Кут Д.Ж., аспірантка, **Кут М.М., к.х.н.**, Кривов'яз А.О., к.х.н. доцент,
Онисько М.Ю., д.х.н., доцент
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна
mykola.kut@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-0015-8356

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНІСТЬ ГАЛОЕНУВАННЯ 3-БУТИЛ-2-ПРОПАРГІЛТІОХІНАЗОЛІН-4(3Н)-ОНУ

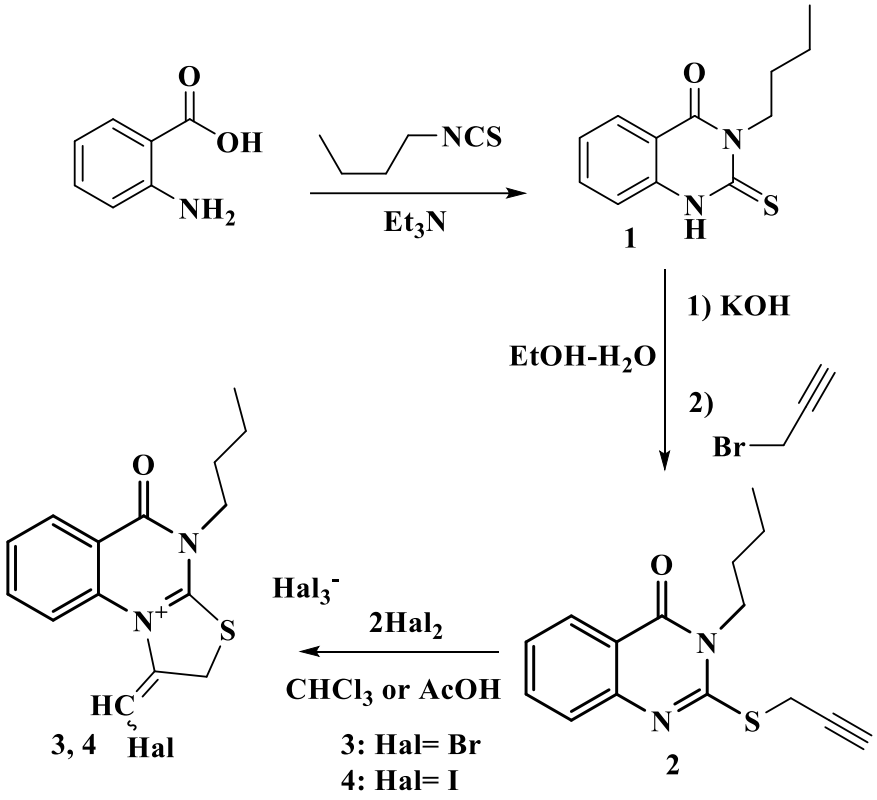
Ключові слова: електрофільна циклізація, 3-бутил-2-пропаргілтіохіназолін-4-он, регіоселективність, стереоселективність, тригалогеніди тіазоло[3,2-а]хіназолінію, молекулярний докінг.

Вступ. Конденсовані азини відомі своїми цінними біомедичними властивостями. Важливе місце в цьому ряді гетроциклів займають похідні хіназоліну та його конденсовані аналоги, які входять до складу багатьох лікарських засобів. Найбільш оптимальним методом синтезу похідних хіназоліну є електрофільна внутрішньомолекулярна гетероциклізація. Основними факторами, які впливають на процес циклізації, належать: природа нуклеофільного центру, поляризація ненасиченого зв'язку, природа електрофільного реагенту та стеричні особливості. *Мета дослідження.* з'ясування закономірностей реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) 2-пропаргілтіо хіназолін-4-ону під дією галогенів, розробка зручних методів спрямованого конструювання азолоанельованих конденсованих систем на основі хіназоліну.

Результати. Вихідним реагентом для наших досліджень слугував тіон **1**, який одержували нагріванням антранілової кислоти з бутил ізотіоціанатом в середовищі триетиламіну протягом 2 годин. Як об'єкт дослідження ми використали пропаргільний тіоетер **2**, який містить два нуклеофільних центри для проходження циклізації: атом нітрогену N^1 хіназолону та потрійний карбон карбоновий зв'язок. Синтез пропаргільного тіоетеру **2** проводили за допомогою синтетично доступного тіону **1** та пропаргіл броміду в спиртово-лужному середовищі. Реакцію алкілування проводили при кімнатній температурі та 2 годинному перемішуванні вихідних

реагентів або після прикапування алкілуючого реагенту реакційну суміш залишали на 12-14 годин.

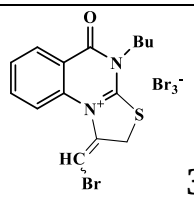
В якості електрофільних реагентів використано галогени, а саме: бром та йод. Встановлено, що галогенування 3-бутил-2-пропаргілтіохіназолін-4(3H)-ону в хлороформі або льодяній оцтовій кислоті приводить до утворення поліядерних ангулярних систем — тригалогенідів 1-(галогенометиліден)-4-бутил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-a]хінахолін-10-ію **3, 4**, які містять екзоциклічний C=C зв'язок. Будову одержаних солей доведено комплексом спектральних досліджень, а склад елементним аналізом. Важливо відмітити, що в результаті циклізації утворюється один ізомер.



З метою практичного використання продуктів циклізації **3**, **4** проведено прогнозування їх біологічної активності з використанням MolPredictX. Виявлено, що трибромід **3** є сполукою-лідером, яка проявляє біологічну активність по відношенню до *Alzheimer* – NADPH, а також щодо таких патогенів як *C_albicans*, *Alphis gossypii*, *Leishmania braziliensis* та *Tripomastigote Chagas*. Для солі **3** було проведено розрахунок токсичності з використанням програми ProTox II (Таблиця 1).

Таблиця 1.

Результати прогнозування токсичності сполуки **3**.

Сполука	LD_{50} (мг/кг)	Клас токсичності	Вид токсичності	Імовірність прояву токсичності (макс. значення 1)
 **3**	1000	4	Імунотоксичність	0,69

Аналізуючи отримані теоретичні дані, можна зробити висновок, що сполука **3** є малотоксичною.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження біологічної активності отриманих тригалогенонієвих солей тіазолохіназолінію *in vitro*, як конкурентноспроможних інгібіторів хвороби Альцгеймера.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що відсутній будь-який конфлікт інтересів.

Висновки. Таким чином, галогено-індукована циклізація пропаргільного тіоетеру відбувається стереоселективно з утворенням біологічно перспективних тригалогенідів тіазоло[3,2-a]хіназолінію у вигляді одного конфігураційного ізомеру.