

*Петрова*

На правах рукописи

**ПЕТРОВА Ксения Юрьевна**

**СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ S-, N-, C- ПРОИЗВОДНЫХ  
ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» на кафедре теоретической и прикладной химии (г. Челябинск)

**Научный руководитель:**

Ким Дмитрий Гымнанович,  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Османов Владимир Кимович,  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Нижегородский  
государственный технический университет  
им. Р.Е. Алексеева», профессор кафедры  
производственной безопасности, экологии и  
химии

Куропатов Вячеслав Александрович,  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБУН «Институт металлоорганической  
химии им. Г.А. Разуваева Российской  
академии наук», ведущий научный сотрудник  
лаборатории металлокомплексов с редокс-  
активными лигандами

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
университет»

Защита состоится «14» мая 2020 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 999.130.02 по химическим наукам на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, к.5.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <https://diss.unn.ru/> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан «\_\_\_» марта 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук, профессор

А.В. Гуцин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы.

Соединения, содержащие пуриновый цикл, обладают широким спектром биологической активности: противораковая, антивирусная, антиагрегантная, обезболивающая и противовоспалительная. Кроме того, производные пурин-6-тиона обладают иммуносупрессивным эффектом, а также могут применяться в качестве высокоэффективных противолейкозных препаратов. 6-Бензилсульфанилпурин и его производные имеют высокую активность в отношении токсоплазмоза и ингибируют транспорт нуклеозидов. Было обнаружено улучшение химиотерапевтического действия пурин-6-тиона при использовании наночастиц золота.

Среди производных замещенных пуринов и пиримидинов их конденсированные аналоги, с точки зрения биологической активности, представляют больший интерес. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств соединения, увеличение возможности варьирования фармакофорных групп, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов.

В литературе среди уже синтезированных тиазоло- и тиазинопуриниевых систем найдены соединения, перспективные в лечении онкозаболеваний. При этом синтез трициклических пуринов реакцией галогенциклизации практически не изучен. Синтез 5-фенил(амино)-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, 5-фенил(амино)пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов и фууро[2,3-*d*]пиримидинов гетероциклизацией непредельных производных систематически не изучен. Отсутствуют литературные данные по синтезу фууро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Поэтому синтез новых би- и трициклических производных замещенных пуринов и пиримидинов является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов синтеза новых би- и трициклических производных замещенных пуринов и пиримидинов, изучение строения и свойств тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фууро, тиазино)пиримидинов. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- синтез новых S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов, содержащих кратные связи в заместителе;
- получение конденсированных тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фууро, тиазино)пиримидинов электрофильной гетероциклизацией непредельных производных замещенных пуринов и пиримидинов и исследование свойств полученных систем;

– установление структуры полученных соединений методами хромато-масс-спектрометрии, РСА и ЯМР.

#### Научная новизна и практическая значимость.

Алкилированием замещенных пуринов и пиримидинов синтезированы неописанные ранее соединения, содержащие функциональные группы, способные принимать участие в гетероциклизации.

Разработаны эффективные синтезы производных тиазоло[2,3-*i*]пуриנייםевых, тиазино[2,3-*i*]пуриנייםевых, тиазоло[3,2-*a*]пиримидинייםевых, фуру[2,3-*d*]пиримидинייםевых, фуру[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинייםевых и оксазоло[3,2-*a*]пуриנייםевых систем на основе электрофильной гетероциклизации S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов и солей ртути. Получены новые конденсированные системы, в том числе содержащие фармакофорные группы. Впервые получена новая гетероциклическая система фуру[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния.

Разработан эффективный синтез 5,5'-(арилметил)бис(2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов) взаимодействием S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с замещенными ароматическими альдегидами.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью методов хромато-масс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  двумерного ЯМР HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и рентгеноструктурного анализа.

Для отдельных синтезированных соединений получены положительные результаты испытаний на микробиологическую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, что делает перспективными дальнейшие исследования в поиске лекарственных препаратов на их основе.

#### Положения, выносимые на защиту:

Особенности алкилирования замещенных пуринов и пиримидинов.

Метод синтеза тиазоло[2,3-*i*]пуриנייםевых, тиазино[2,3-*i*]пуриנייםевых, тиазоло[3,2-*a*]пиримидинייםевых, фуру[2,3-*d*]пиримидинייםевых, фуру[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинייםевых и оксазоло[3,2-*a*]пуриנייםевых систем гетероциклизацией S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов.

Синтез тиазоло[2,3-*i*]пуриנייםевой системы путем гетероциклизации 6-аллилсульфанилпурина под действием галогенидов ртути.

Результаты исследования реакции S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с ароматическими альдегидами.

Доказательство строения полученных соединений методами хромато-масс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  двумерного ЯМР HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и рентгеноструктурного анализа.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 10 статей и 4 доклада в виде тезисов конференции. Основные результаты и положения диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014 г.), «XX Молодежной школы-конференции по органической химии» (Казань, 2017 г.), «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2019 г.), «XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии» (Санкт-Петербург, 2019 г.).

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Изложенный материал и полученные результаты по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2. «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.A03.21.0011) и Министерства образования и науки в рамках государственного задания (№ 4.9665.2017/8.9).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

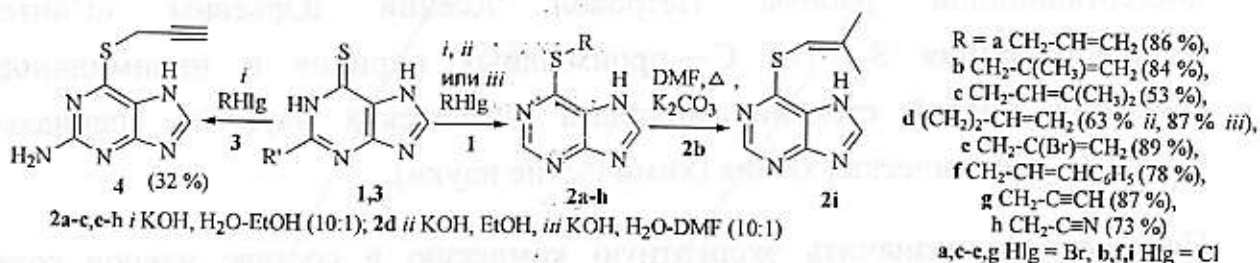
**Введение** содержит обоснование актуальности, новизны и значимости работы, а также выбор объектов исследования. В данном разделе обозначены цель и задачи работы. **Первая глава** представляет собой обзор литературных данных по синтезу триазоло(триазино)- и оксазоло(оксазино)пуриниевых систем и их гидрированных производных с [a], [b], [e], [f], [gh] и [i] сочленениями. Отмечено, что для синтеза рассматриваемых в диссертационной работе классов конденсированных систем гетероциклизация под действием галогенов практически не применялась. **Вторая глава** содержит описание полученных автором экспериментальных данных о строении и свойствах полученных S-, N-, C- алкенильных(пропаргильных) производных замещенных пуринов и пиримидинов, а также их детальное обсуждение. Данная глава состоит из восьми разделов, каждый из которых включает в себя несколько подразделов. Ниже перечислено краткое содержание каждого из них в порядке появления в тексте работы. В

третьей главе приведены данные о методах синтеза и данные физико-химических методов исследования свойств полученных соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Алкилирование пурип-6-тионов

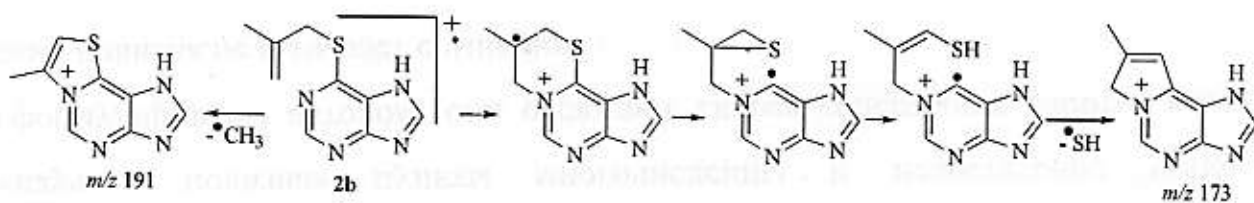
С целью синтеза 6-органилсульфанилпуринов нами осуществлено алкилирование пурип-6-тиона (1), в результате чего получены 6-аллилсульфанил- (2а), 6-металлилсульфанил- (2б), 6-пренилсульфанил- (2с), 6-бут-3-енилсульфанил- (2д), 6-(2-бромаллил)сульфанил- (2е), 6-циннамилсульфанил- (2ф), 6-пропаргилсульфанил- (2г) и 6-цианометилсульфанилпурин (2h). Соединения 2б,д,е,и были синтезированы впервые. Впервые осуществлено алкилирование соединения 1 в мягких условиях, в водно-спиртовой среде (10:1) при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества КОН.



Следует отметить, что в случае алкилирования соединения 1 металлилхлоридом в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (150 °С) в реакционной среде, помимо основного продукта металлилсульфида 2б, образуется продукт его изомеризации, 6-(2-метилпропен-1-ил)сульфанилпурин (2i). В более мягких условиях (водно-спиртовая среда (10:1), КОН, 20 °С, 2 часа) в реакционной смеси был обнаружен только металлилсульфид 2б.

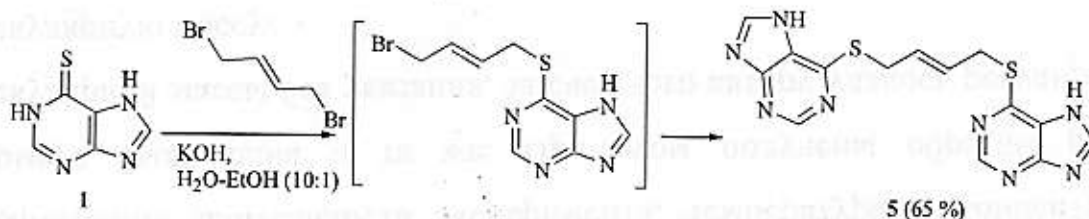
Взаимодействием 6-тиогуанина (3) с пропаргилбромидом впервые получен 2-амино-6-пропаргилсульфанилпурин (4).

В масс-спектрах всех полученных органилсульфидов, кроме 2е, присутствует пик молекулярного иона. Для соединений 2а,б,ф,и и 4 общим является наличие пиков  $[\text{M-CH}_3]^+$ , а в спектрах соединений 2а-д,ф,и и 4 присутствуют пики, обусловленные отрывом радикала  $\cdot\text{SH}$ , что показано на примере металлилсульфида 2б.



В масс-спектрах органилсульфидов **2a-g,i** и **4** наблюдаются пики с  $m/z$  119 и 134, относящиеся к катионам пурина и 6-аминопурина соответственно.

Взаимодействие пурина **1** с *trans*-1,4-дибромбут-2-еном уже при эквимольном соотношении приводит к образованию (*E*)-1,4-бис((пурин-6-ил)сульфанил)бут-2-ена (**5**).



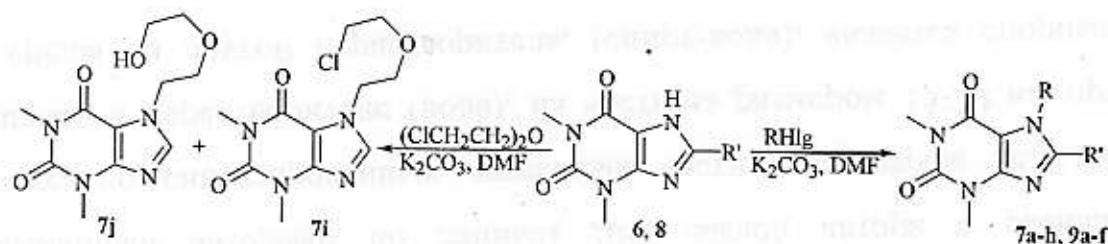
Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу о протекании реакций алкилирования пурин-6-тионов по механизму  $S_N2$ , так как, в частности, при взаимодействии с циннамилхлоридом при осуществлении механизма  $S_N1$  следовало бы ожидать образование двух изомеров, что не происходит на практике.

Нами с помощью программы PASS была спрогнозирована активность синтезированных соединений **2a-g**. При анализе было обнаружено, что алкенилсульфиды **2a-e** с высокой степенью вероятности обладают цистостатической активностью ( $P_a$  0.655–0.740) и являются антагонистами пуринов ( $P_a$  0.638–0.691). Токсичность пуринов **2a-g** были исследована с помощью программы GUSAR. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что пурины **2a-g** относятся к слаботоксичным веществам.

Исследование *in vitro* было осуществлено на примере 1 % растворов сульфидов **2b** и **2e**, была изучена бактерицидная активность на условно-патогенном штамме аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, контролем служило известное антибактериальное средство – цефазолин. Исследование показало, что соединение **2b** и **2e** интенсивно подавляют развитие грамотрицательных бактерий (100 и 90.% соответственно).

## 2. Алкилирование теофиллинов

Алкилированием теофиллина (**6**) органилгалогенидами были получены 7-аллил- (**7a**), 7-металлил- (**7b**), 7-пренил- (**7c**), 7-бут-3-енил- (**7d**), 7-(2-бромаллил)- (**7e**), 7-циннамил- (**7f**), 7-пропаргил- (**7g**) и 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)теофиллин (**7h**).



6, 7 R' = H, 7 R = a CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (91 %), b CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> (69 %), c CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (67 %), d CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (92 %), e CH<sub>2</sub>-C(Br)=CH<sub>2</sub> (86 %), f CH<sub>2</sub>-CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (74 %), g CH<sub>2</sub>-C≡CH (75 %), h CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4 (35 %), a, c, e, g, h Hlg = Br, b, f Hlg = Cl; 8, 9 R' = Cl, 9 R = a CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (84 %), b CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> (56 %), c CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (86 %), d CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (75 %), e CH<sub>2</sub>C≡CH (74 %), f CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4 (40 %), a, c, f Hlg = Br, b Hlg = Cl

Соединения 7b,e,f были синтезированы впервые. Реакции осуществлялись в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при нагревании (100 °C). При взаимодействии теofilлина 6 с дихлоридиэтиловым эфиром при соотношении 1:1 в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуется 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]теofilлин (7i), который легко гидролизуется с образованием 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]теofilлина (7j).

Алкилированием 8-хлортеofilлина (8) в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при нагревании (100 °C) получены 7-аллил- (9a), 7-металлил- (9b), 7-пренил- (9c), 7-(бут-3-енил)- (9d), 7-пропаргил- (9e) и 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-8-хлортеofilлины (9f).

Соединения 9b,d,f были синтезированы впервые. Структура соединения 9b была подтверждена методом РСА.

Общим для спектров ЯМР <sup>1</sup>H анализируемых производных теofilлинов 7 и 9 является наличие двух трехпротонных синглетов метильных групп: N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub> в области 3.15–3.45 м.д. и N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub> в области 3.30–3.60 м.д. Для большинства представленных теofilлинов сигналы протонов N<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>-группы расположены в области 4.80–5.20 м.д. Исключение составляют

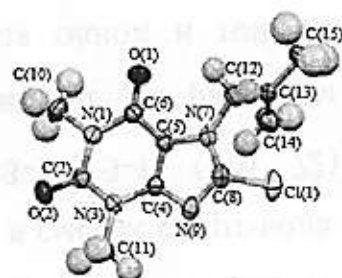


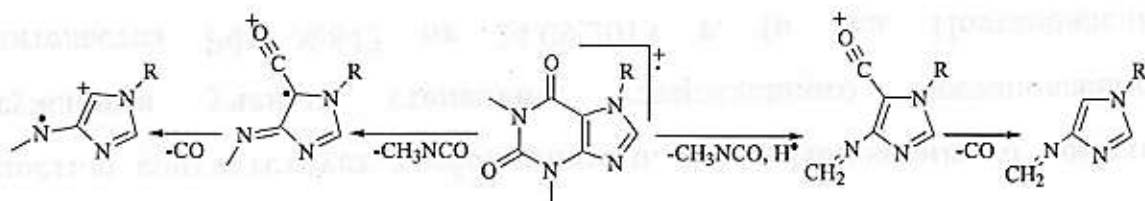
Рисунок 1 – Общий вид соединения 9b по данным метода РСА

бутенилтеofilлины 7d и 9d, в спектрах которых эти сигналы проявились при 4.35–4.45 м.д., а также теofilлин 9f, в котором соседняя с метиленовым фрагментом карбонильная группа приводит к сдвигу сигнала в более слабое поле (6.00 м.д.).

В масс-спектрах 7a,b,d,f,g и 9a-e интенсивность пиков молекулярного иона [M]<sup>++</sup> варьируется от 15 % до 100 %. Во всех масс-спектрах анализируемых производных, кроме производных 7f-h, присутствует пик с m/z 180 или 214 (теofilлин или 8-хлортеofilлин), что свидетельствует об отщеплении алкильной группы в результате разрыва связей N<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>. Во всех масс-спектрах производных 9, кроме пренилтеofilлина 9c, наблюдается отщепление хлор-радикала, а в случае металлилтеofilлина 9b этот пик является максимальным. Для масс-спектров исследуемых соединений характерным является элиминирование метилизоцианата, в случаях теofilлинов 7a,b и 9a происходит дальнейший отрыв H<sup>+</sup> и образование катиона. В

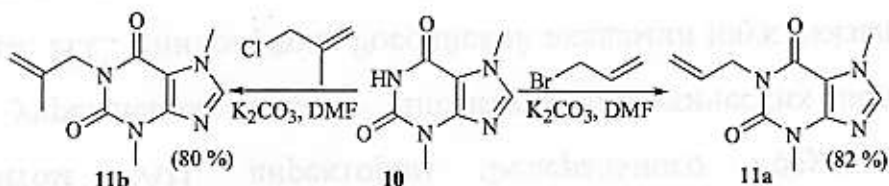


случае бромаллилтеофиллина 7e элиминирование метилизоцианата сопровождается элиминированием бром-радикала. Дальнейший отрыв CO приводит к образованию имидазолов.



### 3. Алкилирование теобромина

Алкилированием теобромина (10) аллилгалогенидами в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  при нагревании (100 °С) получены 1-аллилтеобромин (11a) и 1-металлилтеобромин (11b).



Сигналы метильных групп  $N^3CH_3$  производных теобромина 11a,b (3.35–3.45 м.д.) близко совпадают с полученными ранее данными по теофиллинам.

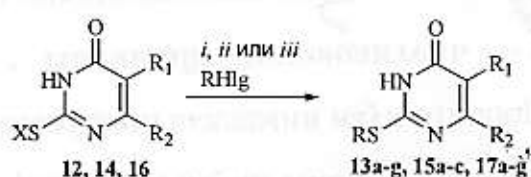
Для алкенилтеоброминов 11a,b характерно наличие в масс-спектрах пиков:  $[M]^+$  и  $[M-CH_3]^+$ , которые обладают максимальной интенсивностью. В отличие от теофиллинов 7, для масс-спектров теоброминов 11 не характерен отрыв алкильного радикала и образование пиков с  $m/z$  180.

### 4. Алкилирование замещенных урацил-2-тионов

Взаимодействием 6-аминоурацил-2-тиона (12) с органилгалогенидами в водно-спиртовой среде в присутствии щелочи были получены 2-аллилсульфанил- (13a), 2-металлилсульфанил- (13b), 2-пренилсульфанил- (13c), 2-бут-3-енилсульфанил- (13d), 2-(2-бромаллил)сульфанил- (13e), 2-циннамилсульфанил- (13f), 2-пропаргилсульфанил- (13g), 2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-оны (13h). Соединения 13d,f,g получены впервые. Сульфиды 13a–с впервые были выделены в виде кристаллических веществ, по литературным данным они представляют собой масла.

При алкилировании натриевой соли 6-фенилурацил-2-тиона (14) были синтезированы 2-аллилсульфанил- (15a), 2-металлилсульфанил- (15b) и 2-пренилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3H)-оны (15c). Сульфиды 15b,c получены впервые.

Алкилированием натриевой соли 5-аллил-6-метилурацил-2-тиона (16) в водно-спиртовой среде (10:1) органилгалогенидами впервые были синтезированы 2-аллилсульфанил- (17a), 2-металлилсульфанил- (17b), 2-пренилсульфанил- (17c), 2-бут-3-енилсульфанил- (17d), 2-пропаргилсульфанил- (17e), 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-оны (17f) и 2-((5-аллил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил)уксусная кислота (17g). Структура соединения 17f была подтверждена методом РСА.



13a-c, e-g, 15a-c / KOH, H<sub>2</sub>O-EtOH (10:1);  
13d ii KOH, EtOH; 17a-g iii H<sub>2</sub>O-EtOH (10:1), Δ

R = a CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (13 87 %; 15 30 %; 17 87 %),  
b CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> (13 80 %; 15 30 %; 17 42 %),  
c CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (13 92 %; 15 31 %; 17 30 %),  
d CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (13 60 %; 17 52 %),  
13e CH<sub>2</sub>-C(Br)=CH<sub>2</sub> (87 %),  
13f CH<sub>2</sub>-CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (76 %), 13g CH<sub>2</sub>-C≡CH (87 %),  
13h CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (89 %), 17e CH<sub>2</sub>-C≡CH (27 %),  
17f CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (86 %), 17g CH<sub>2</sub>-COOH (21 %);  
12, 13 R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>; 14, 15 R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
16, 17 R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

В масс-спектрах соединений 13a-h и 17a,b,d,f,g присутствует пик молекулярного иона. В случае соединений 13a,b и 17a,b максимальной интенсивностью обладает пик, который обусловлен образованием устойчивых ароматических триазолопиримидинов вследствие элиминирования метил-радикала.

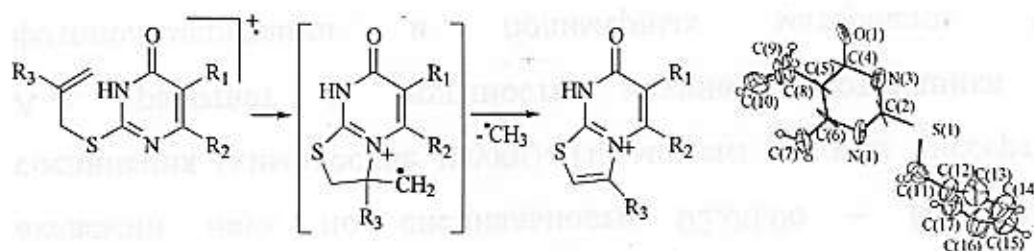
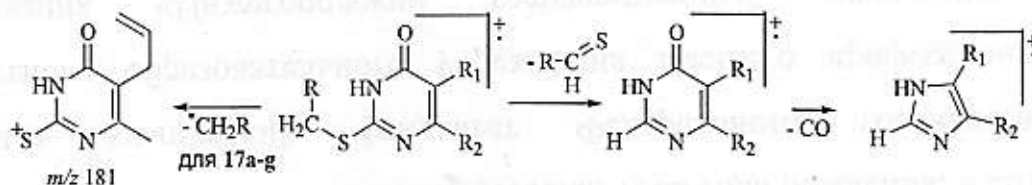


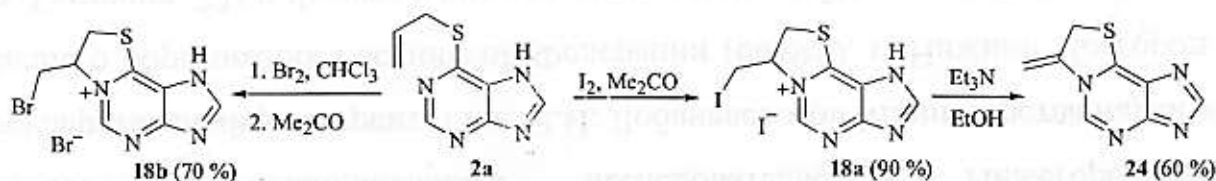
Рисунок 2 –  
Общий вид  
соединения  
17f по данным  
метода РСА

В масс-спектрах соединений 13a,c,h и 17a,b,d,f,g наблюдаются пики, обусловленные разрывом связи C-S проявляется тенденция к образованию пиков, принадлежащих имидазолам, изображенным ниже, для соединений 17 характерно образование пиков, свидетельствующих о разрыве связи.



## 5. Гетероциклизация S-производных пуриин-6-тионов

Ранее взаимодействием 6-аллилсульфанилпурина **2a** с бромом и иодом были получены галогениды 7-(галогенметил)-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**18a,b**).



Нами впервые иодид **18a** был получен в одну стадию при взаимодействии аллилсульфида **2a** с иодом в ацетоне, структура подтверждена методом РСА.

Нами установлено, что при взаимодействии иодида **18a** с триэтиламином происходит элиминирование HI с образованием тиазолопурина **24**.

Реакции галогенциклизации могут быть осуществлены под действием галогенов, полученных *in situ* (окислительная галогенциклизация).

При попытке проведения окислительной галогенциклизации сульфида **2a** было обнаружено, что происходит гидролиз с образованием галогенидов 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния **19a-c**. При взаимодействии 6-аллилсульфанилпурина **2a** с пероксидом водорода в уксусной кислоте образуется ацетат **19d**.

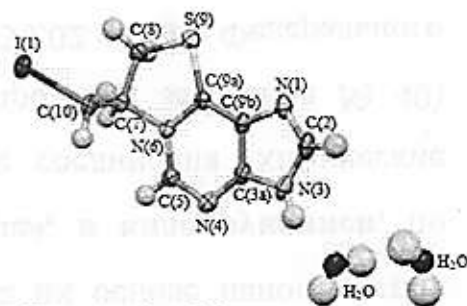
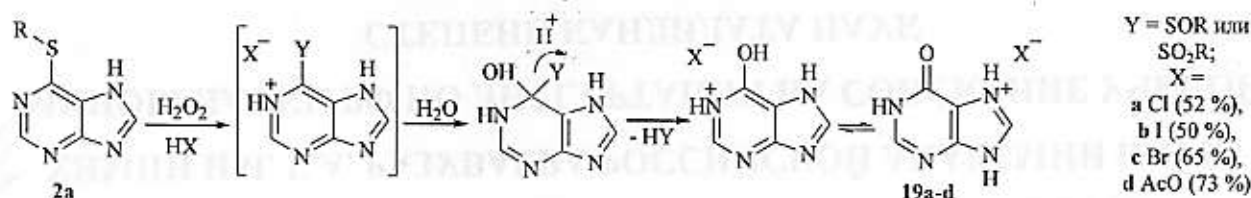
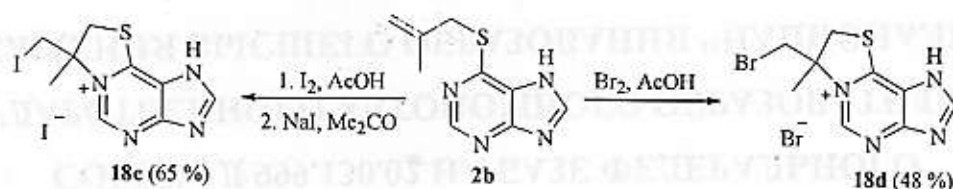


Рисунок 3 – Общий

вид гидрата соединения **18a** по данным метода РСА

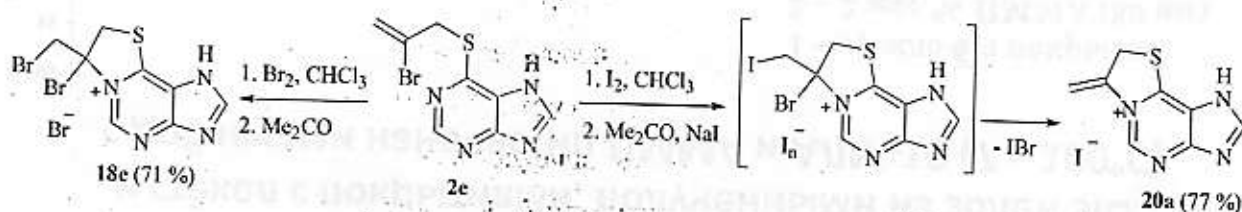


Впервые осуществлена гетероциклизация металилсульфида **2b** под действием иода и брома, реакции протекают с аннелированием пятичленного цикла и образованием галогенидов 7-(галогенметил)-7-метил-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**18c,d**).



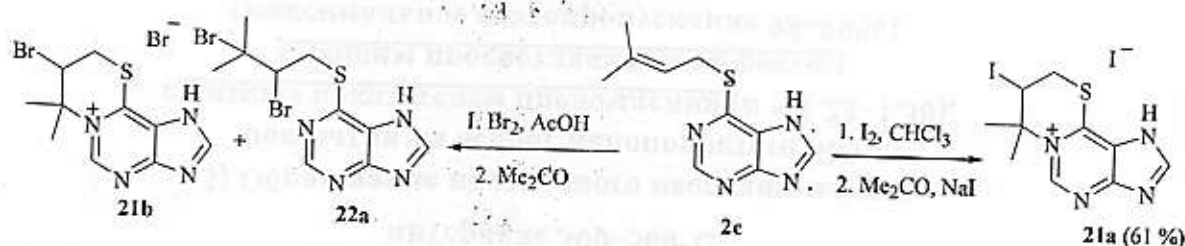
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тиазолопуринов **18c,d** трехпротонный синглет метильной группы оказался смещен в более слабое поле по сравнению с исходным метилсульфидом (1.82→2.00–2.10), характерным также является сдвиг протонов пиримидинового (8.70→9.30–9.60) и имидазольного (8.46→8.75–9.05) колец пуриновой системы.

Появление при  $\beta$ -атоме углерода алильного фрагмента электроакцепторного брома вместо электронодонорной метильной группы не влияет на направление реакции, происходит образование  $[i]$ -сочлененного тиазолопурина. Бромциклизация приводит к бромиду 7-бром-7-(бромметил)-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**18e**), в то время как иодциклизация не останавливается на образовании иодида 7-бром-7-(иодметил)-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния, а происходит элиминирование монобромид иода и образование иодида 7-метилен-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**20a**).

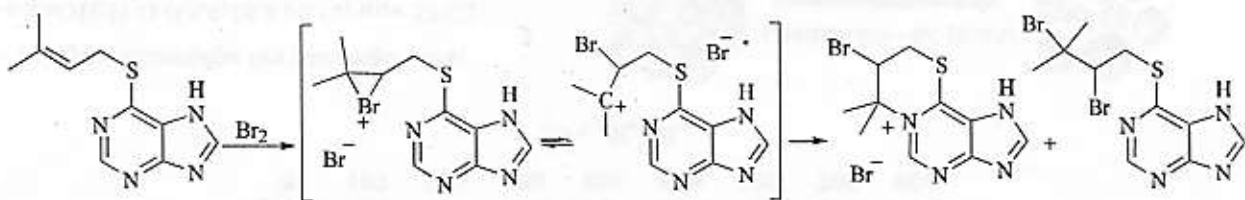


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  галогенидов **18e** и **20a** наблюдается выявленная нами зависимость: протоны пуриновой системы находятся в более слабое поле по сравнению с исходным сульфидом **2c**.

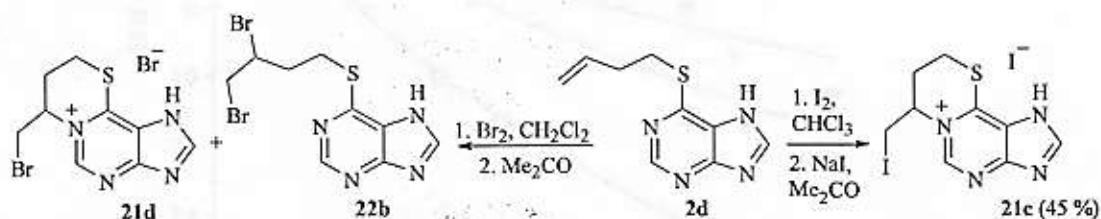
Установлено, что взаимодействие пренилсульфида **2c** с иодом при соотношении 1:2 в уксусной кислоте приводит к образованию иодида 7,7-диметил-8-иод-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**21a**). В отличие от иода реакция пренилсульфида **2c** с бромом в уксусной кислоте приводит к образованию смеси бромидов 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**21b**) и 6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурина (**22a**) в соотношении 1:0.2.



Таким образом, взаимодействие алкенилсульфанилпуринов с галогенами является примером реакций сопряженного присоединения, в которой конкурируют между собой галогенид-анион и эндоциклический атом азота.

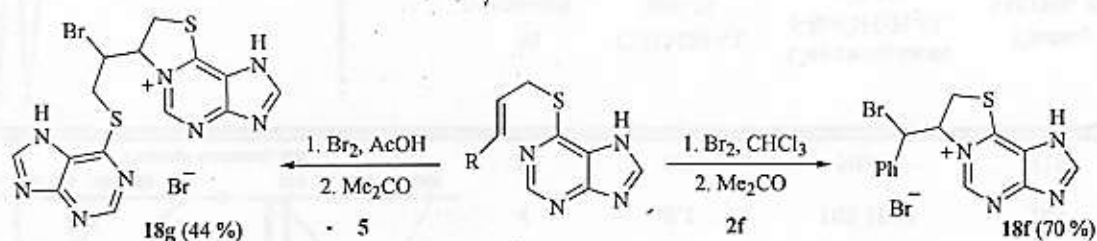


Взаимодействие бутенилсульфида **2d** с иодом приводит к образованию светло-желтого иодида 7-йодметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуридия (**21c**), а взаимодействие с бромом – к смеси бромида 7-бромметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуридия (**21d**) и 6-[(3,4-дибромбутил)сульфанил]пурина (**22b**) при соотношении 0.5:1.



Для тиазинопуринов **21a-d**, как и для тиазолопуринов **18a-e** и **20a**, характерно смещение сигналов кольца в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в более слабое поле (8.75–9.45 м.д.), что не происходит в случае аддуктов **22a,b**.

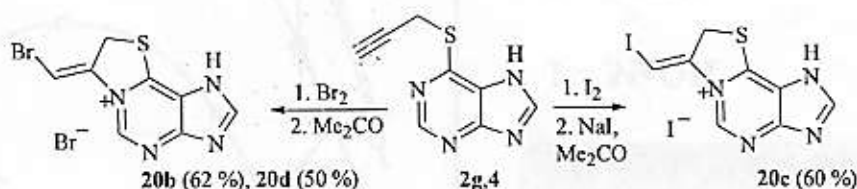
Неожиданно для нас обнаружено, что взаимодействие сульфидов **2f** и **5** с бромом приводит к аннелированию тиазольных циклов с образованием бромида 7-бром(фенил)метил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуридия (**18f**) и 7-(2-(пурин-6-илсульфанил)-1-бромэтил)-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуридия (**18g**), соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта взаимодействия циннамилсульфида **2f** с бромом присутствуют сигналы протонов  $\text{CHBr}$  и  $\text{N}^+\text{CH}$  при 5.20–5.30 м.д.



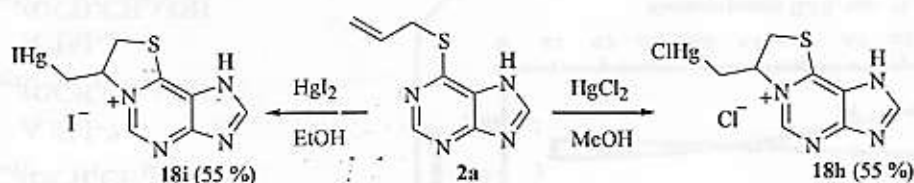
Протоны пиримидинового и имидазольного колец тиазолопуриниевой системы, как и в случае других конденсированных систем, проявились в более слабом поле (8.48→8.98 м.д. и 8.66→9.45 м.д.). Протоны второй пуриновой системы в случае соединения **18g** проявились близко к сигналам исходного сульфида **5** (8.48→8.57 м.д. и 8.66→8.75 м.д.).

При реакции пропаргилсульфида **2g** с двухкратным избытком брома и иода, а также при взаимодействии пропаргилсульфида **4** с бромом образуются галогениды (7*E*)-(5-амино)-7-галогенметилен-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**20b-d**).

Относительная конфигурация экзоциклической двойной связи определена в случае иодида **20c** с помощью измерения ЯЭО в эксперименте 2D NOESY. В спектре наблюдаются кросс-пики протона 2 положения пуринового цикла с протоном СН1, что возможно только при *E*-конфигурации двойной связи.



Впервые изучено взаимодействие соединения **2a** с галогенидами ртути и установлено, что происходит внутримолекулярная гетероциклизация и образование галогенидов 7-галогенмеркурометил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**18h,i**). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H галогенидов **18h,i** о прохождении гетероциклизации свидетельствуют появление сигналов СН<sub>2</sub>Hg при 2.20–2.30 м.д. и сдвиг сигналов пуринового кольца в более слабое поле (8.24→8.60–8.65 и 8.58→9.15–9.30 м.д.).



По данным программы PASS найдено, что трициклические пурины **18a–f**, **20a** обладают намного меньшей вероятностью проявления противоопухолевой активности, чем исходные сульфиды **2a-g**. При этом иодид **20a** с 99 % вероятностью является агонистом апоптоза, а бромид **18b** с 79 % вероятностью является антагонистом железа.

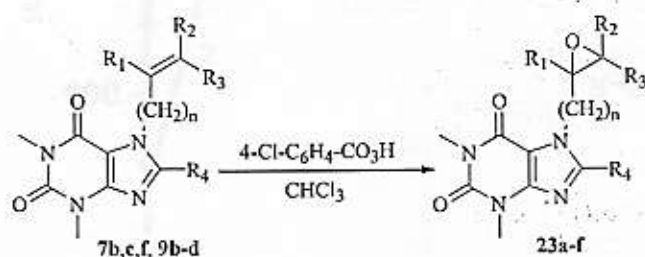
На основании оценки токсичности пуринов **18a–f**, **20a** с помощью программы GUSAR можно сделать вывод, что они относятся к слаботоксичным веществам.

Исследования *in vitro* были осуществлены на примере на примере 1 % растворов соединений **18c** и **20a**. Изучение бактерицидной активности проводилось на условно-патогенных штаммах аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, а изучение фунгицидной активности – на грибах *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Контролем служили клотримазол и цефазолин. Показано, что иодид **20a** ингибирует биопленкообразование культур *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, но не оказывает влияния на рост культуры *Aspergillus niger*. Иодид **18c**

ингибирует био пленкообразование всех трех культур. Однако зоны угнетения роста штаммов-возбудителей (*Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*) для препаратов 18с (8 и 8 мм) и 20а (7 и 6 мм) оказались ниже зоны действия цефазолина и клотримазола (15 и 18 мм).

## 6. Гетероциклизация 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов

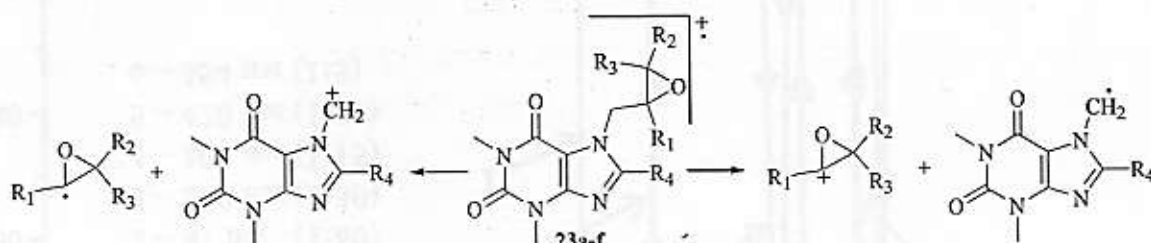
Нами было, установлено, что 7-алкенилтеофиллины 7b,c,f и 9b-d вступают в реакцию Прилежаева с *m*-хлорнадбензойной кислотой, при этом были получены оксираны 23a-f.



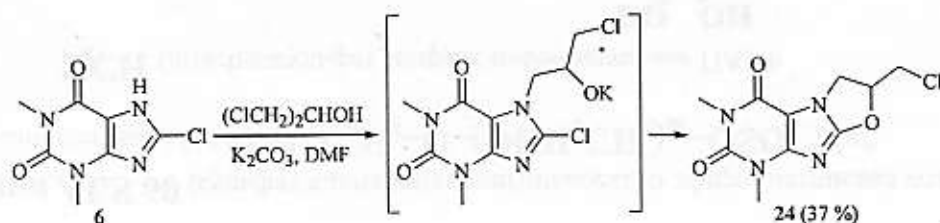
a n = 1, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H (40 %),  
 b n = 1, R<sub>1</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> (21 %),  
 c n = 1, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (15 %),  
 d n = 1, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = Cl (35 %),  
 e n = 1, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Cl (23 %),  
 f n = 2, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = Cl (29 %)

В масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов [M]<sup>+</sup>. Максимальной интенсивностью в случае оксиранов 23a-f обладают пики с *m/z* 180 и 224, принадлежащие катион-радикалам теофиллинов 6 и 8, присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллинов 6 и 8.

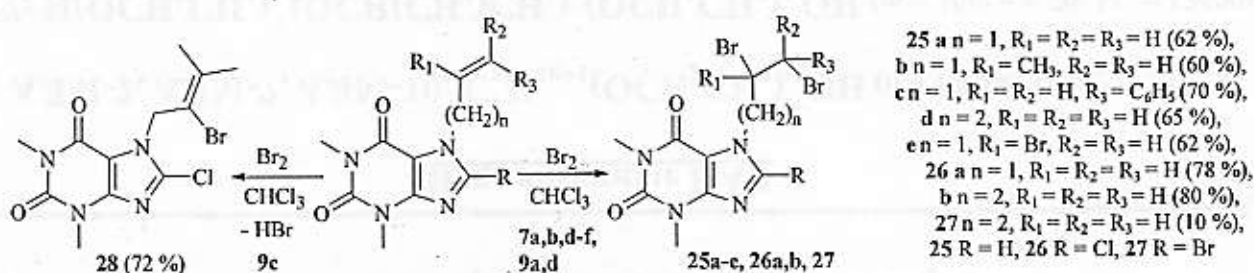
Для всех полученных оксиранов, кроме соединения 23d, характерно наличие пиков, обусловленных образованием катиона 7-метиленипуриния. Пики, принадлежащие катионам, образованным в результате фрагментации эпоксипропильной группы присутствуют в масс-спектрах соединений 23a,b.



Реакция теофиллина 6 с 1,3-дихлорпропан-2-олом не останавливается на стадии образования *N*-замещенного теофиллина, а происходит дальнейшее внутримолекулярное замещение с образованием 7-хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-диона (24). В масс-спектре оксазопурина 24 характерным является отрыв хлор-радикала и радикала <sup>•</sup>CH<sub>2</sub>Cl.



При взаимодействии алкенилтеофиллинов **7a,b,d-f** и **9a,d** с бромом образуются дибромпропил(бутил)теофиллины **25a-e** и **26a,b**. Продуктов гетероциклизации в реакционной смеси не обнаружено. В случае бутенилтеофиллина **7d** в реакционной смеси был обнаружен минорный продукт – 8-бром-7-(3,4-дибромбутил)теофиллин (**27**). Структура соединений **25e** и **26a** было подтверждено методом РСА.



Методом ЯМР <sup>1</sup>H было обнаружено, что взаимодействие пренилтеофиллина **9c** с бромом не останавливается на стадии образования дибромпроизводного, а происходит дальнейшее элиминирование HBr с образованием 7-(2-бром-3-метилбут-2-ен-1-ил)-8-хлортеофиллина (**28**).

В случае пропаргилтеофиллина **7g** реакция с бромом останавливается на образовании 7-(2,3-дибромаллил)теофиллина (**29**), в спектре ЯМР характерным является однопротонный триплет =CHBr при 7.24 м.д.

Соединения **25a,c,e**, **26a**, **28** и **29** были исследованы методом масс-спектрометрии. В масс-спектрах всех соединений, кроме теофиллина **28**, присутствует пик молекулярного иона.

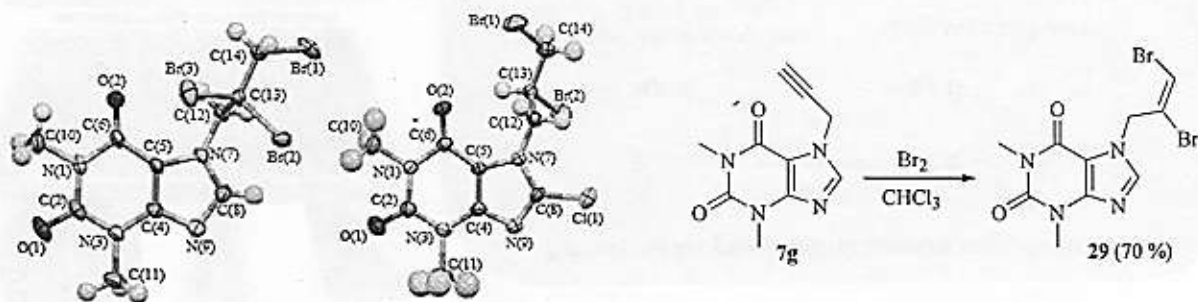
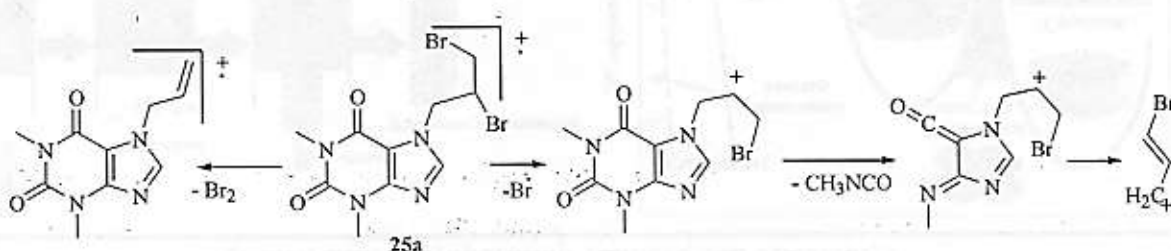


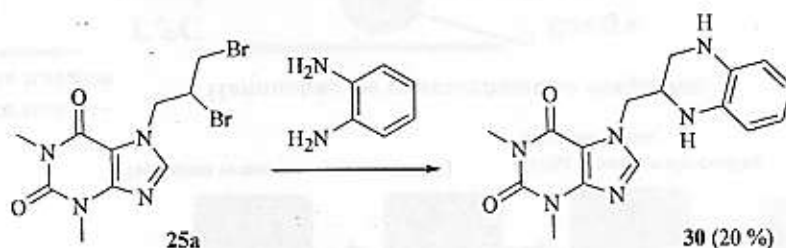
Рисунок 4 – Общий вид соединений **25c** (слева) и **26a** (справа) по данным метода РСА



Молекулярные ионы проявляются в виде характерных для соединений с галогенами мультиплетов. Максимальной интенсивностью в случаях 25a, e, 26a и 29 обладает пик, обусловленный элиминированием бром-радикала, для соединения 28 – это пики, обусловленные элиминированием HBr, а для теофиллина 25c – пик, принадлежащий циннамилкату. Для масс-спектров характерно образование исходных теофиллинов с  $m/z$  180 или 214, а для соединений 25a, c, e, 26a и 28 также характерно отщепление молекулы брома с образованием исходных теофиллинов. Рассмотрим в качестве примера дибромпропилтеофиллин 25a, отрыв бром-радикала и дальнейшее элиминирование метилизоцианата приводят к образованию имидазола, а также 3-бромаллильного катиона.

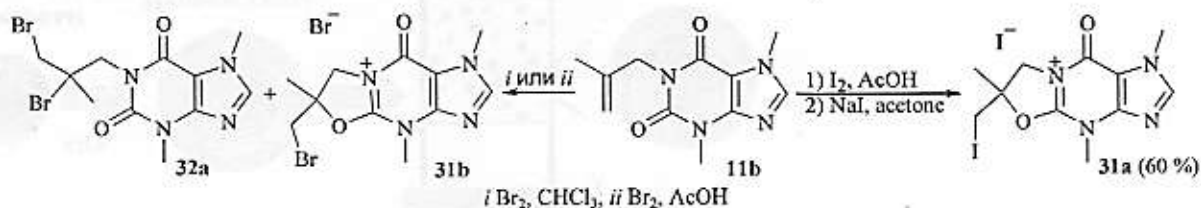


На примере дибромпропилтеофиллина 25a показано, что взаимодействием дибромпроизводных с *o*-фенилендиамином приводит к образованию хиноксалинового кольца, таким образом получен 7-[(1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)метил]теофиллин (30). В спектре характерным является появление сигналов ароматических протонов в области 6.85–7.05 м.д.



## 7. Гетероциклизация 1-алкенилтеоброминов

Найдено, что реакция теобромина 11b с иодом протекает с образованием иодида 6-иодметил-1,4,6-триметил-9-оксо-3a,4,6,7,9,9a-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния (31a).

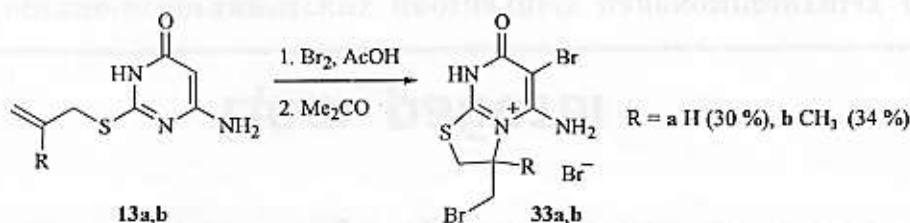


При этом взаимодействие металилтеобромина **11b** с бромом протекает сложное. В реакционной смеси обнаружен бромид 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния (**31b**), а также продукт присоединения брома по двойной связи: 1-(2,3-дибром-2-метилпропил)теобромин (**32a**).

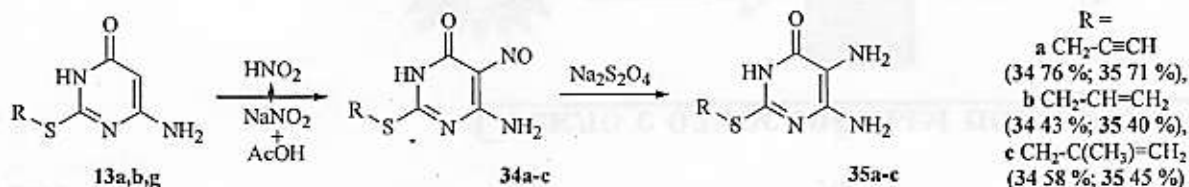
Иначе протекает взаимодействие теобромина **11a** с бромом, происходит образование 1-(2,3-дибромпропил)теобромина (**32b**).

### 8. Гетероциклизация 2-органилсульфанилпиримидин-4(3*H*)-онов

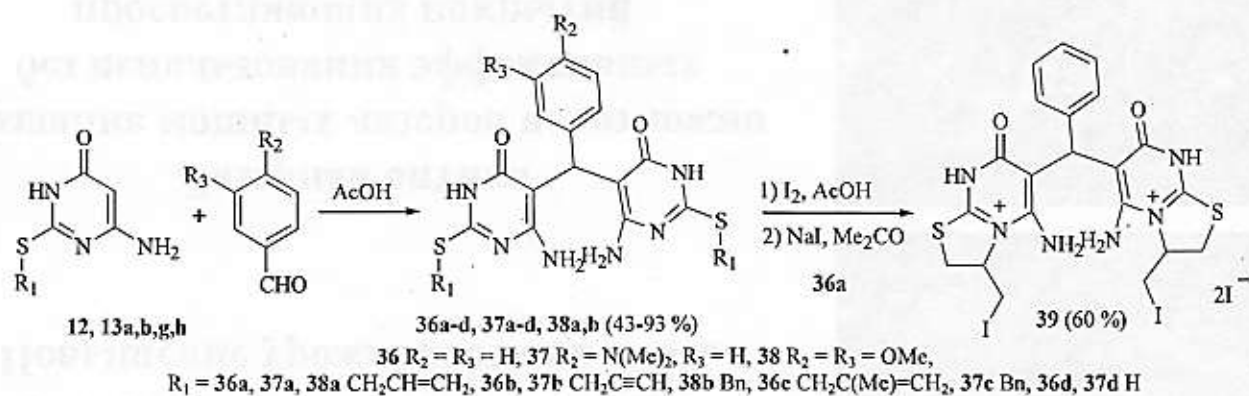
Взаимодействие аллилсульфидов **13a,b** с бромом в уксусной кислоте приводит не только к аннелированию тиазольного цикла, но и к замещению протона 5 положения пиримидинового кольца на бром, в результате были выделены бромиды 5-амино-3-бромметил-(3-метил)-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**33a,b**).



О легкости замещения протона в пиримидиновом цикле свидетельствует то, что при взаимодействии сульфидов **13a,b,g** с мягким электрофилом, азотистой кислотой, полученной *in situ*, происходит нитрозирование в положение 5 с образованием 2-пропаргилсульфанил-, 2-аллилсульфанил- и 2-металилсульфанил-6-амино-5-нитропиримидин-4(3*H*)-онов (**34a-c**). Дальнейшее восстановление сульфидов **34a-c** дитионитом натрия приводит к образованию диаминов **35a-c**.

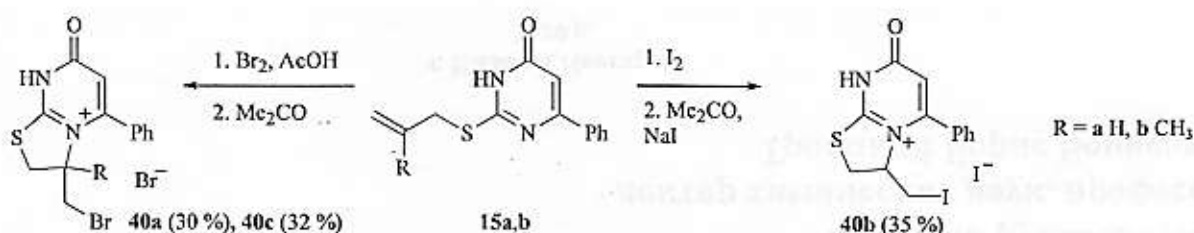


Установлено, что взаимодействие дипиримидина **36a** с иодом приводит к аннелированию двух тиазольных колец с образованием иодида 6,6'-(фенилметил)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**39**).

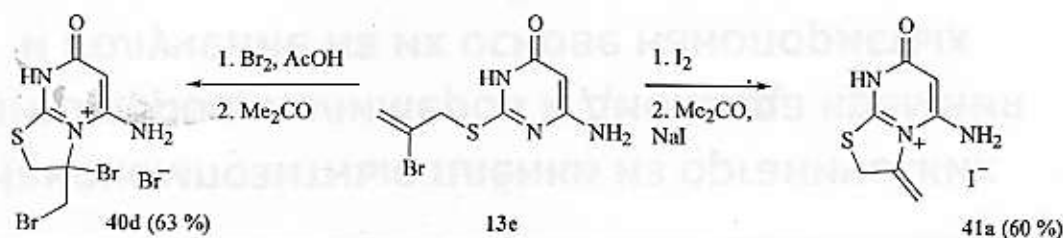


Соединение 36a, как и дипириимидины 36b,c, 37a-c и, 38a,b получено нами при взаимодействии 2-органисульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов 13a,b,g с бензальдегидом, а также соединений 13a,g,h с 4-диметиламинобензальдегидом и 13a,h с 3,4-диметоксибензальдегидом в соотношении 2:1 в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре. Аналогично взаимодействием урацила 12 с бензальдегидом и 4-диметиламинобензальдегидом получены дипириимидины 36d и 37d.

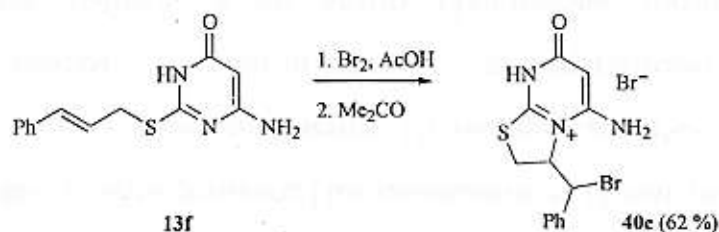
Взаимодействие аллилсульфида 15a с бромом и иодом, а также метилаллилсульфида 15b с бромом приводит к аннелированию тиазольного цикла и образованию тиазоло[3,2-a]пиримидинонов 40a-c.



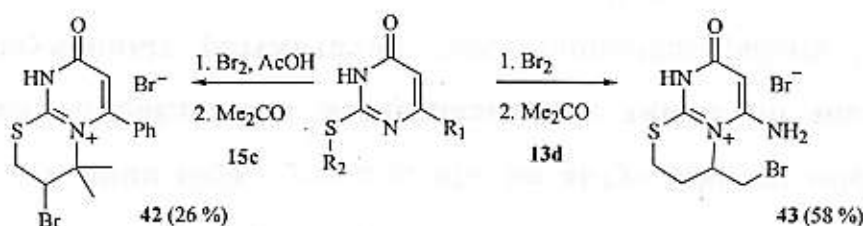
Обнаружено, что реакция бромаллилсульфида 13e с иодом сопровождается отщеплением бромистого иода с образованием иодида 5-амино-3-метилен-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (41a). При этом бромциклизация приводит к образованию бромида 5-амино-3-бром-3-бромметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (40d).



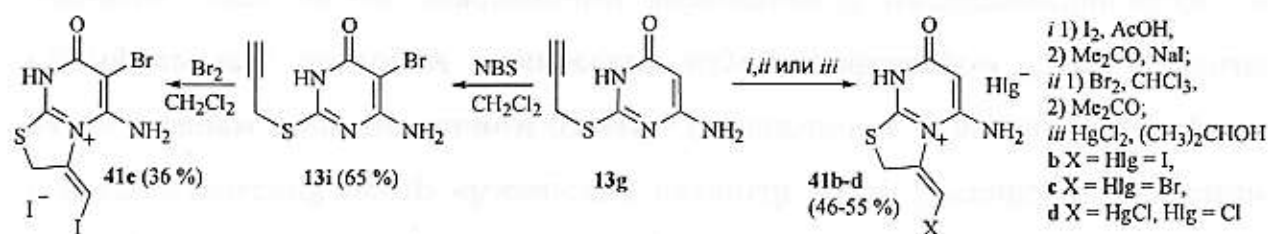
В результате взаимодействия с бромом циннамилсульфида **13f** получен бромид 5-амино-3-(бром(фенил)метил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**40c**), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектре отсутствуют сигналы винильных протонов, при этом об образовании тиазольного цикла свидетельствует появление сигнала  $\text{CHBrPh}$  при 5.58 м.д.



Взаимодействие пренилсульфида **15c** и бутенилсульфида **13d** с бромом приводит к образованию бромидов пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазиния **42** и **43**.



Взаимодействие пропаргилсульфида **13g** с иодом, бромом и хлоридом ртути, а также реакция с бромом 2-пропаргилсульфанил-6-амино-5-бромпиримидин-4(3*H*)-она (**13i**), полученного реакцией сульфида **13g** с NBS, приводит к образованию галогенидов тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **41b-c**.



Сульфид **17g** реагирует с галогенами с аннелированием фуранового цикла, циклизация сопровождается элиминированием галогеноводорода, так при взаимодействии с бромом и иодом были получены 2-бензилсульфанил-6-бром(иод)метил-4-метил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидины (**44a,b**). Структура соединения **44a** была подтверждена методом РСА.

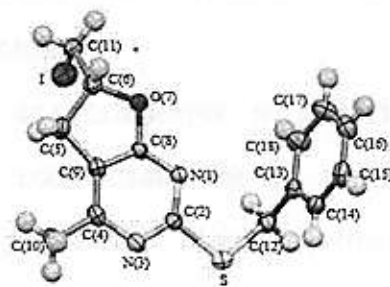
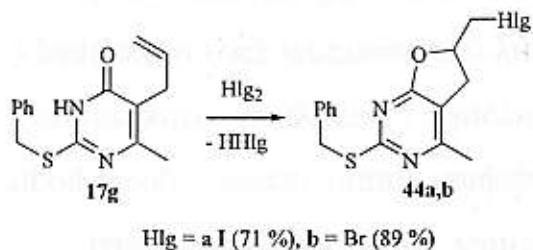
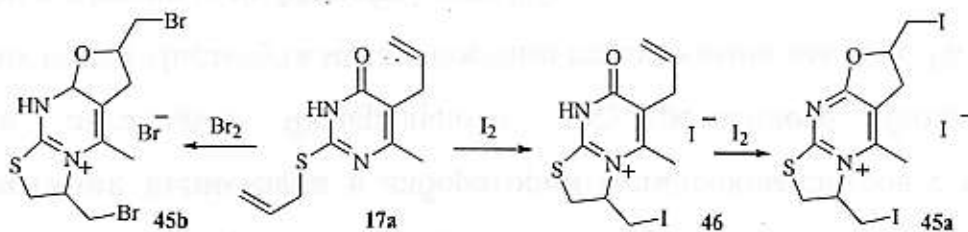


Рисунок 5 –  
Общий вид  
соединения  
**44a** по  
данным  
метода РСА

В масс-спектре фууро[2,3-*d*]пиримидина **44a** присутствует пик молекулярного иона, максимальной интенсивностью обладает пик, принадлежащий тропиллий-катиону.

Нами впервые исследована гетероциклизация аллилсульфида **17a** в результате чего образуется новая гетероциклическая система, выделенная в виде иодида и бромида 3,7-бис(иод(бром)метил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофууро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**45a,b**). Важно отметить, что взаимодействие с иодом в диэтиловом эфире приводит к образованию соединения **45a**, при осуществлении реакции аллилсульфида **17a** с иодом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  происходит образование смеси иодидов **45a** и **46**.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам работы были сформулированы следующие выводы:

1. Разработан метод алкилирования пурин-6-тиона, 6-аминоурацил-2-тиона, 6-фенилурацил-2-тиона и 5-аллил-6-метилурацил-2-тиона органилгалогенидами в водно-спиртовой среде (10:1) с образованием неизвестных ранее S-производных пурин-6-тионов и пиримидин-2-тионов. Осуществлен синтез ранее неизвестных производных теofilлина, 8-хлортеofilлина и теобромина алкилированием в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Строение доказано методами хромато-масс спектрометрии и ЯМР.

2. Найдено, что S-аллильные, S-металлильные, S-циннамилные и S-пропаргильные производные пурин-6-тионов, 6-аминоурацил-2-тиона и 6-фенилурацил-2-тиона реагируют с бромом и иодом с аннелированием тиазолового цикла, S-пренильные и S-бут-3-енильные производные – тиазинового цикла, а при иодциклизации 6-(2-бромаллил)сульфанилпурина и 2-(2-бромаллил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она – тиазольного цикла с элиминирование бромистого иода.

3. Показано, что иодциклизация 5,5'-фенилметилена-бис(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она), полученного конденсацией 2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с бензальдегидом, приводит к аннелированию двух тиазольных колец.

4. Впервые получена новая гетероциклическая система – фууро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин взаимодействием 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она с иодом и бромом. Реакцией 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она с иодом и бромом синтезированы неизвестные ранее замещенные фууро[2,3-*d*]пиримидины, структура которых доказана методом РСА.

5. Разработан метод синтеза тиазоло[2,3-*i*]пуриновых систем гетероциклизацией 6-аллилсульфанилпурина под действием хлорида и иодида ртути (II).

6. Установлено, что реакция 1-металлилтеобромина с иодом приводит к образованию линейного оксазолопурина, а взаимодействие 8-хлортеофиллина с 1,3-дихлорпропан-2-олом – к образованию замещенного оксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-диона.

7. Показано, что иодиды 7-иодметил-7-метил-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния и 7-метилен-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния проявляют антибактериальную и антимикотическую активность, а 6-металлилсульфанил- и 6-(2-бромаллил)сульфанилпурины проявляют антибактериальную активность.

Перспективы исследований в данной области автор видит в дальнейшей разработке простых и доступных региоселективных методов синтеза тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фууро, тиазино)пиримидинов, а так же в исследовании их фармакологической активности.

#### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ким, Д.Г. Галогенциклизация 2-аллил(пропаргил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов / Д.Г.Ким, К.Ю. Ошеко<sup>1</sup>, Т.В.Фролова // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, №12. – С. 1863–1866.

2. Ошеко, К.Ю. Исследование N-алкильных производных теофиллина методом хромато-масс-спектрометрии / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, А.Ф. Алзамилы, Т.Д. Еременко // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2018. – Т. 10, №4. – С. 12–24.

3. Ошеко, К.Ю. Синтез конденсированных тиазоло- и тиазинопуриновых систем, содержащих 6-тиопурины (миниобзор) / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54, №7. – С. 675–679.

4. Ошеко, К.Ю. Синтез [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриновых систем / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, №9. – С. 1390–1394.

5. Петрова, К.Ю. Синтез [1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриниевых систем галогенциклизацией 6-пренилсульфанил- и 6-(бут-3-енил)сульфанилпуринов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, №2. – С. 186–191.

6. Петрова, К.Ю. Взаимодействие 1-аллил(металлил)теобромина с галогенами / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.Д. Еременко // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, №4. – С. 561–565.

7. Петрова, К.Ю. Синтез и галогенциклизация 2-бензил(аллил)сульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-онов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин, Д.М. Захарова // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56, №1. – С. 41–46.

8. Петрова, К.Ю. Синтез и исследование свойств 7-алкенил(пропаргил)-8-хлортеофиллинов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, №11. – С. 1679–1685.

9. Петрова, К.Ю. Конденсация S-замещенных 6-амино-2-тиоурацилов с бензальдегидами / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, М.Ю. Сергеев // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2020. – Т. 12, №1. – С. 76–83.

10. Петрова, К.Ю. Синтез и исследование свойств 7-замещенных теофиллинов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2020. – Т. 12, №1. – С. 93–100.

#### Тезисы докладов

1. Ошеко, К.Ю. Синтез и гетероциклизация S-аллильных производных 6-фенил-2-тиоурацила / К.Ю. Ошеко, Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Тез. докл. Всероссийской молодежной школы-конференции с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», Санкт-Петербург, 2014. – С. 95.

2. Ошеко, К.Ю. Синтез, галогенирование и нитрозирование 2-аллилсульфанил- и 2-пропаргилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинонов / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким // Тез. докл. XX Российской молодежной школы-конференции по органической химии «Пчелка», Казань, 2017. – С. 185.

3. Петрова, К.Ю. Синтез и галогенциклизация замещенных 6-аллилсульфанилпуринов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Тез. докл. XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 2019. – С. 266.

<sup>1</sup> Публикации автора под фамилией Ошеко считать публикациями Петровой в связи с изменением фамилии в 2018 году (основание: свидетельство о заключении брака П-ИВ № 832457). Работы №1–10 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК

4. Захарова, Д.М. Синтез и взаимодействие с галогенами 2-арил(алкенил, пропаргил)сульфанил-5-аллил-6-метил-4(3H)-пиримидинонов / Д.М. Захарова, К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким // Тез. докл. XXIX Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», Екатеринбург, 2019. – С. 361.

*Автор выражает глубокую признательность:*

*научному руководителю, д.х.н., профессору Киму Д.Г.;*

*сотруднику Института органического синтеза им. Постовского УрО РАН к.х.н. Кодессу М.И.;*

*доценту Уральского федерального университета им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина к.х.н. Ельцову О.С.;*

*профессору, старшему научному сотруднику управления научной и инновационной деятельности Южно-Уральского государственного университета (НИУ) д.х.н., Шарутину В.В.;*

*преподавателю Челябинского государственного университета, к.б.н. Корлякову К.А.*