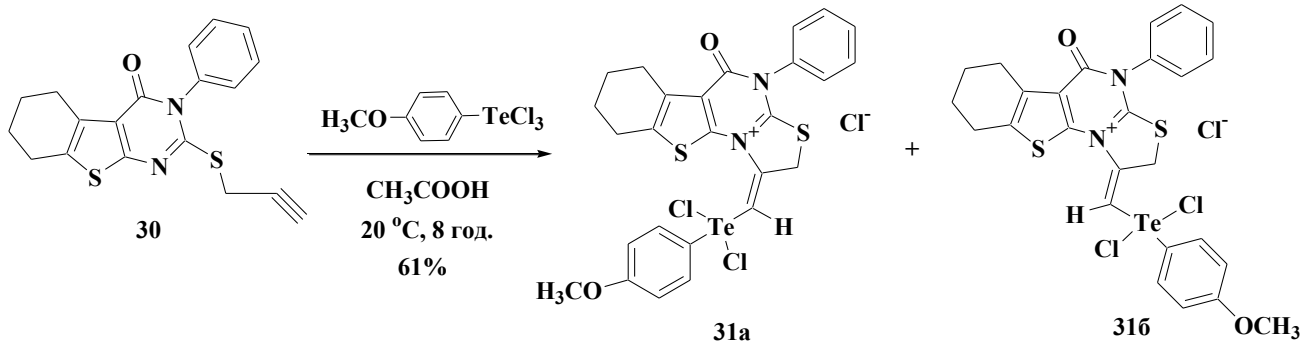
27в: R^1= CH_3, X = Se

Електрофільна циклізація S-пропаргільних похідних 2-тіоксопіримідин-4-ону *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридом

Використання пропаргільних тіоетерів відкриває додаткові синтетичні можливості. Встановлено, що циклізація пропаргільного тіоетеру **28** *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами **2а,б** відбувається за участі N(3)-атома піримідину з утворенням одного геометричного ізомеру **29а,б** Z-конфігурації. Вигідність утворення Z-ізомера можна пояснити внутрішньомолекулярною координацією атома Оксигену на атом Телуру. Друга молекула арилтелуртрихлориду координується по атому Сульфуру, як і для продуктів циклізації алкенільних аналогів.

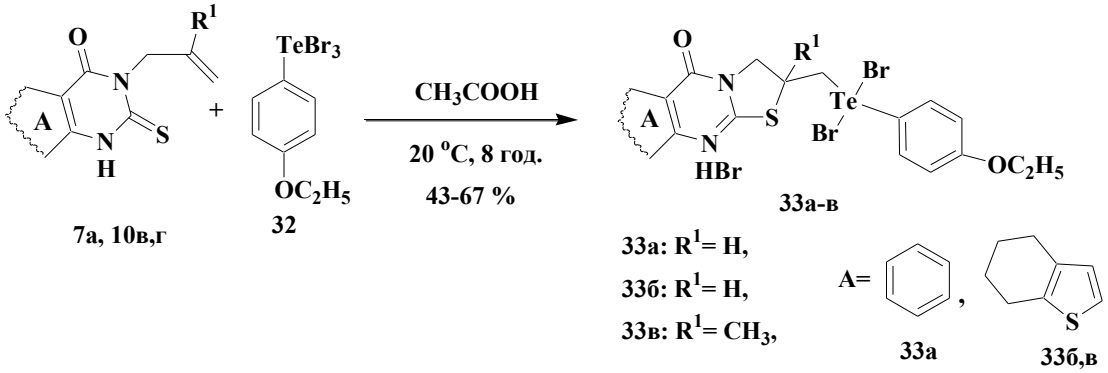


Введення замісника до N(3)-атома піримідинового циклу дозволяє змінити регіоспрямованість циклізації, що відкриває шлях до продуктів ангулярної будови **31**. Зазначимо, що в цьому випадку реакція не є стереоселективною і приводить до утворення суміші геометричних ізомерів **31а** та **31б** у співвідношенні 1:1.



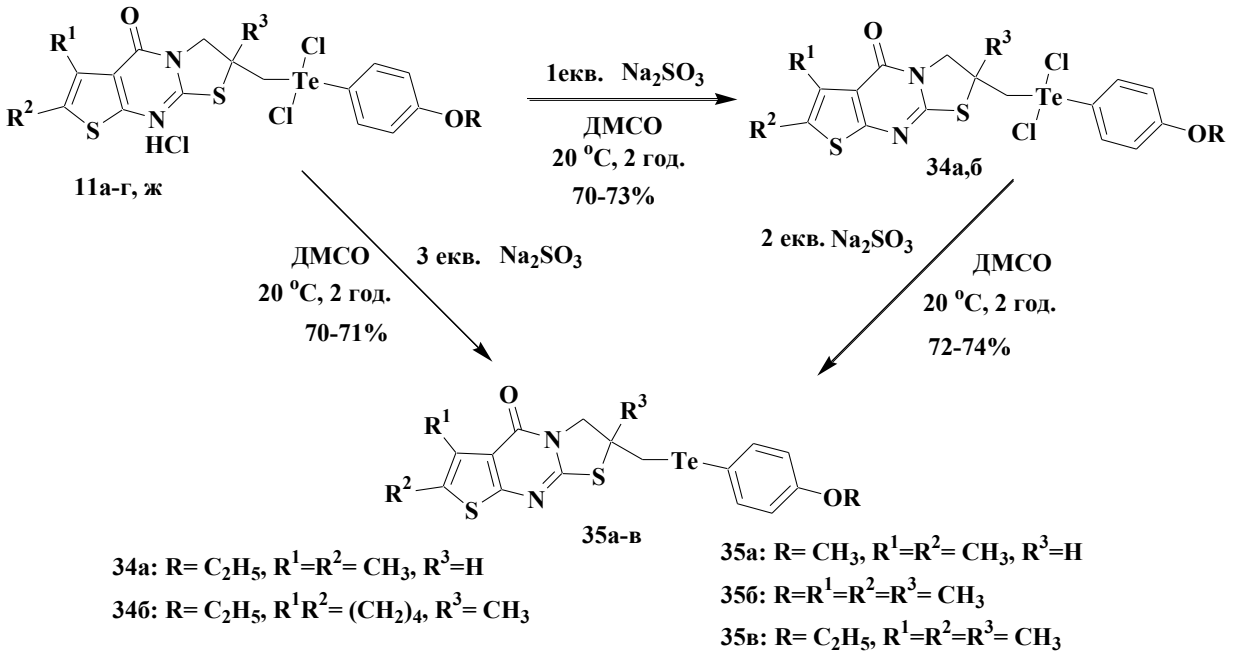
Електрофільна циклізація N-алкенільних 2-тіоксопіримідинонів *п*-етоксифенілтелуртрибромідом

Вплив атома галогену в арилтелуртригалогенідах досліджено на прикладі N-алкенілметильних похідних хіназолону **7а** та тієнопіримідинонів **10в,г**. Встановлено, що регіонаправленість електрофільної циклізації N-алільних 2-тіоксопіримідин-4-онів **7а, 10в,г** *п*-етоксифенілтелуртрибромідом така ж, як і для *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів, але виходи для арилтелуртрихлоридів кращі. Напевно, це зумовлено більшою стабільністю імовірних інтермедіатів процесу – хлоротелуронієвих катіонів (ΔG= –3,8 ккал/моль) у порівнянні з бромотелуронієвими (ΔG= 0,9 ккал/моль), що узгоджується з квантово-хімічними розрахунками (програма ORCA 4.0, метод MP2).

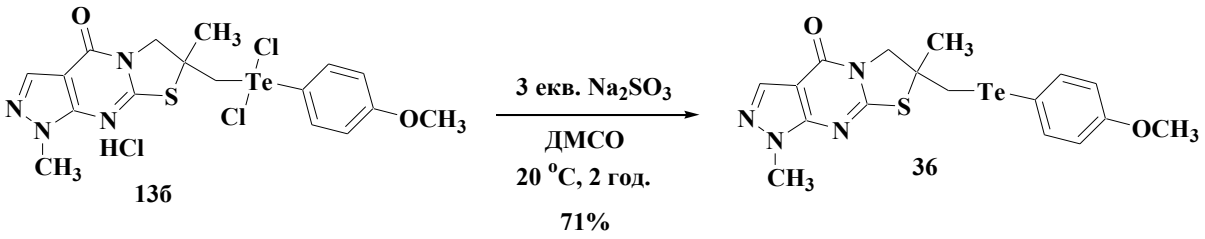


Хімічні властивості телуровмісних тіазолінопіримідинонів

Солі тіазолінопіримідину **11** в звичайних умовах є стабільними речовинами. При дії еквімолярної кількості відновника, сульфіту натрію, вони перетворюються у вільні основи **34а,б**, а надлишок відновника дозволяє отримати гетероцикли **35а-в** з екзоциклічним двокоординованим атомом Телуру. Різна електронна природа чотири- і двокоординованого атома Телуру проявляється у спектрах ПМР у сильнопольному зсуві сигналів протонів ароматичного ядра та протонів метиленової групи, з'єднаної з атомом Телуру, при переході від арилтелуродихлоридних сполук **11** до арилтелуропохідних **35**.



Телурид **36** отримано аналогічним чином при взаємодії тіазолінопіразолопіримідину **13б** з трикратним надлишком натрій сульфіту в середовищі ДМСО-вода.



Дослідження біологічної активності

Нами досліджено біологічні властивості деяких із синтезованих в роботі сполук. Встановлено, що телуровмісні сполуки тієнопіримідинового ряду **11в-д** проявляють протигрибкову активність на грибки сімейства *Aspergillus* і *Penicillium*. Первинні дослідження дозволяють прослідкувати залежність активності від структури. Так введення метильного замісника в тіазоліновий цикл сполуки **11г**

приводить до зменшення активності, а анелювання циклогексанового циклу до тіофену приводить до того, що сполука **11д** проявляє протигрибкову активність як до грибка *Aspergillus,* так і *Penicillium*.

Дослідження протималярійної активності телуровмісних сполук тієнопіримідинового та хіназолінового ряду показали їх високу активність до збудника тропічної малярії *Plasmodium falciparum*. Виявлено, що сполука **35б** є перспективною як протималярійний засіб.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі встановлені закономірності електрофільної гетероциклізації N(S)-аліл(пропаргіл)заміщених піримідин-2-тіонів під дією *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів та розроблені методи синтезу телурозаміщених тіазолінових циклів анельованих до піримідинових систем.

1. Показано, що регіоспрямованість реакцій *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів з N-алкенілтіосечовинами залежить від природи замісника біля термінального атома Нітрогену тіосечовини. В результаті утворюються продукти циклізації або приєднання.

2. Встановлено, що N-алкеніл-2(6)-тіоксопіримідин-4-они (хіназолін-4-они, тієно[2,3-d]піримідин-4-они, піразоло[3,4-d]піримідин-4-они) циклізуються *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридами за участю нуклеофільних центрів алкенільного замісника та тіонного атома Сульфуру, що приводить до утворення лінійно конденсованих тіазоліновмісних гетероциклів піримідинового ряду.

3. З'ясовано закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенілпіримідин-4-онів (тієно[2,3-d]піримідин-4-онів) під дією *п*-алкоксифенілтелуртрихлоридів. Встановлено, що напрямок гетероциклізації залежить від наявності замісника в положенні 3 піримідинового кільця.

4. Показано, що взаємодія арилтелуродихлоридних похідних онієвих солей тіазолінопіримідинів з сульфітом натрію дозволяє одержувати, в залежності від співвідношення реагентів, вільні основи з чотири- або двокоординованим атомом телуру.

5. Встановлено, що електрофільна циклізація похідних піримідин-2-тіонів з арилтелуртрихлоридами або арилтелуртрибромідами приводить до схожих синтетичних результатів, а виходи продуктів циклізації вищі для хлоридів.

6. На основі електрофільної гетероциклізації похідних піримідин-2-тіонів з арилтелуртригалогенідами розроблено зручний підхід до конденсованих похідних тіазолінопіримідинів з екзоциклічним арилтелурдигалогенідним фрагментом, які показали антималярійну та протигрибкову активність.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гевці, Т.О. Гетероциклізація 5-аліл-6-тіоксо-1-метилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону *п*-метоксіфенілтелуртрихдоридом / Т.О. Гевці, М.М. Кут, М.Ю. Онисько, В. Г. Лендєл. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2015. – №2(34). – С.67-70.

(*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук, проведення експериментальної частини роботи, аналіз отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

2. Кут, М.М. Хімічні властивості гідрохлоридів 6, 7-дизаміщених 2-{[дихлоро(*n*-алкоксіфеніл)-телуро]метил}-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[3.2-а]тієно[2.3-d]піримідин-5-онів / М.М. Кут, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2016. – №2(36). – С.57-59. (*Особистий внесок здобувача*: проведення синтетичної частини роботи, інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

3. Kut, M. Heterocyclization of 5, 6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride / M. Kut, M. Onysko, V. Lendel // Heterocycl. Commun. – 2016. – 22 (6) . –P. 347-350. (Особистий внесок здобувача: літературний пошук, проведення основної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

4. Кут, М.М. Телуроциклізація конденсованих S-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону / М.М. Кут, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2017. – 1(37) . – С. 86-88. (*Особистий внесок здобувача*: виконання експериментальної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

5. Кут, М.М. Комплекси п-метоксифенілтелуртрихлориду з N-алільними похідними 2-оксо(метилтіо)тієно[2,3-d]піримідин-4-ону / М.М. Кут, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2017. – 2(37) . – С. 103-106. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук, проведення експериментальної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

6. Стебівка, Л.В. Взаємодія пропенільних похідних 1,2,4-триазолу з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами / Л.В. Стебівка, М.М. Кут, І.Ф. Русин, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2017. – 2(37) . – С. 112-115. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук, проведення основної частини роботи, аналіз отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

7. Kut, M. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by pAlkoxyphenyltellurium Trichloride / M. Kut, M. Onysko, V. Lendel // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(4) . –P. 888-892. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук, виконання експериментальної частини роботи, інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

8. Kut, M. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides / M. Kut, M. Fizer, M. Onysko, V. Lendel // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – 55(10) . – P. 2284-2290. (*Особистий внесок здобувача*: проведення основної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

9. Кут, М.М. Вплив галогену в арилтелуртригалогеніді на реакцію електрофільної циклізації N-алкенільних похідних 2-тіоксобензо(тієно)піримідин-4-онів / М.М. Кут,

М.М. Фізер, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2018. – № 1 (39) . – С. 62-65. (*Особистий внесок здобувача*: виконання основної частини роботи, інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

10. Повідайчик, М.В. Електрофільна циклізація 5-металіл-6- тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону / М.В. Повідайчик, М.М. Кут, О.В. Свалявин, М.Ю. Онисько, В.Г. Лендєл // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія). – 2018. – № 1 (39) . – С. 66-70. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук, проведення синтетичної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук)

11. Kut, M.M. Heterocyclization of N-Alkenyl Derivatives of Thiothieno(pyrazolo)pyrimidinono by Aryltellurium Trichloride / M.M. Kut, M.Ju. Onysko, V.G Lendel // VII International Conference CNCH-2015.– Kharkov. – 2015. – С. 33.

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

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

14. Kut, M. Tellurocyclization of N-alkenyl thioureas by p-alkoxyphenyltellurium tricloride / M. Kut, M. Onysko, V. Lendel // IXth International chemistry conference “Kyiv-Toulouse”. – Київ. – 2017. – С. 146.

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

Кут М.М. Електрофільна гетероциклізація N(S)-аліл(пропаргіл)заміщених піримідин-2-тіонів арилтелуртрихлоридами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена синтезу конденсованих похідних тіазолінопіримідинового ряду з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом, вивченню хімічних та біологічних властивостей одержаних поліядерних телуровмісних систем.

Розроблені ефективні методи синтезу нових азолоанельованих похідних піримідинонів лінійної та ангулярної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами N(S)-алільних(пропаргільних) похідних піримідин-2-тіонів, встановлено регіо- та стереоселективність процесу циклізації в залежності від наявності замісника в третьому положенні піримідинового циклу.

Виявлені закономірності впливу на процес електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації замісників в алкенільному фрагменті, положення алкенільного замісника, природа нуклеофільного центру, галогену в електрофільному агенті та умов проведення реакції, що є базою для цілеспрямованого синтезу телуровмісних гетероциклів бажаної структури.

Запропоновано препаративно зручний підхід до функціоналізованих тіазолопіримідинових поліциклічних структур, які містять одразу декілька фармакоформних центрів, що робить актуальним подальший синтез похідних цих структур і дослідження їх біологічної активності.

Проведені біологічні дослідження отриманих сполук. Експериментально встановлено, що ряд телуровмісних гетероциклів тієнопіримідинового та хіназолінового ряду проявляють протималярійну та протигрибкову активність.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна гетероциклізація, арилтелуртрихлорид, 2-тіоксопіримідин-4-он, 2-тіоксохіназолін-4-он, 2-тіоксотієно[2,3-d]піримідин-4-он, 6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-он, анелювання, тіазолінопіримідинон.

АННОТАЦИЯ

Кут М.М. Электрофильная гетероциклизация N(S)-аллил(пропаргил) замещениих пиримидин-2-тионов арилтеллуртрихлоридами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена синтезу конденсированых производных тиазолинопиримидинового ряда с екзоциклическим арилтеллуровим фрагментом,

изучению химических и биологических свойств полученных полиядерных теллуросодержащих систем.

Разработаны методы синтеза новых азолоанелированных производных пиримидинонов линейного и ангулярного строения на основе реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации *п*-алкоксифенил-теллуртрихлоридамы и N(S)-аллильных(пропаргильных) производных пиримидин-2-тионов, установлена регио-(стерео-)селективность процесса циклизации в зависимости от наличия заместителя в третьем положении пиримидинового цикла.

Электрофильная внутримолекулярная циклизация N-алкенильных производных 2-тиоксопиримидин-4-она, 2-тиоксохиназолин-4-она, 2-тиоксотиено[2,3-d]пиримидин-4-она, 6-тиоксопиразоло[3,5-d]пиримидин-4-она *п*-алкоксифенилтеллуртрихлоридами осуществляется региоселективно с анелированием тиазолинового цикла. В то же время регионаправленность циклизации 2-S(Se)-алкенильных производных пиримидина зависит от наличия заместителя возле N(3) атома пиримидинового цикла с образованием конденсированных систем линейного или ангулярного строения.

Найдено, что стереоселективность циклизации 2-S-пропаргильных тиоэфиров производных пиримидин-4-она арилтеллуртрихлоридами зависит от регионаправленности процесса. Циклизация 2-S-пропаргил-6-метилпиримидин-4-она *п*-алкоксифенилтеллуртрихлоридами осуществляется стереоселективно с образованием (Z)-7-метил-3-{[дихлоро(4-алкоксифенил)-теллуро]метилиден}-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-она, а процесс теллуроциклизации 2-S-пропаргил-3-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она нестереоселективный и приводит к образованию смеси геометрических изомеров.

Выявлены закономерности влияния заместителей в алкенильном фрагменте 2-S-аллильных производных пиримидина в реакциях с арилтеллуртрихлоридами. Терминально незамещенные 2-S-аллильные производные пиримидинона в реакции с арилтеллуртрихлоридами образуют продукты циклизации – тиазолинопиримидиноны, а терминально замещенные 2-S-аллильные пиримидиноны в аналогичных условиях образуют молекулярные комплексы или вовсе не реагируют.

Изучено влияние природы галогена в электрофильном реагенте на электрофильную циклизацию N-аллильных производных пиримидинов и обнаружено, что регионаправленность циклизации *п*-этоксифенилтеллур-трибромидом в сравнении с *п*-алкоксифенилтеллуртрихлоридами не изменяется, но выходы продуктов циклизации уменьшаются.

Показано, что взаимодействие арилтеллурдихлоридных производных ониевых солей тиазолинопиримидинов с сульфитом натрия позволяет получать, свободные основания с четырех- или двухкоординиванным атомом Теллура, в зависимости от соотношения реагентов.

Предложен удобный препаративный подход к получению функционализированных тиазолопиримидиновых полициклических структур, содержащих несколько фармакоформных центров в одной молекуле.

Проведены биологические исследования полученных соединений. Экспериментально установлено, что ряд теллуросодержащих гетероциклов тиенопиримидинового и хиназолинового ряда проявляют противомалярийную и противогрибковую активность.

Ключевые слова: электрофильная внутримолекулярная гетероциклизация, арилтеллуртрихлорид, 2-тиоксопиримидин-4-он, 2-тиоксохиназолин-4-он, 2-тиоксотиєно[2,3-d]пиримидин-4-он, 6-тиоксопиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, анелирование, тиазолинопиримидиноны.

SUMMARY

Kut M.M. Electrophilic heterocyclization of N(S)-allyl(propargyl)substituted pyrimidine-2-thione with aryltellurium trichlorides. - Manuscript.

The thesis for obtaining the degree of a Candidate of Sciences in Chemistry (PhD) in the specialty 02.00.03 - Organic Chemistry. Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the synthesis of condensed derivatives of the thiazolinopyrimidine series with the exocyclic aryltellurium fragment, the study of the chemical and biological properties of the obtained polynuclear heterocyclic tellurium-containing systems.

Effective methods for the synthesis of new azole-annelated derivatives of linear and angular structures of pyrimidinones, based on the reaction of the electrophilic intramolecular cyclization of N(S)-allyl(propargyl) derivatives of pyrimidine-2-thione, have been developed. Regio- and stereoselectivity of the cyclization process has been determined, depending on the presence of the substituent in the third position of the pyrimidine cycle.

The revealed regularities of the effect of substituent in the alkenyl moiety, the position of the alkenyl substituent, nucleophilic center, halogen in the electrophilic agent, and the reaction conditions form the basis for the purposeful synthesis of tellurium-containing heterocycles of the planned structure.

A preparatively convenient approach for the synthesis of functionalized thiazolopyrimidine polycyclic structures that contain several pharmacophoric centers in the same molecule was proposed.

Biological studies of the obtained compounds have been carried out. It has been experimentally established that a number of tellurium-containing heterocycles of the thienopyrimidine and quinazoline series exhibit antimalarial and antifungal activity.

Keywords: electrophilic intramolecular heterocyclization, aryltellurium trichlorides, 2-thioxopyrimidin-4-one, 2-thioxoquinazolin-4-one, 2-thioxothio[2,3-d]pyrimidin-4-one, 6-thioxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one, annelation, thiazolinopyrimidinone.