

UDC 547.856

REGIOSELECTIVITY OF HALO- AND CHALCOGEN-INDUCED CYCLIZATION OF DIALLYLQUINAZOLIN-4-ONE

Diana Yu. Kulya,¹ Diana Zh. Kut,¹ Mykola M. Kut*,¹ Ruslan T. Mariychuk,² Mykhailo Yu. Onysko¹¹ Uzhhorod National University, Fedinets, Str. 53/1, Uzhhorod, 88000, Ukraine² University of Presov, 17th November str. 1, Presov, 08116, Slovak Republic

Received 15 October 2024; accepted 24 November 2024; available online 25 January 2025

Abstract

Objective. There is significant interest among medicinal chemists in compounds containing the quinazoline fragment due to their broad spectrum of biological activity and the need to develop new synthetic methods for these systems. Special attention is given to alkenyl and alkynyl derivatives of quinazolines, which serve as convenient models for studying electrophilic heterocyclization reactions. This study examines the effect of the electrophilic reagent's nature on the regiochemistry of electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-allyl-2-allylthioquinazolin-4-one. **Methods.** ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. **Results.** Experimental data indicate that the interaction of 3-allyl-2-allylthioquinazolin-4-one with hybrid halogen (iodine bromide) and the tetrahalides of selenium and tellurium leads to the regioselective formation of angular monohalides of 4-allyl-5-oxo-1,2,4,5-tetrahydrothiazolo[3,2-a]quinazolinium. It was noted that an excess of the electrophilic reagent does not affect the direction of halo- and chalcogen-induced heterocyclization. The interaction of 4-allyl-1-(iodomethyl)-5-oxo-1,2,4,5-tetrahydrothiazolo[3,2-a]quinazolin-10-ium bromide with potassium iodide and sodium perchlorate yielded the corresponding thiazolo[3,2-a]quinazolinium salts, confirming the stability of the organic cation in ion exchange reactions. **Conclusions.** This study investigated the regioselectivity of the electrophilic heteroannulation reaction of 3-allyl-2-allylthioquinazolin-4-one under the influence of halo- and chalcogen-containing electrophiles, resulting in monohalide salts of tetrahydrothiazolo[3,2-a]quinazolin-10-ium containing an allyl fragment at the 4-position of the thiazoloquinazoline.

Keywords: 3-allyl-2-allylthioquinazolin-4-one; thiazolo[3,2-a]quinazoline; electrophilic intramolecular cyclization; regioselectivity; organohalogen compounds; organochalcogen compounds.

РЕГІОСЕЛЕКТИВНІСТЬ ГАЛОГЕНО- ТА ХАЛЬКОГЕНОІНДУКОВАНОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ ДІАЛІЛХІНАЗОЛІН-4-ОНУ

Діана Ю. Куля,¹ Діана Ж. Кут,¹ Микола М. Кут*,¹ Руслан Т. Марійчук,² Михайло Ю. Онисько¹¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Фединця 56, м. Ужгород, 88000, Україна² Пряшівський університет, вул. 17 Листопада, 1, м. Пряшів, 08116, Словацька Республіка

Анотація

Мета. Велика зацікавленість фахівців в області медичної хімії сполуками, які містять хіназоліновий фрагмент, пов'язана з їх широким спектром біологічної активності та необхідністю розробки нових методів синтезу таких систем. Особливу увагу привертають алкенільні та алкінільні похідні хіназолінів, які є зручними моделями для вивчення реакцій електрофільної гетероциклізації. В даному дослідженні розглянуто вплив природи електрофільного реагента на регіохімію електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації 3-аліл-2-алілтїохіназолін-4-ону. **Методи.** ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопія. **Результати.** На основі експериментальних даних встановлено, що взаємодія 3-аліл-2-алілтїохіназолін-4-ону з гібридним галогеном (бромідом йоду) та тетрагалогенідами селену та телуру приводить до регіоселективного утворення ангулярних моногалогенідів 4-аліл-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолінію. Відмічено, що надлишок електрофільного реагенту не впливає на напрямок галогено- та халькогеноіндукованої гетероциклізації. Взаємодією 4-аліл-1-(йодометил)-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолін-10-ій броміду з калій йодидом та натрій перхлоратом одержано відповідні солі тіазоло[3,2-а]хіназолінію, що доводить стійкість органічного катіону в реакціях іонного обміну. **Висновки.** В результаті нашої роботи досліджено регіоселективність реакції електрофільного гетероанелювання 3-аліл-2-алілтїохіназолін-4-ону під дією галогено- та халькогеновмісних електрофілів, в результаті чого одержано моногалогенідні солі тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолін-10-ію, які містять алільний фрагмент в положенні 4 тіазолохіназоліну.

Ключові слова: 3-аліл-2-алілтїохіназолін-4-он; тіазоло[3,2-а]хіназолін; електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація; регіоселективність; галогенорганічні сполуки; халькогеноорганічні сполуки.

*Corresponding author: e-mail: mykola.kut@uzhnu.edu.ua

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v32i4.316035

Вступ

Велика зацікавленість фахівців в області медичної хімії сполуками, які містять хіназоліновий фрагмент, та потреба в пошуку

нових ефективних методів синтезу таких систем зумовлена широким спектром біологічної активності як самих функціонально заміщених хіназолінів [1], так і їх конденсованих похідних [2–12].

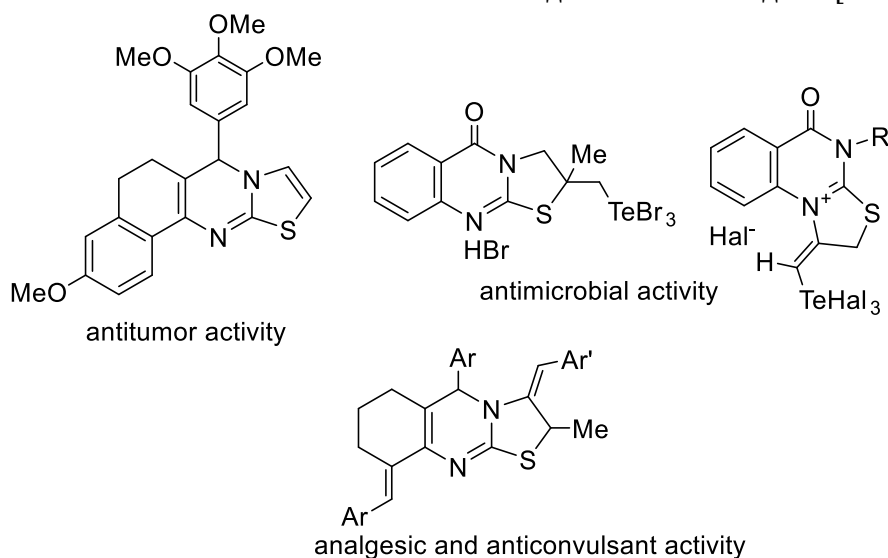


Рис. Біологічна активність тіазолохіназолінів
Fig. Biological activity of thiazoloquinazolines

Особливе місце в ряду хіназолінів займають його алкенільні та алкінільні похідні, які є біцентровими нуклеофільними системами, що робить їх зручними модельними об'єктами для вивчення реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації [13]. Аналіз літературних джерел засвідчує, що деякі аспекти синтезу тіазоло-, тіазино та тіазепінохіназолінів електрофільною циклізацією були висвітлені в роботах [13–16]. Зокрема, в роботі [15] описано процес галоциклізації S-алільних похідних 3-аліл-2-тіоксохіназолінів під дією бром та йоду за різних співвідношень вихідних реагентів.

Авторами встановлено, що під дією еквімолярної кількості бром відбувається галоциклізація тіоалкенільного фрагменту, а приєднання електрофільного реагенту до N(3)-алільного фрагменту спостерігається тільки за умови надлишку бром. Надлишок йоду не впливає на результат галогеноіндукованої циклізації, оскільки не відбувається його приєднання до подвійного зв'язку в положенні N³ хіназоліну (схема 1) [15]. Тому метою нашого дослідження є вивчити вплив природи електрофільного реагенту на регіохімію гетероанелювання 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-ону.

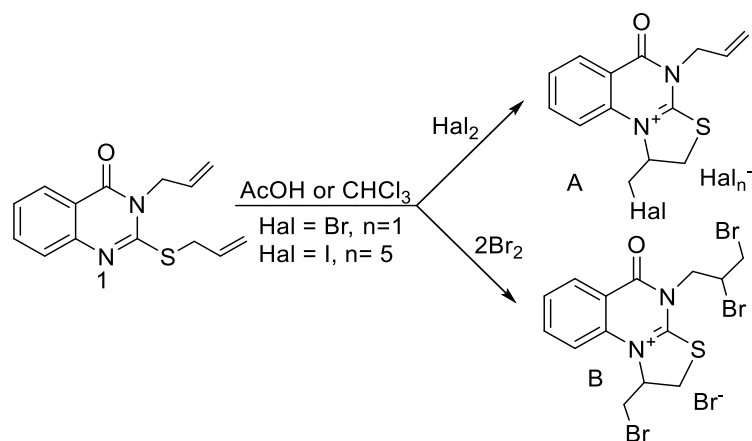


Схема 1. Літературні відомості по галоциклізації тіоетеру 1
Scheme 1. Literature data on halogenation of thioether 1

Результати та їх обговорення

У цій роботі ми хочемо повідомити про дослідження особливостей проходження процесу електрофільної гетероциклізації 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-ону під дією бромиду йоду, халькогентетрагалогенідів та порівняти реакційну здатність алільних замісників, які знаходяться біля атомів нітрогену та сульфуру. Особливістю вихідного хіназолону є те, що він містить два кратні зв'язки та два додаткових реакційних центри – атом нітрогену N¹ та атом оксигену карбонільної

групи, які можуть брати участь в анелюванні додаткового циклу.

Синтез 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-ону **1** проводили за описаною раніше методикою [15]. Виявилось, що взаємодія 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-ону **1** з еквімолярною кількістю гібридного галогену бромиду йоду в крижаній оцтовій кислоті приводить до утворення тіазолохіназоліну **2** з виходом 92 %. Збільшення надлишку гібридного галогену (2 еквіваленти) не змінює напрямку реакції (схема 2).

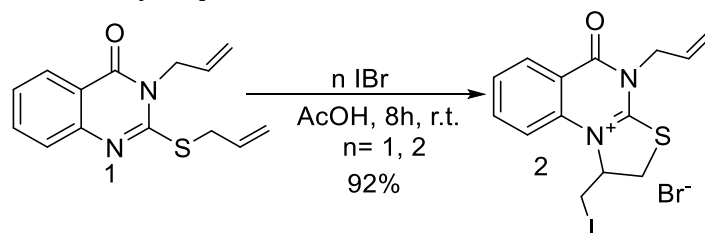


Схема 2. Йодоіндукована циклізація тїоетеру **1**
Scheme 2: Iodine-induced cyclization of thioether **1**

Склад та будову бромиду **2** доведено елементним аналізом та спектрами ЯМР. Важливою особливістю спектрів ¹H ЯМР сполуки **2** є відсутність сигналів протонів тїоалільного фрагменту. Натомість в спектрі ПМР солі **2** наявні сигнали протонів SCH₂-групи за 3.67 м.ч. та 3.58 м.ч. у вигляді триплету та дублету відповідно. Сигнали протонів CH₂I групи проявляються у вигляді дублет-дублетних сигналів за 3.99 м.ч. та 4.23 м.ч. Сигнал метінового протону зазнає слабкого зсуву і проявляється в спектрі за 6.08 м.ч. у вигляді мультиплету. Сигнал 3-N-алільного фрагменту не зазнав змін в порівнянні з вихідним тїоетером **1**. В спектрі ¹³C ЯМР бромиду **2** зникають сигнали sp²-гібридизованих атомів карбону тїоалільного фрагменту та спостерігається зсув їх в сильне поле спектру (11.0 м.ч., 34.1 м.ч.), що свідчить про галогенування кратного зв'язку в процесі електрофільної гетероциклізації. Про залучення атома N¹ хіназоліну в процесі циклізації свідчать дані ¹³C ЯМР сигналу атома карбону карбонільної групи за 170.3 м.ч., що характерно для ангулярних структур [16–19].

Таким чином, під дією бромиду йоду на 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-он відбувається йодоіндукована гетероциклізація, процес є регіоселективним і не залежить від співвідношення реагентів.

Для дослідження природи електрофільного реагенту на регіоселективність процесу електрофільної гетероциклізації в реакції з 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-оном **1** використано

тетрагалогеніди телуру. Тетрагалогеніди телуру одержували *in situ* з діоксиду телуру та відповідної галогеноводневої кислоти [20–22]. Такі електрофільні реагенти вже досліджувалися в реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації на прикладі ненасичених похідних хіназоліну [20; 22] та триазолу [23; 24]. Реакцію взаємодії тїоетеру **1** з тетрагалогенідами телуру проводили в хлороформі або крижаній оцтовій кислоті та 14-годинному перемішуванні реагентів за кімнатної температури (схема 3). Встановлено, що електрофільна циклізація тетрагалогенідами телуру відбувається регіоселективно з анелюванням тіазольного циклу до остова хіназоліну незалежно від співвідношення реагентів, що підтверджено спектрами ЯМР ¹H та ¹³C.

Так, в спектрі ¹H галогенідів **3** та **4** характерними є сигнали метінового протону тіазольного циклу за 6.35 м.ч. та 6.42 м.ч. відповідно. Таке слабке зміщення даного сигналу можна пояснити наявністю дезекранування тригалогенотелурометиленової групи. Всі інші спектральні характеристики галогенідів **3** та **4** аналогічні бромиду **2**.

Для дослідження впливу природи халькогену в електрофільному реагенті на процес електрофільної циклізації в реакції з тїоетером **1** використано тетрабромід селену (*in situ*) [20]. Використання даного електрофілу в реакціях електрофільної гетероциклізації описано в роботах [20; 25].

Встановлено, що незалежно від співвідношення реагентів регіохімія процесу селено-індукованої циклізації не змінюється, й утворюється бромід 4-аліл-5-оксо-1-((трибромо- λ^4 -селаніл)метил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназолін-10-ію **5**

(схема 3). Реакцію взаємодії тетраброміду селену з 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-оном проводили умовах аналогічних до телурогалогенування. Спектральні дані броміду **5** корелюють із телуровими аналогами **3, 4**.

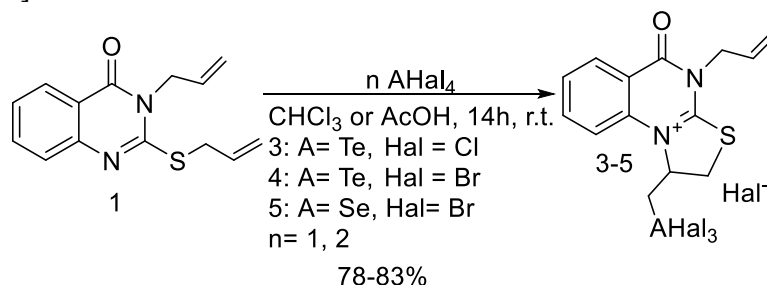


Схема 3. Халькогенування тіоетеру **1**
Scheme 3. Chalcogenation of thioether **1**

На основі одержаних експериментальних даних можна запропонувати ймовірний механізм електрофільної циклізації тіоетеру **1** (схема 4): спочатку утворюється π -комплекс відповідного електрофільного реагенту з кратним зв'язком алільного замісника, який

перетворюється у онієвий катіон **A**, який знаходиться в рівновазі з карбокатионом **B**. Далі відбувається атака пари електронів атома нітрогену на другий атом карбону **A** чи **B** із замиканням тіазолінового циклу з утворенням продуктів циклізації **2-5**.

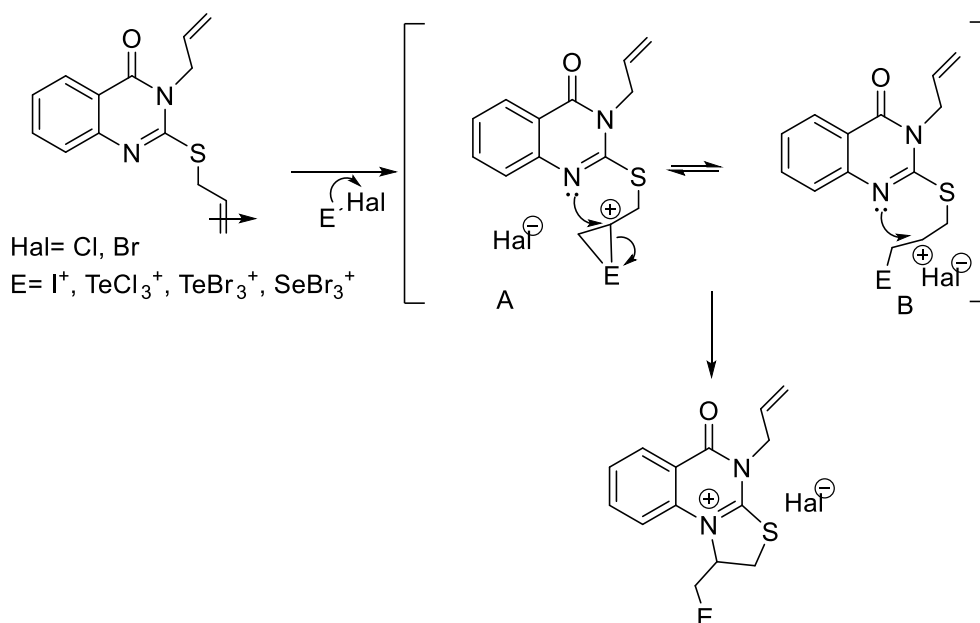


Схема 4. Імовірний механізм галогено- та халькогеніндукованої циклізації тіоетеру **1**
Scheme 4. Probable mechanism of halogen- and chalcogen-induced cyclization of thioether **1**

Наступним етапом нашої роботи було вивчення реакції іонного обміну на прикладі броміду **2**. Бромід **2** досліджено в реакції з йодидом калію та натрій перхлоратом. Реакцію між йодидом калію та сіллю **2** проводили в ацетоні, а з натрій перхлоратом – в метанолі. Встановлено, що під час перемішування вихідних реагентів за кімнатної температури відбувається реакції

іонного обміну бромід аніона на йодид та перхлорат відповідно (схема 5). Доказом цього слугують спектри ЯМР ¹H отриманих солей **6, 7**, в яких наявні всі сигнали протонів гетероциклічного катіону, що свідчить про стійкість тіазолінохіназолінового циклу до дії солей, натомість зміна температури топлення та дані елементного аналізу підтверджують запропоновану будову сполук **6, 7**.

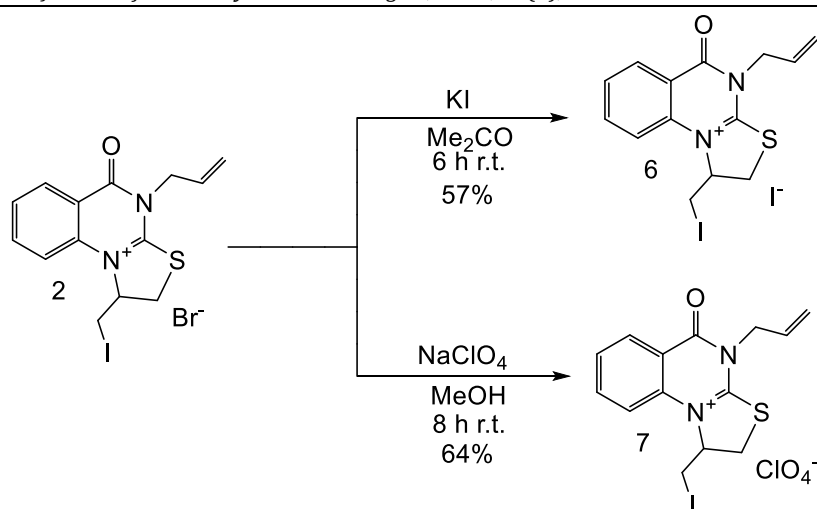


Схема 5. Хімічні властивості броміду 2
Scheme 5. Chemical properties of bromide 2

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H (400 MHz) отримано на спектрометрі Mercury-400 та ^{13}C (126 MHz) – на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 відносно ТМС. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario MICRO. Температуру плавлення визначали на приладі Stuart SMP30. Усі реагенти були отримані від комерційних постачальників і використані без додаткового очищення. 3-Аліл-2-(алілтїо)хіназолін-4(3H)-он **1** отримували за методикою [15].

Методика синтезу броміду 4-аліл-1-(йодометил)-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолін-10-ію 2.

До вихідного алільного тіоетеру **1** (0.775 г, 0.003 моль), розчиненого в 10 мл крижаної оцтової кислоти або хлороформу, прикапували розчин броміду йоду (0.620 г, 0.003 моль або 1.241 г, 0.006 моль) в оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішували 16 годин за кімнатної температури. Осад фільтрували, промивали крижаною оцтовою кислотою та сушили на повітрі.

Вихід 1.283 г, 92 %, $T_{\text{пл.}}$ 95–96 °C. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 8.30 (1H, д, J = 7.0), 8.12 (1H, т, J = 7.9), 7.90 (1H, д, J = 8.4), 7.77 (1H, т, J = 7.7), 6.08 (1H, м), 5.91 (1H, м), 5.47 (1H, д, J = 12.3), 5.37 (1H, д, J = 10.5), 4.87 (1H, д, J = 11.8), 4.69 (1H, д, J = 12.5), 4.23 (1H, дд, J = 11.8, 9.0), 3.99 (1H, дд, J = 11.8, 9.0), 3.67 (1H, т, J = 10.2), 3.58 (1H, д, J = 9.0). ^{13}C ЯМР-спектр (126 MHz, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 170.3, 163.8, 158.5, 156.9, 136.9, 135.9, 128.5, 119.6, 117.8, 116.2, 64.7, 51.2, 34.1, 11.0. Знайдено, %: С 36.09, Н 2.94, N 5.95, S 6.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrIN}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 36.15, Н 3.03, N 6.02, S 6.89.

Загальна методика синтезу 3–5.

До розчину алільного тіоетеру **1** (0.775 г, 0.003 моль) у 20 мл крижаної оцтової кислоти або хлороформу при постійному перемішуванні додавали розчин, отриманий з діоксиду селену або телуру (0.333 г – Se, 0.479 г – Te, 0.003 моль або 0.666 г – Se, 0.958 г – Te 0.006 моль) та шестикратної чи дванадцятикратної кількості концентрованої галогеноводневої кислоти (0.018 моль або 0.036 моль) у 10 мл крижаної оцтової кислоти або хлороформу. Суміш перемішували 24 год за кімнатної температури. Осад фільтрували, промивали крижаною оцтовою кислотою чи хлороформом та сушили на повітрі.

Хлорид 4-аліл-5-оксо-1-((трихлоро- λ^4 -теланіл)метил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолін-10-ію 3.

Вихід 1.314 г, 83 %, $T_{\text{пл.}}$ 170–171 °C. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 8.30 (1H, д, J = 7.9), 8.11 (1H, т, J = 7.8), 8.01 (1H, д, J = 8.5), 7.76 (1H, т, J = 7.6), 6.35 (1H, м), 5.89 (1H, м), 5.50 (1H, д, J = 12.3), 5.37 (1H, д, J = 10.5), 4.84 (1H, д, J = 12.2), 4.69 (1H, дд, J = 12.7, 5.8), 4.34 (1H, д, J = 12.0), 4.15 (1H, дд, J = 11.8, 7.8), 4.03 (1H, т, J = 12.3), 3.63 (1H, д, J = 12.6). ^{13}C ЯМР-спектр (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 172.5, 158.0, 143.8, 137.1, 136.2, 129.3, 128.9, 120.4, 118.3, 118.0, 64.8, 57.6, 51.4, 35.8. Знайдено, %: С 31.79, Н 2.58, N 5.22, S 6.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OSTe}$. Розраховано, %: С 31.86, Н 2.67, N 5.31, S 6.08.

Бромід 4-аліл-5-оксо-1-((трибromo- λ^4 -теланіл)метил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназолін-10-ію 4.

Вихід 1.714 г, 81%, $T_{\text{пл.}}$ 176–177°C. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 8.31 (1H, д, J = 7.7), 8.08 (2H, м), 7.77 (1H, т, J = 7.4), 6.42 (1H, м), 5.90 (1H, м), 5.50 (1H, д, J = 12.4),

5.37 (1H, д, J = 10.4), 4.83 (1H, д, J = 11.9), 4.70 (1H, дд, J = 12.6, 5.8), 4.47 (1H, д, J = 12.0), 4.18 (2H, т, J = 11.7), 3.78 (1H, д, J = 12.4). ¹³C ЯМР-спектр (101 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 170.0, 156.9, 142.2, 137.2, 135.9, 128.8, 119.7, 117.8, 116.9, 65.0, 51.2, 34.3, 30.0. Знайдено, %: С 23.76, Н 1.91, N 3.90, S 4.48. C₁₄H₁₄Br₄N₂OSe. Розраховано, %: С 23.83, Н 2.00, N 3.97, S 4.54.

Бромід 4-аліл-5-оксо-1-((трибромо-λ⁴-селаніл)метил)-1,2,4,5-тетрагідротіазолол[3,2-а]хіназолін-10-ію 5.

Вихід 1.350 г, 78 %, T_{пл.} 127–128 °С. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 8.36 (1H, д, J = 8.6), 8.10 (1H, д, J = 8.6), 7.98 (1H, т, J = 7.8), 7.75 (1H, т, J = 7.8), 6.18 (1H, м), 5.90 (1H, м), 5.46 (1H, т, J = 12.6), 5.35 (1H, д, J = 10.3), 4.84 (1H, т, J = 12.6), 4.68 (1H, д, J = 11.9), 4.49 (1H, д, J = 11.5), 4.26 (1H, м), 3.97 (1H, м), 3.71 (1H, д, J = 7.0). Знайдено, %: С 25.60, Н 2.15, N 4.26, S 4.88. C₁₄H₁₄Br₄N₂OSe. Розраховано, %: С 25.60, Н 2.15, N 4.26, S 4.88.

Методика синтезу йододу 4-аліл-1-(йодометил)-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазолол[3,2-а]хіназолін-10-ію 6.

До 0.698 г, 0.0015 моль відповідного монобромиду **2** в 10 мл ацетону прикапують насичений розчин калій йодиду в 10 мл ацетону. Реакційну суміш перемішували 6 годин за кімнатної температури. Осад, що випав, фільтрують, промивають ацетоном та сушать на повітрі.

Вихід 0.438 г, 57 %, T_{пл.} 180–181 °С. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 8.30 (1H, д, J = 7.8), 8.12 (1H, т, J = 7.8), 7.95 (1H, т, J = 7.8), 7.77 (1H, т, J = 7.7), 6.16 (1H, м), 5.92 (1H, м), 5.45 (1H, дд, J = 12.6, 5.6), 5.36 (1H, д, J = 10.4), 4.86 (1H, д, J = 12.5), 4.68 (1H, д, J = 12.3), 4.25 (1H, дд, J = 12.8, 9.5), 3.96 (2H, д, J = 11.3), 3.62

(1H, м). Знайдено, %: С 35.00, Н 2.04, N 4.47, S 5.11. C₁₄H₁₄I₂N₂OS. Розраховано, %: С 32.83, Н 2.76, N 5.47, S 6.26.

Методика синтезу перхлорату 4-аліл-1-(йодометил)-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазолол[3,2-а]хіназолін-10-ію 7.

Вихід 0.465 г, 64 %, T_{пл.} 216–217 °С. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 8.30 (1H, д, J = 7.6), 8.11 (1H, т, J = 7.7), 7.90 (1H, д, J = 8.8), 7.76 (1H, т, J = 7.3), 6.07 (1H, м), 5.89 (1H, м), 5.48 (1H, т, J = 12.5), 5.36 (1H, д, J = 9.6), 4.83 (1H, м), 4.67 (1H, м, J = 12.7), 4.21 (1H, дд, J = 11.9, 8.7), 3.97 (1H, д, J = 12.0), 3.65 (1H, т, J = 10.6), 3.57 (1H, д, J = 10.9). Знайдено, %: С 34.60, Н 2.83, N 5.70, S 6.55. C₁₄H₁₄ClN₂O₅S. Розраховано, %: С 34.69, Н 2.91, N 5.78, S 6.62.

Висновки

Таким чином, в результаті проведених досліджень вивчено регіохімію реакції електрофільної гетероциклізації 3-аліл-2-алілтіохіназолін-4-ону під дією галогено- та халькогеновмісних електрофільних реагентів в результаті чого одержано моногалогенідні солі тетрагідротіазолол[3,2-а]хіназолін-10-ію, які містять алільний фрагмент в положенні 4 тіазолохіназоліну. Інертність N-алільного фрагменту в реакції гало- та халькогеногалогенування навіть при надлишку галогену пояснюється, імовірно, кінетичним фактором.

Подяка

Дослідження частково підтримано Міністерством освіти і науки України (проект ДР-0124U000364) та the National Scholarship Programme of the Slovak Republic (Grant ID 52199).

References

- [1] Mass, E. B., Duarte, G. V., Russowsky, D. (2021). The Quinazoline-Chalcone and Quinazolinone-Chalcone Hybrids: A Promising Combination for Biological Activity. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 197(2), 186–203. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200730160325>
- [2] Kut, D., Kut, M., Komarowska-Porokhnyavets, O., Kurka, M., Onysko, M., Lubenets, V. (2024). Antimicrobial Activity of Halogen- and Chalcogen-Functionalized Thiazoloquinazolines. *Lett. Drug. Des. Discov.*, 21(13), 2490–2496. <https://doi.org/10.2174/1570180820666230726160348>
- [3] Pylypenko, O.O., Sviatenko, L.K., Shabelnyk, K.P., Kovalenko, S.I., Okovytyy, S.I. (2024). Synthesis and hydrolytic decomposition of 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines: DFT study. *Struct. Chem.*, 35(1), 97–104. <https://doi.org/10.1007/s11224-023-02251-8>
- [4] Antypenko, L., Antypenko, O., Karnaukh, I., Rebets, O., Kovalenko, S., Arisawa, M. (2023). 5,6-Dihydrotriazolo[1,5-c]quinazolines: Toxicity prediction, synthesis, antimicrobial activity, molecular docking, and perspectives. *Arch. Pharm.*, 356(6), 2300029. <https://doi.org/10.1002/ardp.202300029>
- [5] Pantyo, V.V., Haleha, O.V., Kut, D.Z., Kut, M.M., Onysko, M.Y., Danko, E.M., Koval, G.M., Pantyo, V.I., Haza, K.V., Bulyna, T.B. (2024). The effect of low-intensity laser radiation on the sensitivity of Staphylococcus aureus to some halogen-containing azaheterocycles. *Regul. Mech. Biosyst.*, 15(2), 230–234. <https://doi.org/10.15421/022434>
- [6] Stavytskyi, V., Antypenko, O., Devinyak, O., Voskoboinik, O., Kovalenko, S. (2022). QSAR and pharmacophore models for screening anti-inflammatory activity among substituted (pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a-yl)carboxylic acids. *J. Pharm. Res.*, 26(5), 1420–1431.

- [7] Mir, S.A., Nayak, B. (2023). Exploring binding stability of hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-5,5a,7,8,9,9a-hexahydrothiazolo[2,3-b]quinazolin-6-one with T790M/L858R EGFR-TKD. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, *41*, 3702–3716. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2053748>
- [8] Mir, S. A., Mohanta, P. P., Meher, R. K., Baitharu, I., Raval, M. K., Behera, A. K., Nayak, B. (2022). Structural insights into conformational stability and binding of thiazolo-[2,3-b]quinazolinone derivatives with EGFR-TKD and in-vitro study. *Saudi J. Biol. Sci.*, *29*, 103478. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103478>
- [9] Keshari, K. A., Singh, A. K., Raj, V., Rai, A., Trivedi, P., Ghosh, B., Kumar, U., Rawat, A., Kumar, D., Saha, S. (2017). p-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[h] thiazolo[2,3-b]quinazoline and indeno[1,2-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma. *Drug Des. Dev. Ther.*, *11*, 1623–1642. doi: 10.2147/DDDT.S136692.
- [10] Dawood, D. H., Jasass, R. S., Amin, M. M., Farghaly, T. A., Abbas, E. M. H. (2017). Synthesis of Some New Azoloazines with Potent Anti-inflammatory and Analgesic Activity. *J. Heterocycl. Chem.*, *54*, 1578–1589. <https://doi.org/10.1002/jhet.2746>
- [11] Panneerselvam, T., Arumugam, S., Selvaraj, K., Sankarganesh, A., Indhumathy, M., Sivakumar, A. (2017). Design, Network Analysis, In silico Modeling and Synthesis of Biologically Active Thiazolo Quinazoline Scaffolds as Anti-tubercular Agent. *Curr. Chem. Biol.*, *11*, 140–149. https://doi.org/10.2174/221279681166617061513114_0
- [12] Mir, S. A., Dash, G. C., Meher, R. K., Mohanta, P.P., Chopdar, K. S., Mohapatra, P. K., Baitharu, I., Behera, A. K., Raval, M.K., Nayak, B. (2022). In Silico and In Vitro Evaluations of Fluorophoric Thiazolo-[2,3-b]quinazolinones as Anti-cancer Agents Targeting EGFR-TKD. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, *194*, 4292–4318. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03893-w>
- [13] Kut, M. M., Onysko, M. Y. (2021). Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.*, *57*(5), 528–530. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02937-z>
- [14] Kut, D. Zh., Kut, M. M., Ostapchuk, E. M., Onysko, M. Yu. (2023). [Regio- and stereo-selective halogen-induced cyclization of terminal alkynyl thioethers of 3-phenylquinazoline-4-one]. *Voprosy khimii i khimicheskoi technologii – Issues of Chemistry and Chemical Technology*, (6), 124–128 (in Ukrainian). <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2023-151-6-124-128>
- [15] Zborovskiy, Y.L., Orysyk, V.V., Dobosh, O.O., Hrypak, S.M., Nesterenko, O.M., Stanynets V.I. (2002). [Synthesis of thiazolo- and thiazino[3,2-a]quinazoline derivatives]. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian Chemistry Journal*, *68*(12), 95–99 (in Ukrainian).
- [16] Kut, D., Kut, M., Svalyavin, O., Onysko, M., Lendel, V. (2022). Halogenoheterocyclization of terminal and internal 2-allylthio-3-methyl(phenyl)-7-trifluoromethylquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, *197*(12), 1255–1262. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2085275>
- [17] Vaskevych, R.I., Savinchuk, N.O., Vaskevych, A.I., Rusanov, E. B., Bylina, D. V. Kyrilchuk, A.A., Vovk, M.V. (2022). Proton- and halogen-induced cyclizations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones in the synthesis of pyrrolo[2,1-b]- and pyrrolo[1,2-a]quinazolinone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, *60*(3), 431–448. <https://doi.org/10.1002/jhet.4598>
- [18] Vaskevych, A. I., Savinchuk, N. O., Vaskevych, R. I., Rusanov, E. B., Grygorenko, O. O., Vovk, M. V. (2021). The PIFA-initiated oxidative cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones - an efficient approach to 1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-ones. *Beilstein J. Org. Chem.*, *17*, 2787–2794. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.189>
- [19] Vaskevych, A. I., Savinchuk, N. O., Vaskevych, R. I., Rusanov, E. B., Vovk, M. V. (2022). Chalcogenation/pyrrolo(pyrido)annulation of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones by arylsulfenyl(selenyl) chlorides. *Tetrahedron*, *111*, 132722. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132722>
- [20] Kut, D. Z., Kut, M. M., Ostapchuk, E. M., Onysko, M. Yu, Onys'ko, P. P., Lendel, V. G. (2024). Versatile synthesis of 2-functionalized dihydrothiazolo[2,3-b]quinazolines through regioselective electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-alkenyl-2-thioxoquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, Accepted. <https://doi.org/10.1080/10426507.2024.2416210>
- [21] Gurnani, C., Jura, M., Levason, W., Ratnani, R., Reid, G., Webster, M. (2009). Preparation and structures of tellurium(IV) halide complexes with thioether coordination. *Dalton Trans.*, (21), 4122–4128. <https://doi.org/10.1039/B902771H>
- [22] Kut, D. Zh., Kut, M. M., Onysko, M. Yu., Lendel, V.G. (2021). [Electrophilic cyclization of propargyl thioethers of 3-methyl(phenyl)-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(3H)-ones by tellurium tetrahalides]. *Voprosy khimii i khimicheskoi technologii – Issues of Chemistry and Chemical Technology*, (6), 124–128 (in Ukrainian). <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2021-139-6-40-44>
- [23] Slivka, M., Korol, N., Pantyo, V., Baumer, V., Lendel, V. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.*, *23*(2), 109–113. <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0233>
- [24] Slivka, M., Fizer, M., Mariychuk, R., Ostafin, M., Moyzesh, O., Koval, G., Holovko-Kamoshenkova, O., Rusyn, I., Lendel, V. (2024). Synthesis and Antimicrobial Activity of Functional Derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Lett. Drug. Des. Discov.*, *19*(9), 791–799. https://doi.org/10.2174/157018081966622011014565_9
- [25] Paegle, E., Belyakov, S., Petrova, M., Liepinsh, E., Arsenyan, P. (2015). Cyclization of Diaryl(hetaryl)alkynes under Selenobromination Conditions: Regioselectivity and Mechanistic Studies. *Eur. J. Org. Chem.*, *2015*(20), 4389–4399. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500431>