

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE



Jelena Vasiļjeva

**SELĒNA HALOGENĪDI KĀ JAUNU HETEROCIKLISKU
SAVIENOJUMU IEGŪŠANAS AVOTS**

Promocijas darbs

Promocijas darba vadītājs:
Dr. Chem., Pāvels Arsenjans

RĪGA

2017

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā no 2011. gada līdz 2017. gadam.

Darba forma:

promocijas darbs ķīmijas zinātnes nozarē, organiskās ķīmijas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. Ķīm. Pāvels Arsenjans (Organiskās sintēzes institūts)

Darba recenzenti:

- 1) Dr. h. ķīm. Grigorijs Veinbergs (LOSI)
- 2) Dr. ķīm. Māris Turks (RTU)
- 3) Dr. ķīm. Edgars Sūna (LU, LOSI)

Darba aizstāvēšana paredzēta Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares Promocijas padomes atklātā sēdē 2017. gada 3. novembrī plkst. 14:00 LU Ķīmijas fakultātē, 701. telpā, Jelgavas ielā 1.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties LU bibliotēkā, Raiņa bulvārī 19.

LU Ķīmijas zinātņu nozares promocijas

Padomes priekšsēdētāja vietnieks

/Edgars Sūna

(paraksts)

Promocijas padomes sekretārs

/Jāzeps Logins

(paraksts)

ANOTĀCIJA

Selēna halogenīdi kā jaunu heterociklisku savienojumu iegūšanas avots. J. Vasiljeva, zinātniskais vadītājs Dr. Ķīm. P. Arsenjans. Promocijas darbs. 156. lappuses, 36. attēli, 8. tabulas, 234 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Promocijas darbā ir atspoguļoti pētījumi par jaunu slāpekli saturošu heterociklisku savienojumu sintēzi izejot no selēna (II, IV) halogenīdiem. Pētījumu rezultātā ir izstrādātas jaunu selēnu saturošu heterociklisku savienojumu sintēzes metodes izmantojot etinil- un propargil-heterociklisku savienojumu reakcijas ar selēna halogenīdiem, kā arī aprakstīta preparāta Klopidoģrela (lieto sirdslēkmes un insulta novēršanai) selēna analoga iegūšana. Pētījumu gaitā pierādītas selēnazolijskābes sāļu katalītiskās īpašības dažādu funkcionālu grupu oksidēšanai. Konstatēts, ka selēna un telūra halogenīdi atšķirīgi reaģē ar propargilpiridīniem veidojot dažādus pievienošanas produktus. No sintezētajiem selēnu saturošajiem heterocikliskajiem savienojumiem ir atlasītas vielas, kuras spēj nomākt ļaundabīgo audzēju augšanu un attīstību *in vivo*.

INDOLIZĪNIJA UN PIROL[2,1-b]TIAZOL-4-IJA SĀĻI, KLOPIDOGRĒLA SELĒNA ANALOGS, OKSIDĒŠANA, KATALĪZE, SELĒNHALOGENĒŠANA, SELĒNAZOLIJA SĀĻI, SELENOFĒN[2,3-b]PIRIDĪNS, SELENOFĒN[2,3-c]- un [3,2-c]-HINOLONI, SELENOFĒN[2,3-c] un [3,2-c] -KUMARĪNI, SELĒNA (II, IV) UN TELŪRA(II, IV) HALOGENĪDI

ANNOTATION

Selenium halides as a source for the preparation of new heterocyclic compounds. J. Vasiljeva, supervisor Dr. Chem. P. Arsenyan. PhD thesis. 156 pages, 36 figures, 8 tables, 234 literature references. In Latvian.

PhD thesis is connected with the studies of selenium(II, IV) halides as a key source for the synthesis of a variety of novel selenium and nitrogen containing heterocycles. As a result, methods for the preparation of new heterocyclic systems based on selenium halides reaction with ethynyl- and propargyl *N*-hetarenes were elaborated, as well as synthesis of selenium analogue of Clopidogrel has been developed. Catalytic properties of the selenazolium salts in oxidation reactions were confirmed. Reactivity of selenium and tellurium halides with propargyl pyridines strongly depends on initial compound substituent and reagent nature. It was found that in series of novel selenium containing heterocycles some of them exhibit the ability to suppress *in vivo* tumor growth.

INDOLIZINIUM AND PYRROLO[2,1-*b*]THIAZOL-4-IUM SALTS, SELENIUM ANALOGUE OF CLOPIDOGREL, OXIDATION, CATALYSIS, SELENOHALOGENATION, SELENAZOLIUM SALTS, SELENOPHENO[2,3-*b*]PYRIDINE, SELENOPHENO[2,3-*c*] un [3,2-*c*]-QUINOLINONES, SELENOFENO[2,3-*c*] un -[3,2-*c*] COUMARINS, SELENIUM (II, IV) AND TELLURIUM (II, IV) HALIDES

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS.....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	11
1.1. Selenofēnpiridīni.....	13
1.1.1. Fridlandera reakcija.....	14
1.1.2. Bišlera-Napieraļska reakcija.....	15
1.1.3. Pomeranca-Fritča reakcija.....	15
1.1.4. Torpa-Ciglera ciklizācija.....	16
1.1.5. Citas metodes.....	18
1.2. Selenofēndiazīni.....	20
1.3. Ar selenofēna ciklu kondensētas policikliskas molekulas.....	24
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	30
2.1. Etilheterociklisko savienojumu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem, selēnazolija sāļu īpašības.....	30
2.1.1. Etilpiridīnu sintēze.....	30
2.1.2. 2-Etilpiridīnu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem.....	32
2.1.3. Selēnazol[3,2- <i>b</i>]tiazolija un selēnazol[3,2- <i>b</i>]imidazolija sāļu sintēze....	39
2.1.4. Selēnazolija sāļu (Se-N ⁺) izmantošana oksidēšanas reakciju katalizē.....	43
2.1.5. 8-Etilkofeīnu sintēze un reakcijas ar selēna(IV) bromīdu.....	48
2.1.6. 3-Etilpiridīnu selēnhalogenēšanas reakciju izpēte.....	50
2.2. Klopidoģrēls un tā selēna analogā sintēze.....	53
2.2.1. Selenofēna cikla konstruēšana pie cikloheksēna gredzena.....	53

2.2.2. Klopidoģrēla selēna analoga sintēze.....	55
2.3. Selenofēn[3,2- <i>c</i>] un selenofēn[2,3- <i>c</i>]hinolonu sintēze.....	58
2.4. Selenofēn[3,2- <i>c</i>] un selenofēn[2,3- <i>c</i>]kumarīnu sintēze.....	60
2.5. Propargilpiridīnu un propargiltiazola reakcijas ar selēna un telūra bromīdiem.....	62
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA.....	73
3.1. Etilheterociklisko savienojumu reakcijas ar selēna (II, IV) halogēniem, selēnazolija sāļu īpašības.....	73
3.1.1. Etilpiridīnu sintēze.....	73
3.1.2. 2-Etilpiridīnu reakcijas ar selēna (II, IV) halogēniem.....	78
3.1.3. Selēnazol[3,2- <i>b</i>]tiazolija un selēnazol[3,2- <i>b</i>]imidazolija sāļu sintēze....	91
3.1.4. Selēnazolija sāļu (Se-N ⁺) izmantošana oksidēšanas reakciju katalīzē.....	97
3.1.5. 8-Etilkofeīnu sintēze un reakcijas ar selēna(IV) bromīdu.....	98
3.1.6. 3-Etilpiridīnu selēnhalogēšanas reakciju izpēte.....	102
3.2. Klopidoģrēls un tā selēna analoga sintēze.....	105
3.2.1. Selenofēna cikla konstruēšana pie cikloheksēna gredzena.....	105
3.2.2. Klopidoģrēla selēna analoga sintēze.....	106
3.3. Selenofēn[3,2- <i>c</i>]- un selenofēn[2,3- <i>c</i>]hinolonu sintēze.....	112
3.4. Selenofēn[3,2- <i>c</i>]- un selenofēn[2,3- <i>c</i>]kumarīnu sintēze.....	117
3.5. Propargilpiridīnu un propargiltiazola reakcijas ar selēna un telūra bromīdiem....	123
SECINĀJUMI.....	134
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	136

IEVADS

Mūsdienās selēnsaturošo savienojumu ķīmija ir kļuvusi par organiskās, medicīniskās un materiālķīmijas nozīmīgu daļu, īpašu uzmanību pievēršot iepriekš nezināmu savienojumu iegūšanai un to īpašību izpētei. Literatūrā aprakstītie pētījumi rāda, ka selēnorganiskie savienojumi spēj ietekmēt bioloģisko procesu norisi organismā, to skaitā arī novērst anomālus oksidēšanās procesus (oksidatīvo stresu). Organismā selēns ir dabīgo aminoskābju - selēncisteīna un selēnmetionīna, kā arī fermentu – glutationperoksidāžu sastāvā. Glutacionperoksidāzes ir dabīgi antioksidanti, kas aizsargā šūnas no oksidēšanas procesiem katalizējot peroksīdu sadalīšanos mazāk kaitīgas vielās [1-3]. Selēna uzņemšana kopā ar citiem mikroelementiem nepieciešama organisma normālai, pilnvērtīgai funkcionēšanai. Pastāvot nepietiekamai organisma apgādei ar selēnu, pavājinās tā imūnreakcijas. Selēna diētiskā uzņemšana palīdz organismā normalizēt kuņģa sekrēciju; anēmijas gadījumā paaugstina hemoglobīna līmeni. Diabēta gadījumā selēns veicina cukura līmeņa samazināšanos asinīs, kas savukārt ļauj samazināt insulīna un citu preparātu devas. Selēnam arī piemīt īpašības, kas samazina audzēju attīstības risku, pateicoties tā spējai novērst DNS mutāciju [4-6]. Neskatoties uz to, ka daudziem selēna savienojumiem ir augsta toksicitāte [7-8], uz to bāzes ir sintezēti savienojumi ar antivirālām [9], antibakteriālām [10], antiaritmiskām [11], antioksidantu [12], pretiekaisuma [13] un pretsāpju īpašībām [14].

Darba mērķis

Darba galvenais mērķis ir pētīt selēna (II, IV) halogenīdu reakcijas ar etinil- un propargil- heterocikliskajiem savienojumiem.

Darba uzdevumi

- Izstrādāt jaunas etinilhetarilsavienojumu iegūšanas metodes un pētīt to reaģētspēju ar selēna (II, IV) halogenīdiem.
- Optimizēt jaunu selēnsaturošu heterociklisku savienojumu sintēzes apstākļus.
- Izstrādāt Klopidoģrēla selēna analoga sintēzi
- Pētīt selēna un telūra halogenīdu reakcijas ar propargilpiridīniem un propargiltiazolu.

Darba novitāte un praktiskā nozīme

Promocijas darbs ir veltīts jaunu selēnu saturošu heterociklisko savienojumu iegūšanai un to īpašību noteikšanai, izmantojot etinilheterociklisko savienojumu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem. Selenohalogenēšanas metode ir veiksmīgi izmantota benz[*b*]selenofēna cikla konstruēšanai 1970. g. Tā pašlaik praktiski ir vienīgā metode, kad vienā stadijā no dažādiem fenilacetilēniem iespējams iegūt benz[*b*]selenofēna heterociklisko sistēmu, neizmantojot sausus šķīdinātājus un inerti atmosfēru [15]. Izmantojot selenohalogēšanas metodi, iegūtas heterocikliskās sistēmas: selēnazolpiridīnija sāļi, selenofēnhinoloni un selenofēnkumarīni, prettrombozes preparāta *Plavix* selēna analogs un tā izostērs, kā arī indolizīnija sāļi un jaunās heterocikliskās sistēmas – selēnazol-tiazolija/imidazolija sāļi, piroltiazolija sāls, spiro[cikloheksānoksatelūrolo]indolizīnija sāls, 1-oksa-2-teluraspiro[4.5]decēns. Zinātniskajā literatūrā aprakstīts tikai viens piemērs selēnazolpiridīnija sāls (2-(2-piridil)fenilselēna tribromdzīvsudraba sāls) iegūšanas piemērs, kas tika sintezēts izmantojot ļoti toksiskus dzīvsudraba organiskos savienojumus [16]. Parādītas selēnazolija sāļu katalītiskās īpašības dažādu funkcionālu grupu oksidēšanai. Darba gaitā ir pētīta telūra un selēna halogenīdu atšķirīgā reaģētspēja ar propargilpiridīniem, kas savukārt ir atkarīga gan no telūra un selēna oksidēšanas pakāpes, gan propargilpiridīnos esošajiem aizvietotājiem. No sintezētajiem selēnu saturošajiem heterocikliskajiem savienojumiem ir atlasītas vielas, kuras spēj nomākt ļaundabīgo audzēju augšanu un attīstību *in vivo*.

Promocijas darba rezultātu aprobācija

Zinātniskās publikācijas

1. Vasiljeva J.; Arsenyan P. Synthesis of Selenophenes Condensed with Six-membered Nitrogen Heterocycles (Review). *Химия гетероцикл. соед.* **2012**, 7 (541), 1057-1068; *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2012**, 48(7), 981-992.
2. Arsenyan P.; Rubina K.; Vasiljeva J.; Belyakov S. A copper-free, cross-coupling of terminal alkynes with hetaryl halides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54(48), 6524-6528.
3. Arsenyan P.; Vasiljeva J.; Domracheva I.; Shestakova I. The Synthesis and cytotoxic properties of selenopheno[3,2-*c*]- and selenopheno[2,3-*c*]quinolones. *Химия гетероцикл. соед.* **2013**, 11 (557), 1804-1811; *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2013**, 49(11), 1674-1680.

4. Arsenyan P.; Vasiljeva J.; Shestakova I.; Domracheva I.; Jaschenko E.; Romanchikova N.; Leonchiks A.; Rudevica Z.; S. Belyakov. Selenopheno[3,2-*c*]- and [2,3-*c*]coumarins: Synthesis, Cytotoxicity, Angiogenesis Inhibition and Antioxidant Properties. *Comptes Rendus Chimie*, **2015**, 18, 399-409.
5. Arsenyan P.; Vasiljeva J.; Belyakov S.; Liepinsh E.; Petrova M. Fused selenazolium salt derivatives with Se-N⁺ bond: preparation and properties. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 26, 5842-5855.
6. Vasiljeva J.; Domracheva I.; Arsenyan P. Selenium analogues of (*S*)-clopidogrel: preparation method and properties. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57 (2), 196-198.
7. Arsenyan P.; Vasiljeva J.; Belyakov S.; Petrova M. Liepinsh E. Preparation and characterization of selenopheno[2,3-*b*]pyridine *N*-oxides. *Mendeleev Commun.*, **2016**, 26, 317-319.
8. Ethynylxanthines, preparation and use for cancer treatment, Arsenjans, P.; Vasiljeva, J.; Domracheva, I.; Shestakova, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Kauss, V.; Kalvins, I. WO/2016/159745 (Oct 6, 2016).
9. Arsenyan P.; Vasiljeva, J. Selenazolium salts as catalysts in oxidation reactions. *Mendeleev Commun.*, 2017, in press.

Referāti tēžu krājumos

1. Vasiljeva J.; Arsenyan P. Reaction of selenium tetrabromide with 2-ethynylpyridines. In *Programme & Abstracts*, 13th Belgian Organic Synthesis Symposium [BOSS/XIII], July 15-20, 2012: PO85. KU Leuven, Belgium, 2012; 132.
2. Vasiljeva J.; Arsenyan P. Selenolocoumarins: Synthetic Design and Activity. In *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bioorganic Chemistry, May 27th-30th (Poster presentations/PO 151), 2013: Riga, Latvia, 2013; 208.
3. Vasiljeva J.; Arsenyan P. Reaction of selenium (II, IV) halogenides with ethynylpyridines. In *Program and Abstracts*, 12th International Conference on the

Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-12), 22–26 July, 2013: P39. Cardiff, Wales, UK, 2013; 74.

4. Vasiljeva J.; Arsenyan P. Fused selenazolium salts novel class of heterocyclic systems with N⁺-Se bond. In *Programme & Abstracts*, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium [BOSS/XIV], July 13-18, 2014: P321. Louvain-la-neuve, Belgium, 2014, 370.
5. Vasiljeva J.; Domracheva I.; Arsenyan P. Fused selenazolinium salts: synthesis, prooxidant properties and antiproliferative activity. In *Programme & Abstracts*, Drug discovery conference, August 27-29, 2015: PP73. Riga, Latvia, 2015, 155.
6. Vasiljeva J.; Domracheva I.; Arsenyan P. Treatment of ethynyl *N*-hetarenes with selenium and tellurium halides – a key step to a novel organoselenium and – tellurium compounds. In *Programme & Abstracts*, 27th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur [ISOCS 27], July 24-29, 2016: P63. Jena, Germany, 2016, 47.

Pateicības

Šī darba izveide nebūtu iespējama bez daudzu citu cilvēku līdzdalības. Visdziļāko pateicību vēlos izteikt darba vadītājam Dr. Ķīm. Pāvelam Arsenjanam par zinātniskajām idejām un diskusijām darba izstrādes gaitā, par palīdzību un atbalstu disertācijas rakstīšanā un noformēšanā.

Lielu pateicību vēlos izteikt kolēģiem, kas palīdzējuši sasniegt darba rezultātus:

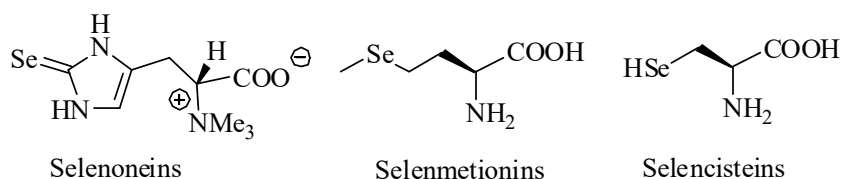
- Dr. ķīm. **S. Belakovam** (LOSI) par uzņemtiem rentgenstruktūranalīzes datiem.
- Prof. Dr. habil. ķīm. **E. Liepiņam** (LOSI) un Dr. ķīm. **M. Petrovai** par veiktajiem ¹⁵N-, ⁷⁷Se-KMR, un IS pētījumiem.
- Dr. biol. **I. Šestakovai** un Dr. ķīm. **I. Domračevai** (LOSI) par bioloģiskajiem pētījumiem.

Vēlos pateikties Latvijas Universitātei, Organiskās sintēzes institūtam, Eiropas reģionālās attīstības fondam (Projekts Nr.1.1.1.1/16/A/294 “Antimetastātisku zāļvielu kandidātu izstrāde”) un Latvijas Zinātnes padomei (grants Nr. 2012/447 „Selēna halogenīdi kā atslēga jaunu farmakomodulatoru sintēzei”) par finansiālu atbalstu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

Selēns ir svarīgs mikroelements kā selēnproteīnu antioksidantu glutationperoksidāzes, tioredoksīnreduktāzes un selēnproteīna P sastāvdaļa selēncisteīna atlieku veidā [17-20]. Selēnproteoma sastāv no 25 gēniem, kas kodē selēnproteīnus cilvēka genomā, un šis faktors savukārt norāda uz selēna būtisko nozīmi olbaltumvielu sintēzē [21].

Selēna biopieejamība ir atkarīga no pārtikas avota un selēna ķīmiskās formas. Augu izcelsmes pārtikas produktu sastāvā galvenie selēnu saturošie pamatsavienojumi ir selēnmetionīns un γ -glutamilmetilselēncisteīns [22]. Neņemot vērā ierobežoto datu pieejamību par selēna organisko savienojumu esamību pārtikas produktos, tiek uzskatīts, ka dzīvnieku izcelsmes produktos vadošais selēnu saturošais savienojums ir selēncisteīns un selēnmetionīns (1. att.). Jaunākie pētījumi liecina, ka tunča un citu plēsīgo zivju muskuļaudi satur lielu selēna daudzumu histidīna atvasinājuma – selenoneīna formā (1.1. att.) [23].



1.1. att.

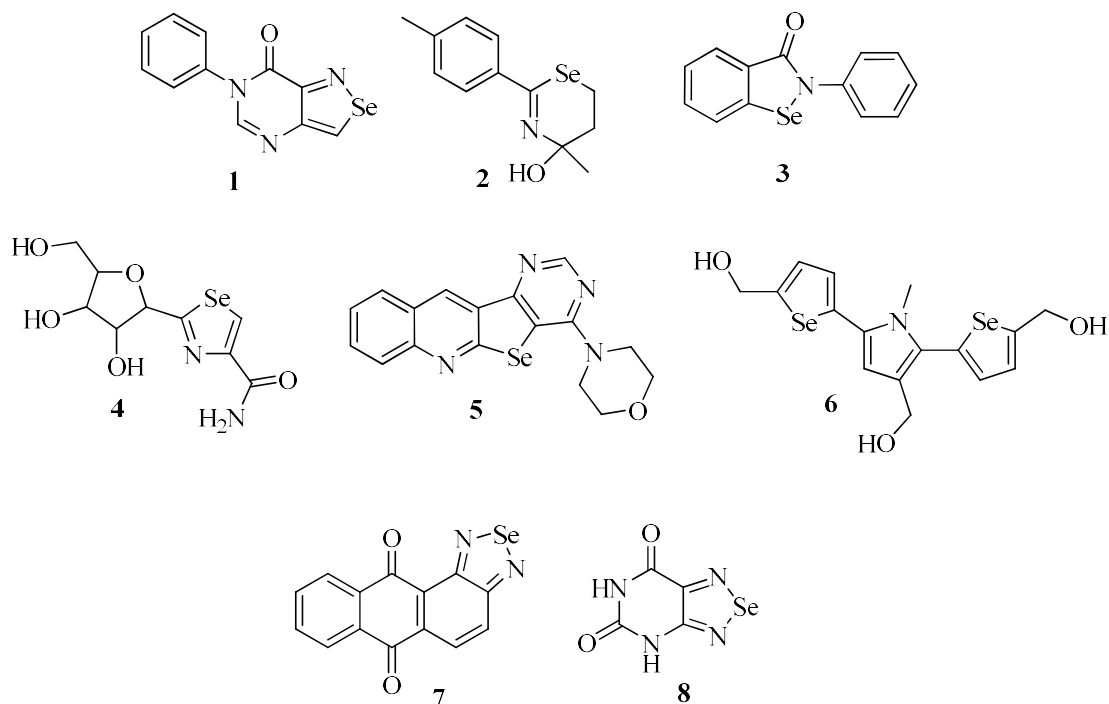
Selenoneīna sastāvā ir selēnurīnvielas motīvs, kuram piemīt brīvo radikāļu savācējā īpašības [24]. Tāpēc plēsīgo zivju izmantošana uzturā ir svarīga, lai uzlabotu antioksidantu ietekmi organismā. Ne velti austrumu valstīs (Japānā, Korejā), kuru iedzīvotāji uzturā izmanto tunča produktus, vēža slimnieku ir divreiz mazāk salīdzinot ar Pasaules vidējo līmeni.

Interese par selēnorganisko preparātu sintēzi ir pieaugusi kopš 20. gadsimta beigām [25-27]. 20. gs. 90. gados ir aprakstīta selēnazolpirimidona **1** (1.2. att) aktivitāte attiecībā uz peļu leukēmiju [28] un savienojuma **2** (1.2. att.) antibakteriālās un pretaudzēju īpašības [29-30].

No sintētiski iegūtajiem selēnorganiskajiem savienojumiem ar glutationperoksidāzei līdzīgām īpašībām jāatzīmē Ebselēns (**3**) (Ebselen, 1.2. att.), kurš katalizē aizsargreakcijas šūnās no oksidatīva un brīvo radikāļu izraisīta bojājuma; regulē organisma metālproteīnu darbību, enzimatiskus kofaktorus, gēnu ekspresiju, epigenētisku antioksidantu aizsardzību un imūno sistēmu. Pateicoties šīm īpašībām, Ebselēns tika pētīts klīniski, pārbaudot tā spēju novērst un ārstēt ļaundabīgos audzējus, sirds un asinsvadu slimības [31]. Jāatzīmē, ka selēna loma savienojumā **3** ir noteicošā, jo Ebselēna sēra analogs ir pilnīgi neaktīvs. Ebselēna vājā šķīdība

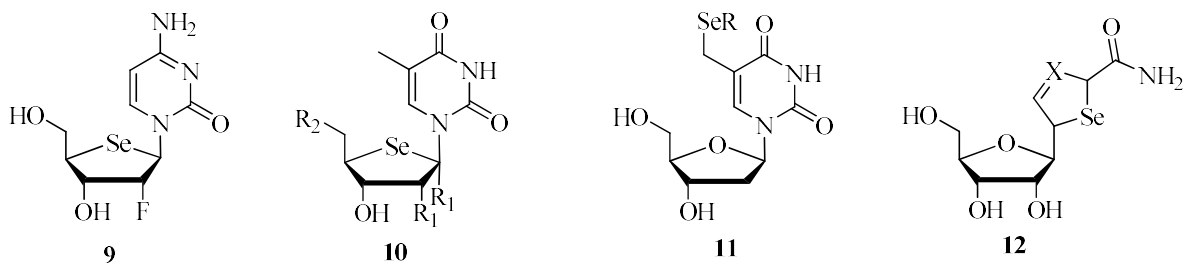
ūdenī ļoti kavē optimālas terapeitiskās dozas ievadīšanu organismā, un zinātnieki joprojām meklē šīs problēmas risinājumu modificējot **3** struktūru [32-37].

Starp sintētiski iegūtiem selēnorganiskiem savienojumiem jāmin selēnazofurīns **4** (1.2. att.), kura bioloģiskā aktivitāte ir salīdzināma ar pazīstamiem pretvīrusa preparātiem – ribavirīnu un amantadīnu [38]. 2015. g. ir aprakstīta selenofēn[2,3-*b*]hinolīna **5** pretvēža aktivitāte, tam saistoties ar DNS [39]. Bisselenofēna savienojumam **6** (D-501036, 2.att.), nesen tika atklātas pretvēža īpašības ar plašu aktivitātes spektru pret vairākām cilvēka vēža šūnām [40-42], piemēram, aknu, nieru, krūts, plaušu un citas. Jāatzīmē, kā D-501036 selektīvi kavē vēža šūnu augšanu, neskarot normālās šūnas (1.2.att.). Cita savienojumu klase ar pretvēža darbības īpašībām [43-44] ir 1,2,5-selēnadiazoli (**7**, **8**).



1.2. att.

Plaši izpētīta selēnsaturošu savienojumu klase ir nukleozīdu atvasinājumi (1.3. att.). Pēdējos gados ir sintezēti selēnsaturošie savienojumi uz fluorcitozīna **9** [45], timidīna **10** [46] un uridīna **11** bāzes [47]. Izteikta pretvēža aktivitāte tika konstatēta tiazofurīna selēna analogam – selēnazofurīnam **12** (1.3 att., X = N) [48], un tā selenofēna analogam (X = CH) arī ir izteiktā pretvēža aktivitāte [49], turpretī *N*-aizvietotajiem atvasinājumiem novēroja bioloģiskās aktivitātes zudumu [50].



1.3. att.

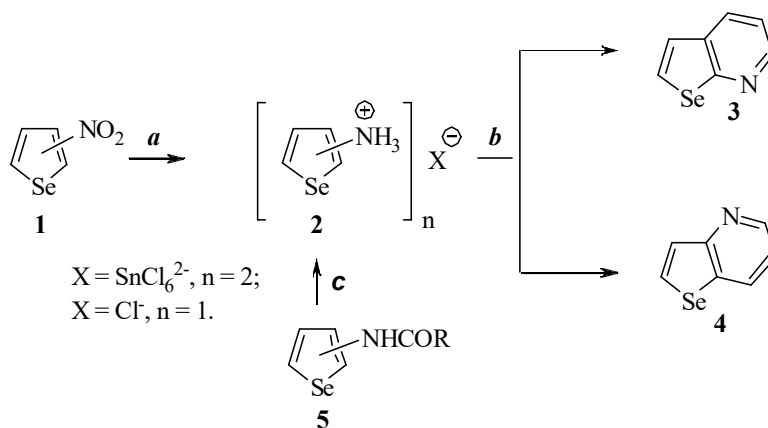
Neapšaubāmi, ka selēnu saturošo savienojumu sintēze un jau gatavo formu modificēšana ir perspektīvs virziens jauno pretvēža preparātu izstrādē.

Promocijas darba literatūras apskats ir veltīts selenofēn-piridīnu, -pirimidīnu, -piridazīnu un to atvasinājumu iegūšanas metodēm [51].

1.1. Selenofēnpiridīni

Selenofēnpiridīnu sintēzes metožu pamatā ir ciklizācijas reakcijas, konstruējot *N*-heterociklisku savienojumu uz selenofēna pamata vai otrādi.

Pirmoreiz neaizvietotu selenofēn[2,3-*b*] un [3,2-*b*]piridīnu (**3**, **4**) sintēze tika īstenota 1973. g. Francijā. Savienojumi **3** un **4** iegūti ar apmierinošiem iznākumiem no 2- un 3-nitroselenofēniem **1** divās stadijās – reducējot nitrogrupu ar Sn/HCl un radušos amonija sāli **2** tālāk kondensējot ar malonaldehīda acetātu [52].

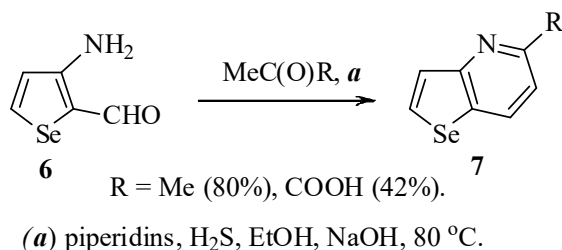


(a) Sn, HCl; (b) ZnCl₂, EtOH, (EtO)₂CHCH₂CH(OEt)₂; c: HCl.

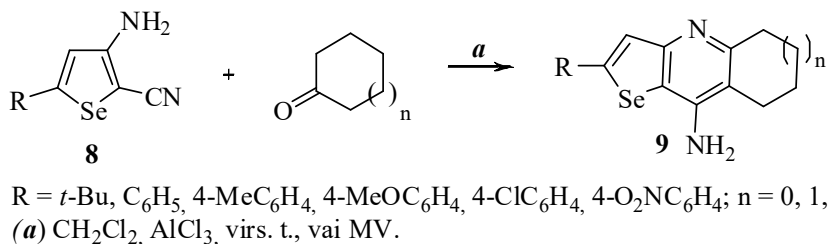
Attiecīgo selenofēnpiridīnu **3**, **4** sintēze no 2- un 3-formilaminoselenofēniem **5** izslēdz toksiskās alvas sāls **2** veidošanos un šajā gadījumā galaproduktu iznākumi arī ir augstāki (70%) [53].

1.1.1. Fridlandera reakcija

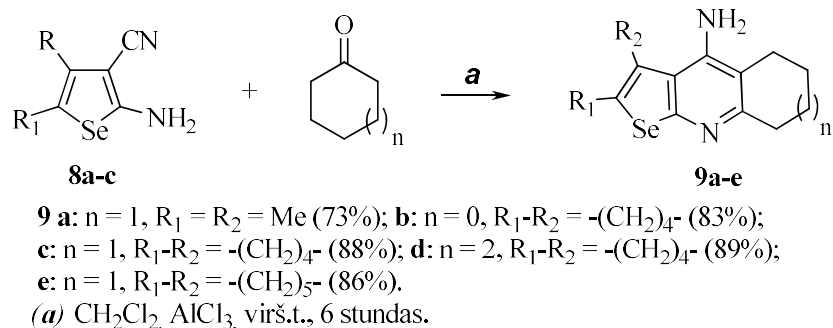
Aizvietotu selenofēn[3,2-*b*]piridīnu **7** iegūšanai tiek veiksmīgi izmantota Fridlandera reakcija [54-55]. Piemēram, kondensējot 3-aminoselenofēn-2-karbaldehīdu **6** ar acetonu vai acetoetiķskābi nātrija sārma spirta šķīdumā, sērūdeņraža un piperidīna klātbūtnē radās selenofēn[3,2-*b*]piridīni **7**.



Izmantojot Fridlandera reakciju, autori [56] sintezēja selenofēn[3,2-*b*]piridīna cikloalkilatvasinājumus **9**, kondensējot 3-aminoselenofēn-2-karbonitrilus **8** ar cikloalkanoniem alumīnija hlorīda klātbūtnē. Reakciju veica izmantojot gan klasisko sildīšanu, gan mikroviļņu iedarbībā. Eksperimentu rezultātā tika konstatēts, ka produkti **9** veidojās ātrāk un ar augstākiem iznākumiem veicot reakciju mikroviļņu krāsnī (75-97%).

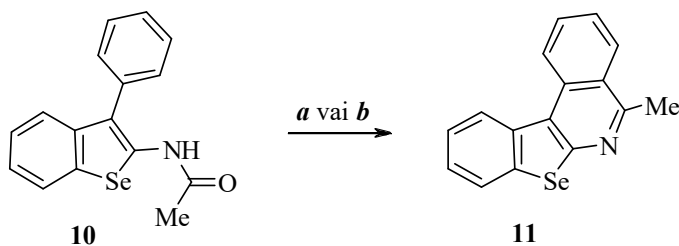


2012. g. iepriekš minētā pētnieku grupa [57] paplašināja metodes izmantošanu, no 2-aminoselenofēn-3-karbonitriliem sintezējot selenofēn[3,2-*e*]piridīna **9a-e** atvasinājumu rindu. Šajā darbā aprakstītās reakcijas tika veiktas dihloretānā un netika aprakstīta eksperimentu veikšana mikroviļņu vidē, kas klasiskās sildīšanas vietā paaugstināja selenofēn[3,2-*b*]piridīna atvasinājumu **9** iznākumus par 10-15%, samazinot reakcijas norises laiku. Acīmredzot, mikroviļņu izmantošanai selenofēn[3,2-*e*]piridīna **9a-e** atvasinājumu sintēzei nebija lielas praktiskās nozīmes, jo reakciju produktu iznākumi ir diezgan augsti (73-89%) un reakciju norises laiks ir 6 stundas [57].



1.1.2. Bišlera-Napiraļska reakcija

5-Metilbenz[*b*]selenofēn[2,3-*c*]izohinolīns (**11**) tika sintezēts apstrādājot acetamīdu **10** ar fosfora oksihlorīdu vai $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ (2/1) maisījumu.

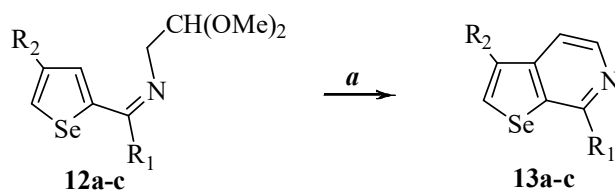


(a) POCl_3 , toluols, virs. t. (39%); (b) $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$, toluols, virs. t. (44%).

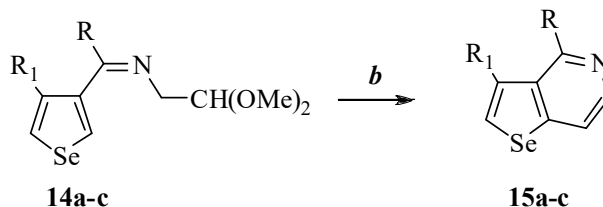
Metodes pamatā ir Bišlera-Napieraļska ciklizācijas reakcija [58].

1.1.3. Pomeranca-Friča reakcija

Viena no nedaudzajām selenofēn[2,3-*c*] un selenofēn[3,2-*c*]piridīnu **13a-c** un **15a-c** iegūšanas metodēm ir acilselenofēnu imino atvasinājumu **12a-c** un **14a-c** ciklizācija iedarbojoties ar polifosforskābi (PPA) (Pomeranca-Friča reakcija) [59], taču šīs reakcijas rezultātā savienojumu **13a-c** un **15a-c** iznākumi nepārsniedz 45% [60-61].

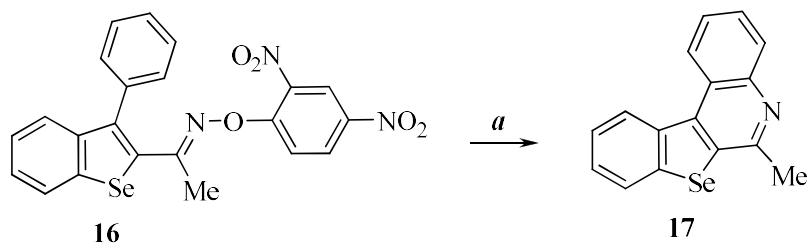


a: R₁ = R₂ = H; **b:** R₁ = Me, R₂ = H; **c:** R₁ = H, R₂ = Br.
(a) polifosforskabe.



a: R = R₁ = H; **b:** R = Me, R₁ = H; **c:** R = H, R₁ = Br.
(b) polifosforskabe, 130 °C.

Publikācijā [62] ir aprakstīta neparasta benz[*b*]selenofēn[2,3-*c*]hinolīna **17** sintēzes metode.

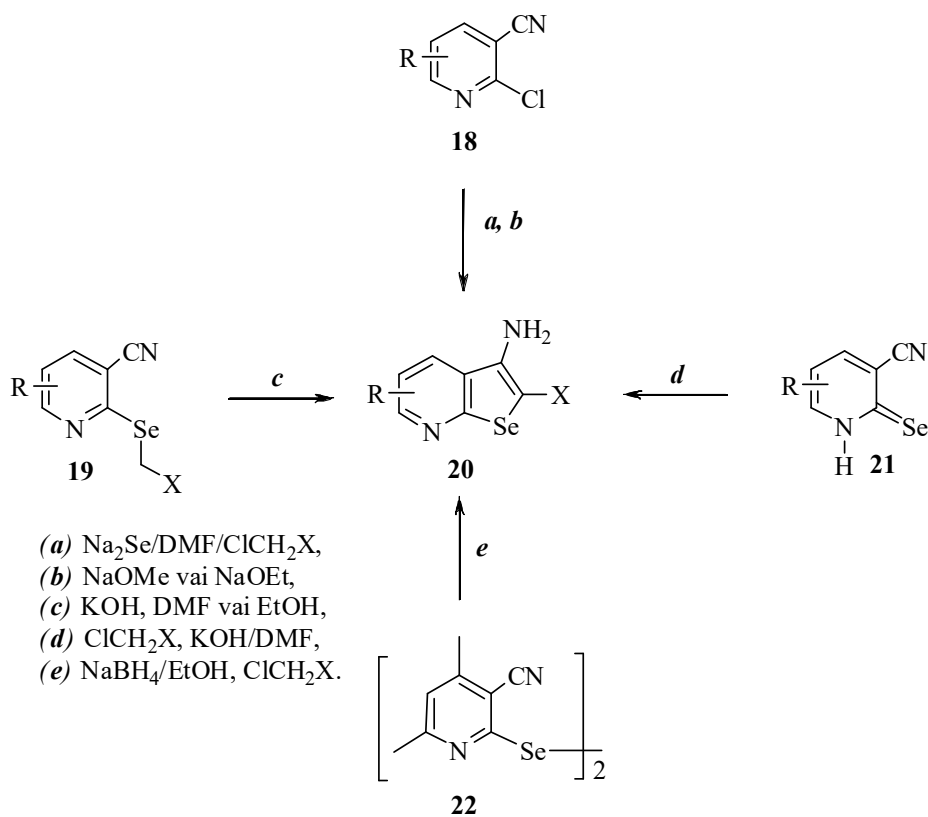


(a) 60% NaH, dioksāns.

Produkts **17** iegūts ar 84% iznākumu vārot *o*-(2,4-dinitrofenil)oksīmu **16** ar nātrija hidrīdu dioksānā.

1.1.4. Torpa-Ciglera ciklizācija

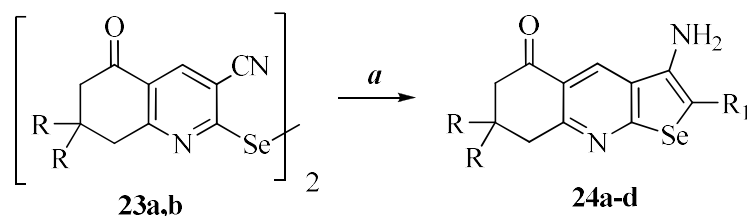
Plaši izplatīta aizvietoto selenofēn[2,3-*b*]piridīnu **20** (60-90%) sintēzes metode ir selenīdu **19** ciklizācija bāziskās katalīzes apstākļos (Torpa-Ciglera metode) [63-71]. Selenofēnpiridīna **20** atvasinājumus var iegūt arī no selenoniem **21**, veicot Se-alkilēšanu un jau minēto Torpa-Ciglera ciklizāciju [63-75]. 1993. g. aprakstīta savienojumu **20** iegūšana divās stadijās no 2-hlor-3-ciānopiridīna atvasinājuma **18**. Tas reaģē ar nātrija selenīdu un aktīvo metilēnatvasinājumu, veidojot attiecīgo selenīdu (**19**) un tālāk bāzes klātbūtnē ar 24-52% iznākumiem rodas selenofēnpiridīni **20** [71].



R = H, Alk, Ar, Het, Ad, NH₂, CO₂Alk, OH, CN;

X = CN, CO₂Alk, C(O)Ar, C(O)Het, C(O)NHAr, C(O)NHHet, C(O)NH₂, -C(NH₂)=NCN.

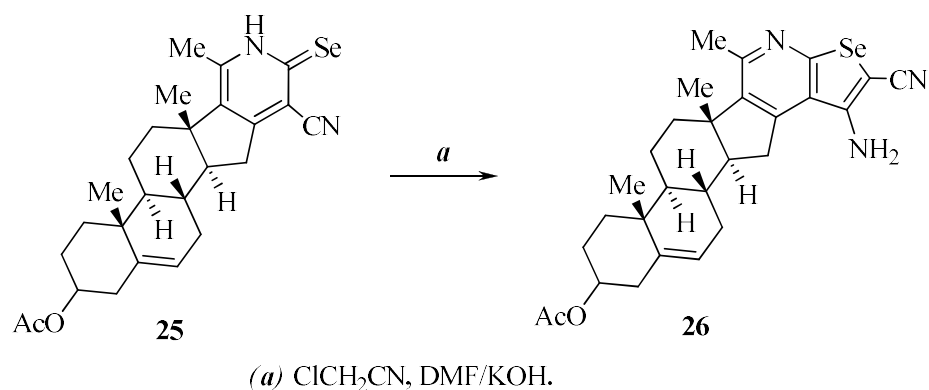
Darbā [74] aprakstīta aminoselenofēnpiridīnu **19** (85-93%) viena reaktora sintēzes metode no diselenīda **22**, pēc kuras vispirms **22** reducējas ar nātrija borhidrīdu etanolā, un tālāk halogēnatvasinājums paaugstinātā temperatūrā pievienojas reducēšanas produktam. Līdzīga sintēzes metode ir publicēta 2013. g. [76], kad ciklizācija notiek, ja CH₂Hal fragmenta blakus esošais aizvietotājs R¹ ir elektronakceptora grupa. Produktu **24a-d** iznākumi ir 24-52%.



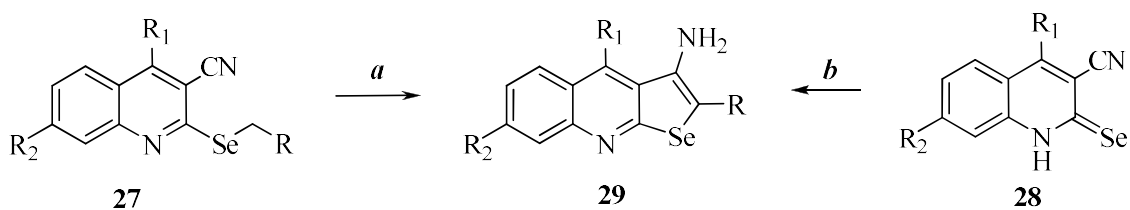
(a) R₁CH₂Hal, KOH, EtOH, H₂O, virš.t, 1-2 min, ist.t., 48 st.

20 a: R = H, R₁ = 4-MeC₆H₄CO (24%); **b:** R = H, R₁ = PhCO (29%);
c: R = Me, R₁ = 4-MeC₆H₄CO (43%); **d:** R = Me, R₁ = PhCO (52%).

Torpa-Ciglera metode tika izmantota arī hormona androstēna selenofēn[2,3-*b*]piridīna atvasinājuma **26** sintēzē [77].



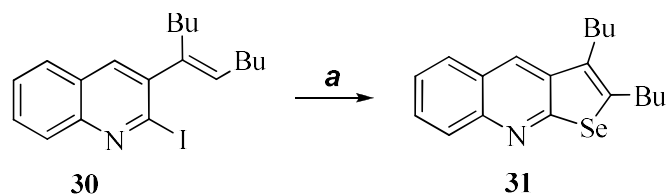
Selenofēn[2,3-*b*]hinolīnu **29** sintēzei pēc Torpa-Ciglera metodes tika izmantoti hinolīna selenīdi **27** un selenoni **28** [78-80].



R = -C(O)CH₃, C(O)Ph, CN, COOEt, CONH₂; R₁ = H, Me; R₂ = H, Me, OMe, Cl.
 (a) NaOEt/EtOH; (b) HalCH₂R, KOH/DMF.

1.1.5. Citas metodes

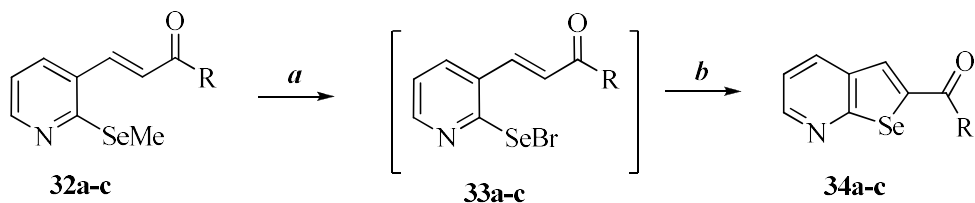
Vara jodīda katalīzes apstākļos no (*E*)-3-(dec-5-ēn-5-il)-2-jodhinolīna (**30**) veikta C-Se saites veidošanās un tai sekojoša ciklizācijas reakcija, kā rezultātā iegūts aizvietots selenofēn[2,3-*b*]hinolīns **31** ar 32% iznākumu [81]. Pārvērtība notika kālija karbonāta un CuI klātbūtnē ar amorfo selēnu, sildot *N*-metilpirolidonā (NMP) 120 °C temperatūrā.



(a) CuI, Se, K₂CO₃, NMP, 120 °C.

Darba [82] autori aprakstījuši selenofēn[2,3-*b*]piridīnu **34a-c** sintēzi no selenīdiem **32**, tos apstrādājot ar bromu hloroformā 0 °C temperatūrā. Reakcijas gaitā izveidojušos produktu nofiltrē un tālāk vāra piridīnā 8 stundas [82], taču izmantojot metodi labu galprodukta iznākumu (70%) var panākt tikai estera **32c** gadījumā. Darba autori [82] uzskata, ka ketona **34a**

un skābes **34b** zemais iznākums (attiecīgi 17% un 6%) ir saistīts ar reakcijas intermediātu **33a,b** zemo stabilitāti un ar izejvielu **32a,b** vājo šķīdību hloroformā.

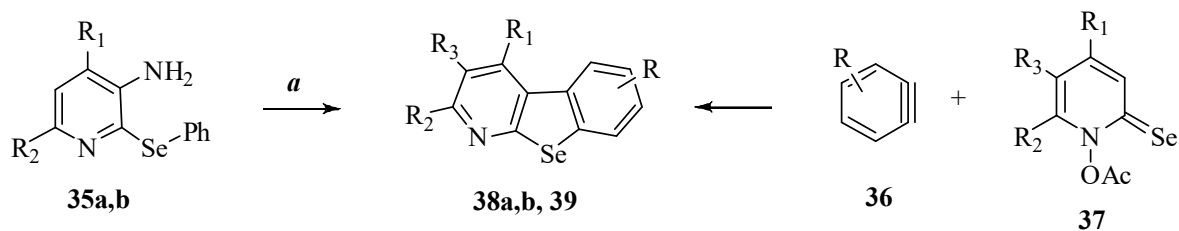


34 a: R = Me (17%); **b:** R = OH (6%); **c:** R = OEt (70%).

(*a*) Br₂, CHCl₃; (*b*) piridīns, virš. t.

Benzselenofēn[2,3-*b*]piridīnu **38** sintēzi darbu [83-84] autori veica fenilselanilpiridīnus **35** diazotējot un tālāk sildot, izveidojušies diazosavienojumi ciklizējās par 2- un 4-metilbensselenofēn[2,3-*b*]piridīniem **38a** un **38b** attiecīgi ar 31% un 22% iznākumu.

2004. g. Benzselenofēn[2,3-*b*]piridīna atvasinājumi **39**, kā arī agrāk iegūtie savienojumi **38a,b** tika sintezēti ar augstākiem iznākumiem (attiecīgi 64% un 62%) reaģējot arīniem **36** ar Bartona esteriem **37** [85]. Reakcijas produktu iznākumi bija atkarīgi no arīna prekursora dabas un to ģenerēšanas apstākļiem un svārstās no 16 līdz 67%. Arīnus **36** ģenerēja no antranilskābes atvasinājumiem un 2-(trimetilsilil)feniltriflātiem.

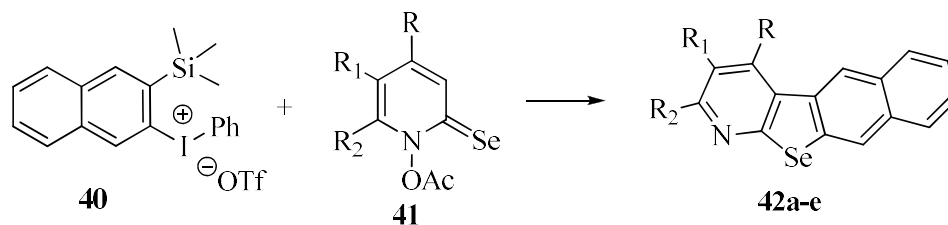


35a: R = R₁ = R₃ = H, R₂ = Me; **35b:** R = R₂ = R₃ = H, R₁ = Me;

33: R = H, F, Me, OMe, Ph; **34:** R₃ = H, Me.

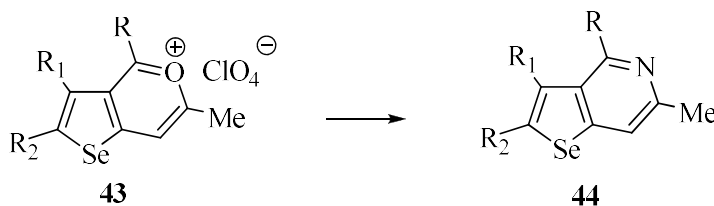
(*a*) NaNO₂, 25% H₂SO₄.

Analoģiski tika iegūti nafto[2',3':4,5]selenofēn[2,3-*b*]piridīni **42** [86]. Par arīna prekursoru šajā gadījumā tika izmantots diariljodonija triflāts **40**. Pazeminātā temperatūrā pie **40** un Bartona estera **41** maisījuma metilēnchlorīda šķīdumā tika pievienots tetrabutilamonija fluorīda šķīdums tetrahidrofurānā. Šī metode ir relatīvi vienkārša un efektīva. Reakcijas produktu **42** iznākumi ir 75-91%.



42 a: R = R₁ = R₂ = H; **b:** R = R₂ = R₁ = H, R₂ = Me; **c:** R = Me, R₁ = R₂ = H;
d: R = R₂ = H, R₁ = Me; **e:** R = R₂ = H, R₁ = CF₃.

Aizvietotie selenofēn[3,2-*c*]piridīni **44** iegūti (60-71%) reciklizējot selenofēnpirilija sāļus **43**, tos sildot amonjaka spirta šķīdumā [87-89].

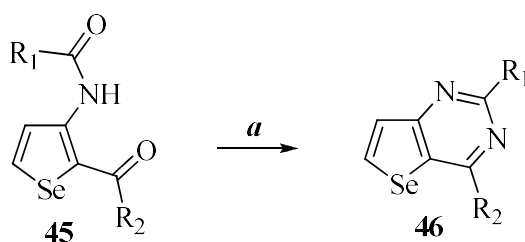


R, R₁, R₂ = H, Alk, Ar.

Metodei ir ierobežots pielietojums selenofēnpirilija perhlorātu mazās pieejamības dēļ.

1.2. Selenofēndiazīni

Par vienkāršāko selenofēn[3,2-*d*]pirimidīnu **46** iegūšanas metodi var uzskatīt 3-acilaminoselenofēnu **45** kondensāciju ar amonija formiātu amonjaka aizkausētā ampulā 160 °C temperatūrā, taču savienojumu **46** iznākumi nepārsniedz 45% [90-91].

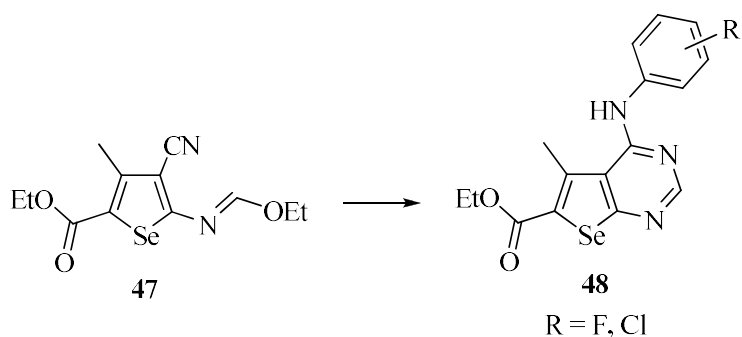


(*a*) NH₄COOH, 160 °C, NH₃.

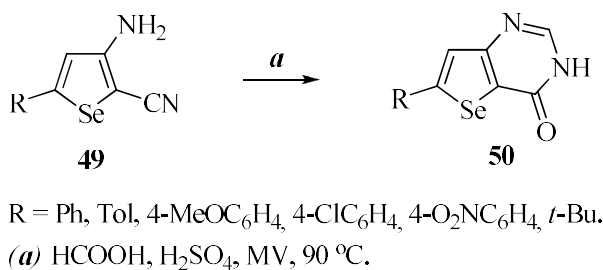
R₁ = R₂ = H; R₁ = Me, R₂ = H;

R₁ = H, R₂ = Me; R₁ = R₂ = Me.

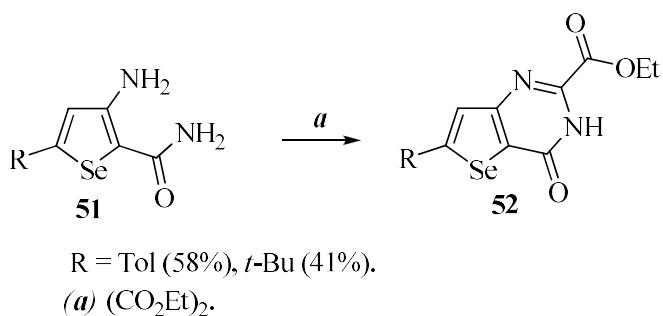
Vārot 4-ciāno-5-etoksimetilēnimino-3-metil-selenofēn-2-karbonskābes etilesteri **47** ar halogēnanilīniem etiķskābē aptuveni 4 stundas, ar apmierinošiem iznākumiem (68-84%) iegūst aizvietotus selenofēn[2,3-*d*]pirimidīnus **48** [92-93].



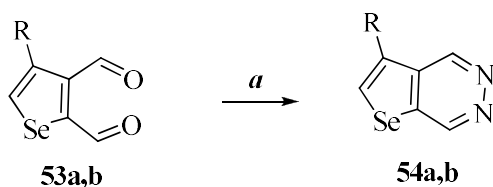
Aizvietotus selenofēn[2,3-*d*]pirimidīn-4-onus **50** var iegūt apstrādājot 3-amino-2-ciānoselenofēnus **49** ar skudrskābi katalītiska sērskābes daudzuma klātbūtnē mikroviļņu vidē. Savienojumi **50** ar labiem iznākumiem (65-92%) radās jau pēc 10 minūšu apstarpes 90 °C temperatūrā. Šo reakciju var veikt arī klasiski, sildot, taču tad temperatūrai ir jābūt augstākai (110 °C), un, tādējādi reakcijas laiks pagarinās līdz 4 stundām un produktu iznākumi vidēji samazinās par 10% [94].



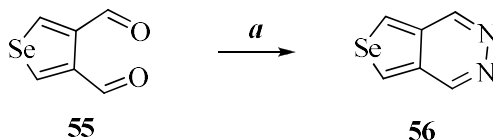
Reaģējot selenofēniem **51** ar dietiloksalātu, ar apmierinošiem iznākumiem (41%, 58%) iegūti selenofēn[3,2-*d*]pirimidinoni **52** [94].



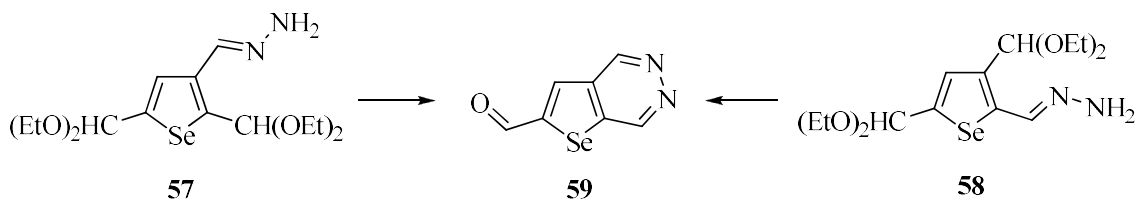
Neaizvietotu selenofēn[2,3-*d*]piridazīnu **54a** un selenofēn[3,4-*d*]piridazīnu **56** iegūst diformilselenofēnus **53a** un **55** vārot absolūtā etanolā ar hidrazīnu [95]. Metanola šķīdumā analogiski sintezē 7-bromselenofēn[2,3-*d*]piridazīnu (**54b**) [95].



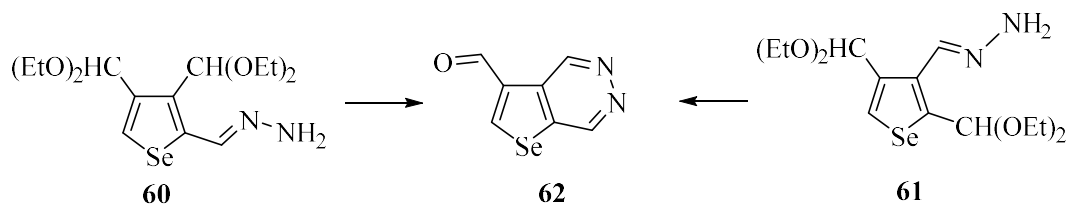
53a: R = H; **53b:** R = Br.
 (a) N₂H₄, EtOH vai MeOH.



Vārot selenofēn- 2-, 3-karbaldehīda hidrazona **57** un **58** ūdens šķīdumu koncentrētā sāļsskābē ar 29% iznākumu tika iegūts 2-formilselenofēn[2,3-*d*]piridazīns (**59**) [95].

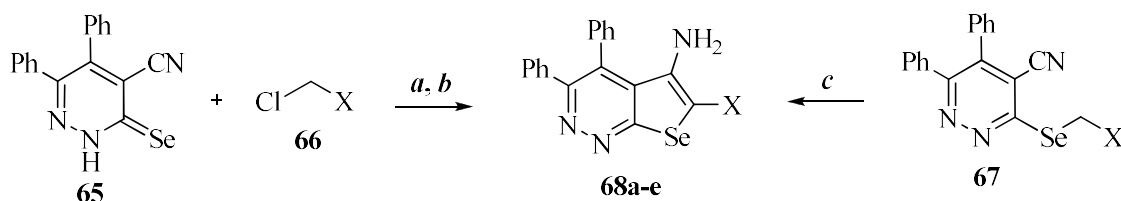


Iekšmolekulāri kondensējot izomēros hidrazonus **60** un **61** analogiski iegūts 3-formilselenofēn[2,3-*d*]piridazīns **62** [95]. Dipiridazīnselenofēns **64** iegūts no hidrazīna un acetāla **63** [95].



(a) 1) N₂H₄, 2) 10% HCl, 3) Na₂CO₃.

Aizvietoti selenofēn[2,3-*c*]piridazīni **68a-e** ar augstu iznākumu veidojas selenonam **65** bāziskās katalīzes apstākļos reaģējot ar hlormetil atvasinājumiem **66**, un vārot selenīdus **67** etanolā nātrija etanolāta klātbūtnē.

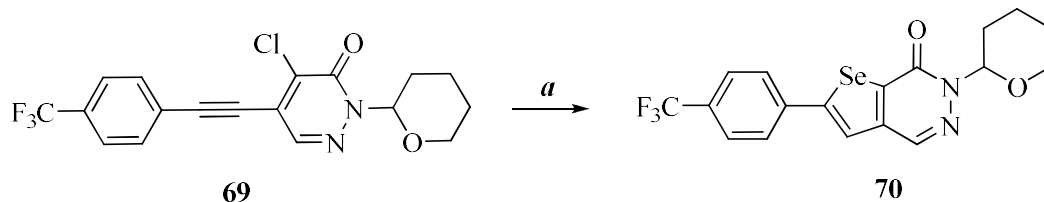


66: X = CN, CONH₂, COMe, COPh, COOEt; **67:** X = CN, CONH₂, COOEt;
68 a: X = CN, **b:** X = CONH₂; **c:** X = COMe; **d:** X = COPh; **e:** X = COOEt.

(a) CH₃COONa, Δ; (b) NaOEt/EtOH, Δ; c: NaOEt/EtOH, Δ.

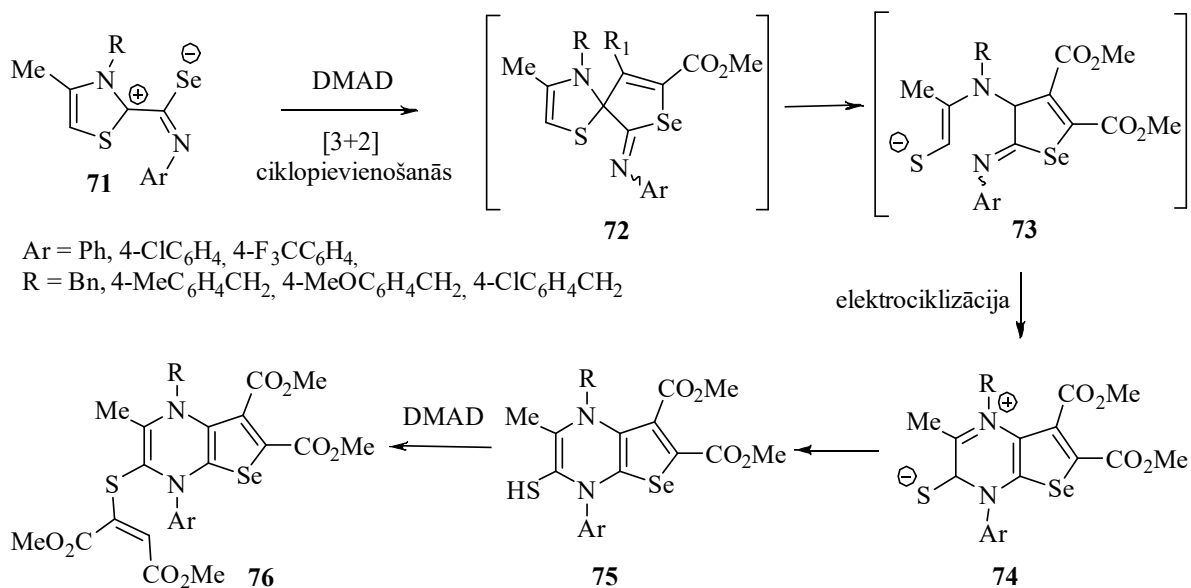
Pēdējās reakcijas pamatojas uz Torpa-Ciglera metodi [63, 96-97].

Pirms 2006. g. Gudfelou (*Goodfellow*) un līdzstrādnieki [98], no alkinilaizvietotiem hlorpiridazinoniem ieguva kondensētus furāna, pirola un tiofēna savienojumus. Turpinot savus pētījumus, minētās publikācijas autori paplašināja kondensēto heterociklisko savienojumu rindu ar selenofēnu **70** [98], kurš ar 34% iznākumu tika sintezēts izejot no 4-hlor-2-(tetrahydro-2H-pirān-2-il)-5-((4-trifluormetil)fenil)etīn)piridazīn-3(2H)-onu (**69**) un selēna.



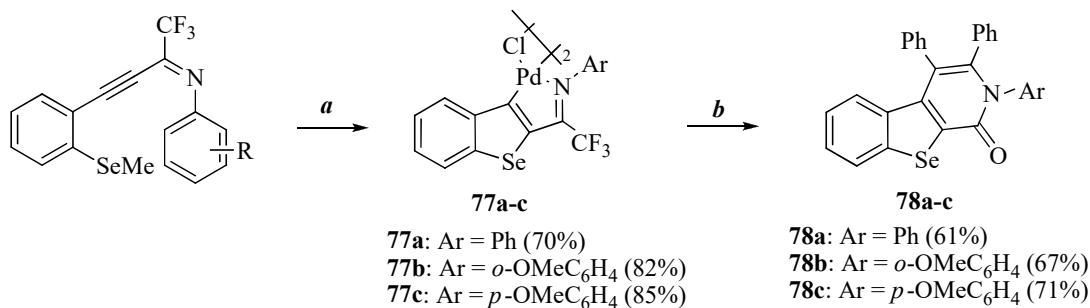
(a) Se, NaBH₄, DMF.

2009. g. Cheng un Zhang pirmo reizi no 2-selēnkarbamoiltiazolija iekšējiem sāļiem **71** un dimetilacetilēnkarboksilāta (DMAD), ar 80-93% iznākumiem ieguva selenofēn[2,3-*b*]pirazīnus **76** [99]. Pētījuma [99] autori uzskata, ka savienojumu **73** veidošanās mehānisms ir saistīts ar [3+2] ciklopievienošanās starp C-C-Se iekšējās sāls **71** dipolāro daļu un DMAD un tai sekojošu cikla **72** transformēšanos.



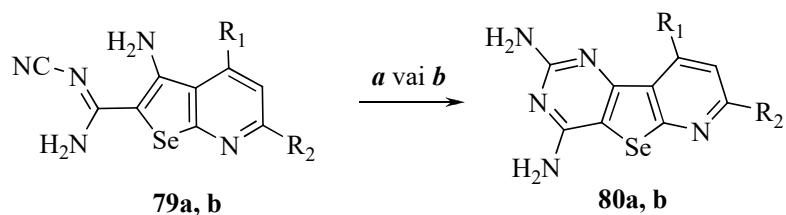
1.3. Ar selenofēna ciklu kondensētās policikliskas sistēmas

2014. g. publicēta benz[4,5]selenofēn[2,3-*c*]piridīn-1(2*H*)-onu **78a-c** sintēze no pallādijs saturošiem cikliskiem savienojumiem **77a-c** [100]. Produktu **78a-c** iznākumi bija 61-71%. Savienojumus **77a-c** sintezēja no *orto*-selēnanizolperfluorpropargilimīniem un bis(benzonitril)pallādija(II) hlorīda.



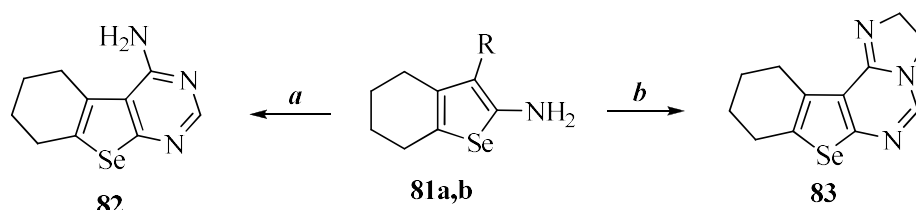
(*a*) [PdCl₂(PhCN)₂], THF; (*b*) 1,2-difenilacetilēns, toluols.

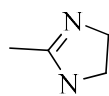
Ar 63-76% iznākumu iegūti pīridoselenofēnpīrimidīni **80**, vārot selenofēnpīridīnus **79** ar nātrija etanolātu etanolā (*a*) [69, 75]. Produktu **80a** iespējams arī iegūt istabas temperatūrā, maisot savienojumu **79a** sālskābes šķīdumā (*b*) [75].



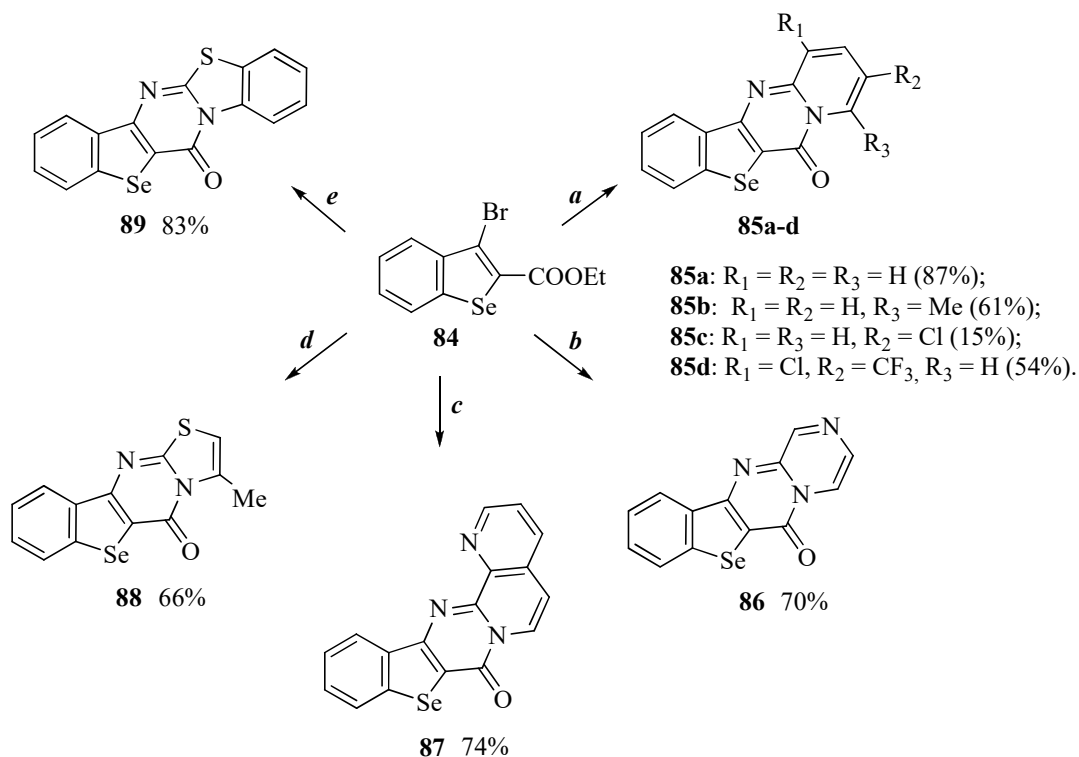
80a: $R_1 = R_2 = \text{Me}$; **80b:** $R_1 = \text{CF}_3$, $R_2 = \text{Ph}$.

Aprakstītas arī tetrahydrobenzoselenofēn[2,3-*d*]pirimidīna **82** un savienojuma **83** iegūšanas metodes. Savienojums **82** ar 66% iznākumu iegūts vārot tetrahydrobenzoselenofēnu **81a** formamīdā. Policikliskā savienojuma **83** iegūšanai (89%) 2-aminotetrahydrobenz[*b*]selenofēnu **81b** apstrādāja ar ortoskudrskābes eteri [101].



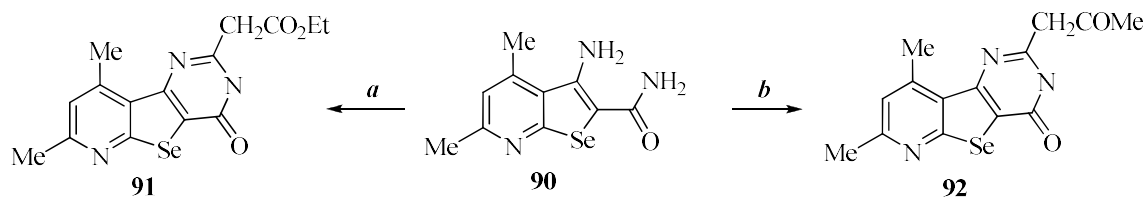
81 a: $R = \text{CN}$; **b:** $R =$ 
 (*a*) HCONH_2 ; (*b*) $\text{CH}(\text{OEt})_3$.

Ērta benzoselenofēn[3,2-*d*]pirimidīnu atvasinājumu **85-89** iegūšanas metode ir 3-brombenz[*b*]selenofēn-2-karbonskābes etilestēra **84** reakcija ar dažādiem 2-aminoazoliem un 2-aminoazīniem [102]. Šīs metodes pamatā ir tandēmā Buhvalda-Hartvīga aminēšanas reakcija [103] un acilēšana ar izejvielas estera grupas un heterocikla slāpekļa piedalīšanos. Produktu iznākumi ir atkarīgi no hetarilamīna aizvietotāja dabas un parasti nepārsniedz 50%, izņemot reakciju ar 2-amīno-5-hlorpiridīnu (15%).



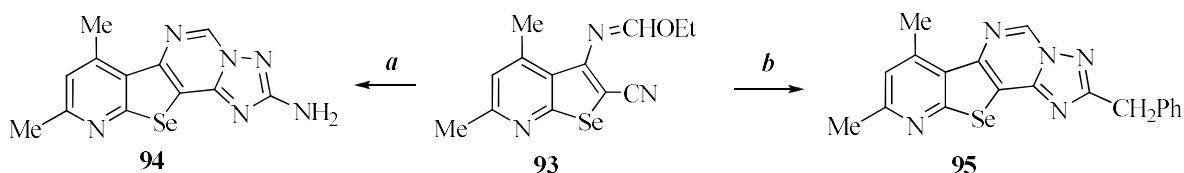
(a) 2-amīnopyridīni; (b) 2-amīnopyrazīns; (c) 8-amīno-1,7-naftīridīns; (d) 2-amīno-5-metiltiazols; (e) 2-amīnobenzotiazols.

No 3-amino-4,6-dimetilselenofēn[2,3-*b*]piridīna-2-karboksamīda **90** un dietilmalonāta un etilacetoacetāta paaugstinātā temperatūrā iegūti savienojumi **91** un **92** ar 50-60% iznākumu [104].



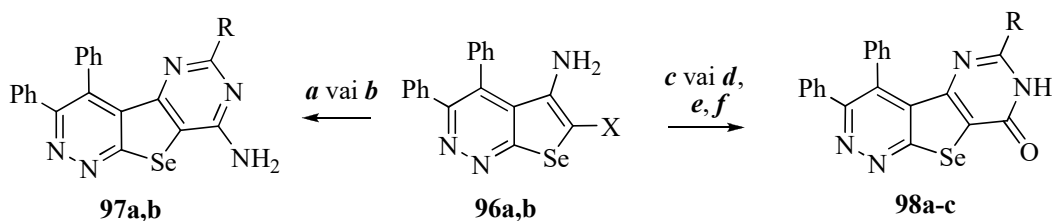
(a) $EtO_2CCH_2CO_2Et, CH_3COOH$; (b) $MeOCCH_2CO_2Et, CH_3COOH$.

Šī darba autori [104] parādīja arī tetraciklisko savienojumu **94-95** sintēzi no etoksi-metilidēnaminoatvasinājuma **93**, kurš reaģē ar tiosemikarbazīdu vai fenilacetilhidrazīdu etiķskābē veidojot attiecīgi 7,9-dimetilpirid[3',2':4,5]selenofēn[2,3-*e*][1,2,4]tiazol[1,5-*c*]pirimidīn-2-amīnu (**94**) vai 7,9-dimetilpirid[3',2':4,5]selenofēn[2,3-*e*][1,2,4]tiazol[1,5-*c*]pirimidīnu (**95**) ar 45% un 60% iznākumiem.



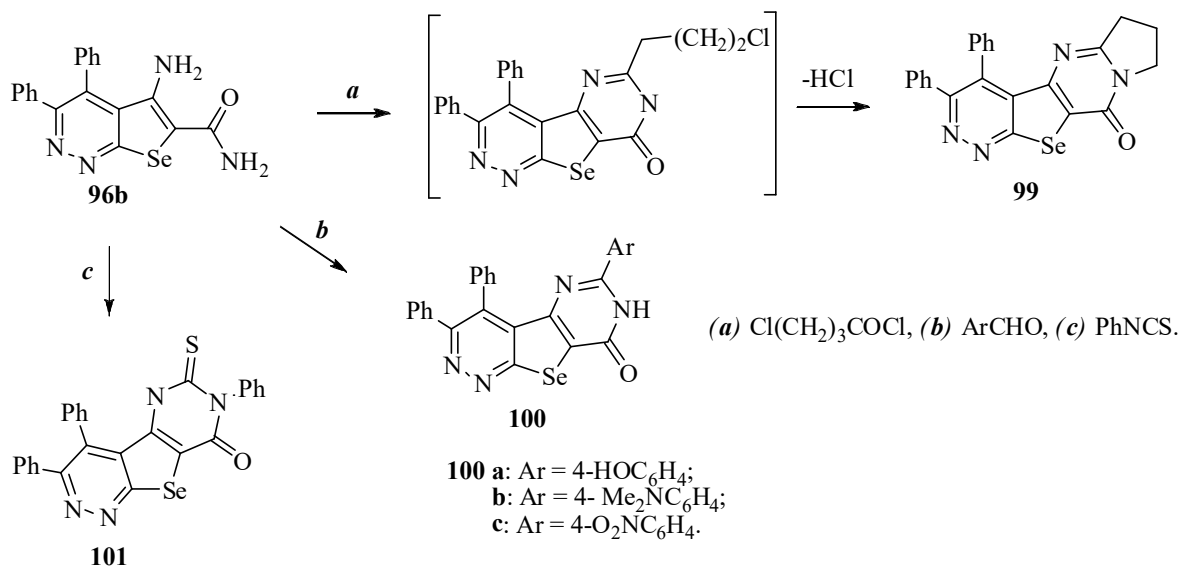
(*a*) $\text{NH}_2\text{CSNHNH}_2$; (*b*) $\text{PhCH}_2\text{CONHNH}_2$, CH_3COOH .

Pirimidoselenofēnpiridazīnu **97-98**, **99-101** sintēzei izmantoti selenofēnpiridazīni **96a,b,e**. Tā, vārot **96a** ar formamīdu ar 37% iznākumu radās 3,4-difenilpirimido[4',5':4,5]selenofēn[2,3-*c*]piridazīna-8-amīns **97a** (*a*). Hetarilacetonitrila atvasinājums **97b** ir savienojuma **96a** un malondinitrila reakcijas produkts (*b*). Savienojums **96a** reaģē ar etiķskābes anhidrīdu, veidojot pirimidoselenofēnpiridazīnu **98a** (53%) (*c*) [97]. Produktu **98a** iespējams iegūt no selenofēnpiridazīna **96b** pēc metodes *c* vai apstrādājot to ar trietilformāta un etiķskābes anhidrīda maisījumu (*d*) [96].



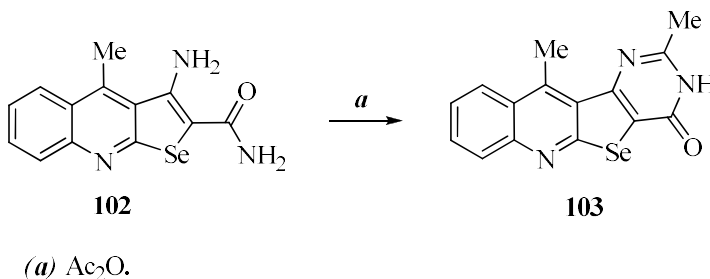
96a: X = CN; **96b**: X = CONH₂;
97a: R = H; **97b**: R = CH₂CN;
98a: R = Me; **98b**: R = H; **98c**: R = CH₂Cl.

Vārot savienojumu **96b** ar skudrskābi iegūst pirimidinonu **98b** (64%) (*e*). Sildot savienojumu **96b** ar hloracetilhlorīdu (*f*), veidojas produkts **98c** (75%) [97]. 5-Amino-3,4-difenilselenofēn[2,3-*c*]piridazīn-6-karboksamīda (**96b**) un hlorsviestskābes hloracetilhlorīda kondensācijas reakcijas produkts ir pirolu saturošs savienojums **99** (86%). Reakcijas gaitā veidojās intermediāts, kas iekšmolekulāri kvaternizējās eliminējot HCl [97].

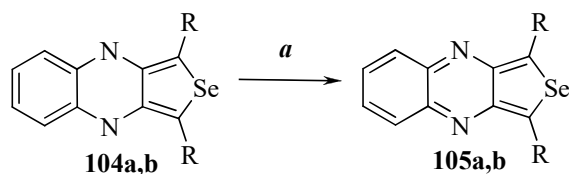


Arilaizvietotu pirimidosenofēnpiridazīnu **100a-c** (50-60%) iegūšanai izmanto selenofēnpiridazīna **96b** reakciju ar arilaldehīdiem etiķskābes klātbūtnē [97]. Ar apmierinošu iznākumu (25%) vārot savienojumu **96b** ar fenilizotiocianātu, iegūts tioatvasinājums **101** [97].

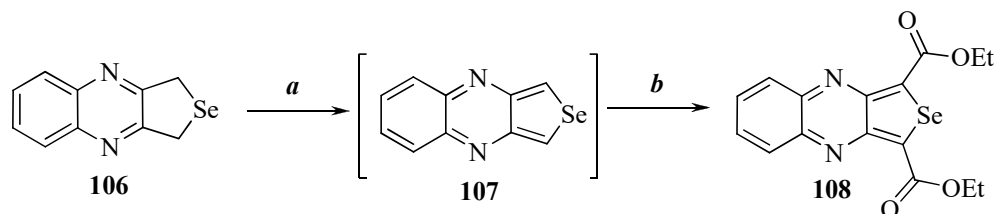
Ilgstoši vārot selenofēn[2,3-*b*]hinolīnu **102** ar etiķskābes anhidrīdu ar 52% iznākumu radās pirimido[4',5':4,5]selenofēn[2,3-*b*]hinolīns **103** [97].



Darbā [105] ir aprakstīta selenofēn[3,4-*b*]hinoksalīna **105** sintēze oksidējot dihidroatvasinājumu **104** ar jodbenzola diacetātu. Analogiski apstrādājot dihidroatvasinājumu **106** oksidēšanas produktu neizdevās izdalīt. Stabils savienojums **108** bija iegūts pēc intermediāta **107** litiēšanas un tai sekojošas etilhlorformiāta pievienošanas [105].



105a: R = CN (60%), **105b:** R = C(O)H (56%).



(*a*) $C_6H_5I(O_2CCH_3)_2$, CH_2Cl_2 vai THF; (*b*) $n-BuLi$, $-78\text{ }^\circ C$, pēc tam $ClCOOEt$, $25\text{ }^\circ C$.

Noslēgumā literatūras apskatā ir apkopoti pētījumu rezultāti par selenofēna un slāpekli saturošu sešlocekļu heterociklisku savienojumu kondensācijas metodēm laikā no 1970. g. līdz mūsdienām. No apkopotajiem pētījumu datiem izriet, ka šobrīd ciklizācijas reakciju veikšana saistīta ar tādiem veselībai kaitīgajiem faktoriem kā: alvas organisko ķīmiju, stipru minerālskābju izmantošanu paaugstinātā temperatūrā un ļoti toksiskiem neorganiskā selēna reaģentiem. Selēnofēnu saturošo heterociklisko savienojumu sintēzei izmanto arī klasiskās cikla konstruēšanas metodes, kā: Fridlandera, Bišlera-Napiraļska, Torpa-Ciglera un Pomeranca-Friča ciklizācijas reakcijas, no kurām visizplatītākā ir Torpa-Ciglera ciklizācija.

Darbs ar selēnu saturošiem savienojumiem ir stipri kaitīgs, tāpēc jaunu nekaitīgāku sintēžu metožu izstrāde ir ļoti aktuāla. Promocijas darbs ir veltīts jaunu biciklisku slāpekli un selēnu saturošu heterociklisko savienojumu iegūšanai, izmantojot etinil- un propargilaizvietotu *N*-heterociklisku savienojumu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

2.1. Etinilheterociklisko savienojumu reakcijas ar Se (II, IV) halogēnīdiem, selēnazolija sāļu īpašības.

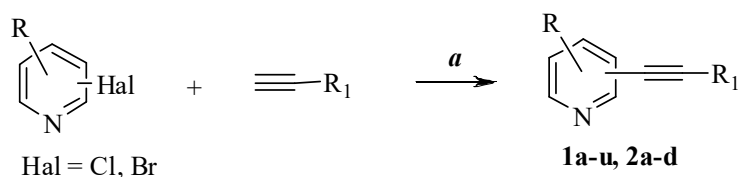
Pēdējos gados kondensēto piridīnu pētījumiem tiek pievērsta pastiprināta uzmanība, piemēram, tienopiridīna fragments, iespējams, būtu labs hromofors jaunu bioloģiski aktīvu molekulu sastāvā. Atbilstoši jaunākajiem pētījumiem, ar tienopiridīnu aizvietotajiem urīnvielas atvasinājumiem piemīt KDR kināzes [106] un IκB β kināzes [107] inhibitoru īpašības. Tricikliskie tienopiridīna-pirimidona atvasinājumi ir spēcīgi un selektīvi mGluR1 antagonisti [108]. Heterocikli ar Se-N saiti, piemēram, Ebselens klīniskajos pētījumos ir izmantoti kā antioksidanti un pretiekaisuma aģenti [109]. Organiskie selēna savienojumi ar iekšmolekulāro Se...N iedarbību piesaistījuši lielu interesi kā glutationperoksidāzes (GPx) un tioredoksīnreduktāzes mimētiķi [110-113], turklāt Ebselenu un tam līdzīgus savienojumus organiskajā sintezē izmanto kā katalizatorus [114]. Neskatoties uz intensīviem Se-N saiti saturošo heterociklu pētījumiem, aprakstīti tikai daži Se-N⁺ rindas savienojumu piemēri [115-119].

2.1.1. Etinilpiridīnu sintēze

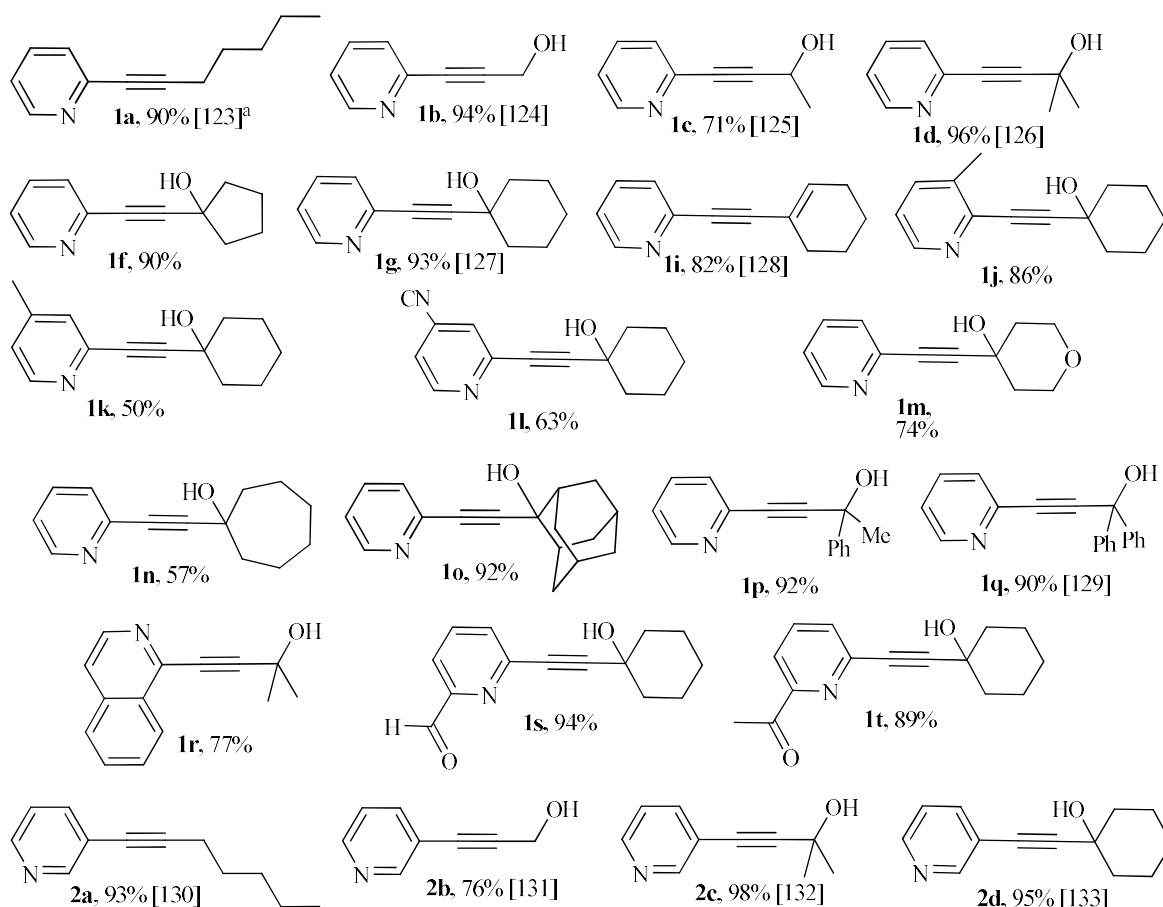
Ar mērķi pētīt Se (II, IV) halogēnīdu pievienošanas etinilpiridīniem, izmantojot Sonogašira metodi [120-122], no halogēnpiridīniem sintezēti 2- un 3-etinilpiridīnu atvasinājumi. Šīs reakcijas tika veiktas DMF, paaugstinātā temperatūrā (70-80 °C), vara jodīda un amīna klātbūtnē (*i*-Pr₂NH) par katalizatoru izmantojot palādija savienojumus ar fosfīna ligandiem. Rezultātā no 2-hlor, un 2-brompiridīna, 1-hlorizohinolīna, 3-brompiridīna, ar augstiem iznākumiem (57-99%), tika iegūti 2-etinilpiridīni **1a-q**, izohinolīns **1r** un 3-etinilpiridīni **2a-d** (2.1. tab.).

2.1. tabula

Etinilpiridīnu sintēze Sonogašira reakcijas apstākļos.



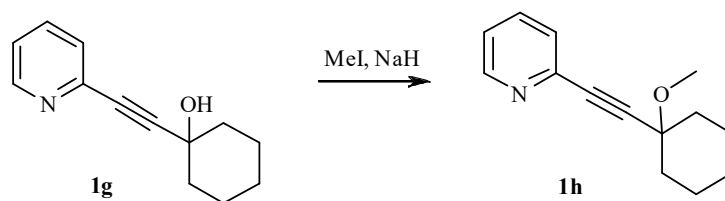
(a) PdCl₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), CuI (10 mol%), DMF, (*i*-Pr)₂NH, 80 °C, 2-3 st.



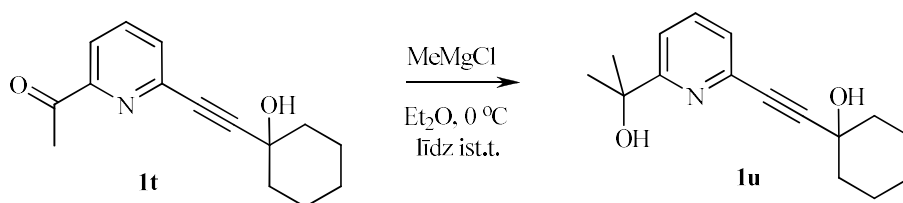
^aAtsauces uz literatūru

2- un 3-Etīnilpiridīnu sintēzei mūsu grupā tika izstrādāta Sonogašira reakcija bez vara katalizatora izmantošanas [134]. Reakcijas veic etanolā, Pd/C un PPh₃ katalīzes apstākļos, kālija karbonāta klātbūtnē. Metodes priekšrocība ir lētākās izmaksas un videi draudzīgāki reakcijas apstākļi, trūkums – zemāks produkta iznākums un ilgāks produkta veidošanās laiks. Pēc šīs metodes sintezēti 2-, 3-(hept-1-īn)piridīni **1a**, **2a** (77% un 85%) un metil-4-(pirid-2- un 3-il)but-3-īn-2-oli **1d**, **2c** (67% un 73%) [134].

Etīnilpiridīna **1h** sintēzei izmantotais 1-pirid-2-iletīnilcikloheksanols (**1g**) tika metilēts pēc literatūrā aprakstītās metodes [135], izmantojot NaH un MeI.



1-((6-(2-hidroksipropān-2-il)piridīn-2-il)etīnīl)cikloheksanols (**1u**) iegūts, pievienojot metilmagnija hlorīdu 0 °C temperatūrā etīnīlpiridīna **1t** šķīdumam ēterī un pēc 2 stundu maisīšanas istabas temperatūrā. Izdalīšanu sāk apstrādājot reakcijas maisījumu ar 1N HCl.



2.1.2. 2-Etīnīlpiridīnu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem

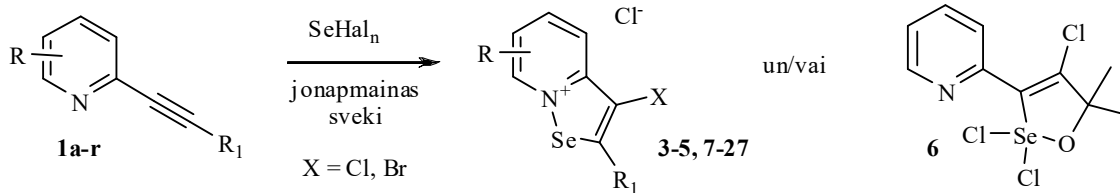
Pētījumi sākti izmantojot 2-metil-4-piridīn-2-il-but-3-īn-2-ola (**1d**) reakciju ar 1.5 ekvivalentiem *in situ* pagatavotu SeCl₂ sausā hloroformā (2.2. tab.). Šī reakciju jāveic tumsā, lai izvairītos no SeCl₂ disproporcionēšanās. Atbilstoši ŠH-MS analīzes rezultātiem, 8 stundu laikā izejvielas konversija bija aptuveni 30%; SeCl₂ daudzuma palielināšana līdz 2.5 ekv. nebija efektīva. Palielinot selēna (II) hlorīda daudzumu līdz 3.4 ekvivalentiem, stundas laikā tika novērota pilnīga etīnīlpiridīna **1d** konversija par savienojumu **3**. Ar augstu iznākumu (93%) tika iegūts agrāk neaprašīts heterocikliskais savienojums ar Se-N⁺ saiti – 3-hlor-2-(2-hidroksipropān-2-il)[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (**3**) (2.2. tab). Savienojuma **3** reakcijas maisījuma šķīdums metanolā pirms hromatogrāfiskās attīrīšanas tika izlaists caur jonapmaiņas sveķiem, kas iepriekš bija apstrādāti ar sālsskābi. Līdzīga heterocikliskā sistēma ir minēta tikai vienā publikācijā, kur savienojums izdalīts tribromdzīvsudraba sāls veidā [16]. Pētījumi tika turpināti, veicot **1d** reakciju ar SeCl₄, kas tika pagatavots *in situ* no SeO₂ un koncentrētās sālsskābes. Kontrolējot reakcijas gaitu ar ŠH-MS metodi tika konstatēts, ka izejvielas pilnīgai konversijai produktā **3** ir nepieciešami 4 ekvivalenti selēna (IV) hlorīda un reakcijas laiks ir 5 stundas. Šajā gadījumā pēc reakcijas maisījuma izlaišanas caur jonapmaiņas sveķu kolonnā un sausā atlikuma hromatogrāfiskās attīrīšanas, tika iegūts tīrs **3** ar 67% iznākumu. Izmantojot optimizētus reakcijas apstākļus, izejot no 1-piridīn-2-il-etīnīlcikloheksanola (**1g**) un 1,1-difenil-3-piridīn-2-il-prop-2-īn-1-ola (**1q**) tika iegūti vēl divi 3-hlor-selēnazol[2,3-*a*]piridīnija sāļi **4** un **5** (2.2. tab). Ar augstākiem iznākumiem 3-hlor-selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīdi **3-5** (attiecīgi: 93%, 65% un 55%), tika sintezēti izmantojot tikko pagatavotu selēna dihlorīdu; ciklizējot ar SeCl₄ produkti **3-5**

tika iegūti ar ievērojami zemākiem iznākumiem (attiecīgi 67%, 36%, un 25%), kā arī reakciju norises laiks bija 5 reizes garāks nekā SeCl_2 gadījumā.

Selēnazolpiridīnija hlorīdu **3-5** uzņemtie ^1H , ^{13}C , ^{77}Se un ^{15}N -KMR spektru dati apstiprina Se-N^+ saites klātbūtni. ^{77}Se -KMR rezonanses signāli reģistrēti pie 1196.9 m.d. (**3**), 1209.0 m.d. (**4**) un 1218.2 m.d. (**5**) un to ķīmiskās nobīdes ir salīdzināmas ar *tert*-butil-1,3-diazobutadiēna un SeCl_4 kompleksu nobīdēm (934-1280 m.d.) [117, 118]. ^{15}N -KMR signāls reģistrēts pie 209.7 m.d. (**3**) un 210.4 m.d. (**5**). Savienojumu **3-5** ^1H , ^{13}C un ^{15}N atomu ekranēšanas izmaiņas salīdzinot ar etinilpiridīniem **1d,g,q**, ir tipiskas slāpekļa atoma protonēšanai un Se-N^+ saites veidošanai. Ekranēšanas izmaiņas notiek tādēļ ka piridīna slāpekļa atoms zaudē savu brīvo elektronu pāri abos augstāk aprakstītajos gadījumos. Produktu **3-5** piridīna gredzena ^{15}N -KMR rezonanses signāls nobīdās stiprākos laukos, bet ^1H - un ^{13}C -KMR signāli - vājākos laukos. Produktu **3** un **5** molekulārās struktūras ir pierādītās izmantojot rentgenstruktūranalīzes metodi (2.1.att.). Se-N saites garumi (1.883-1.888 Å) apstiprina kovalentās saites veidošanos, saites Se-O attālumi ir 2.521-2.538 Å.

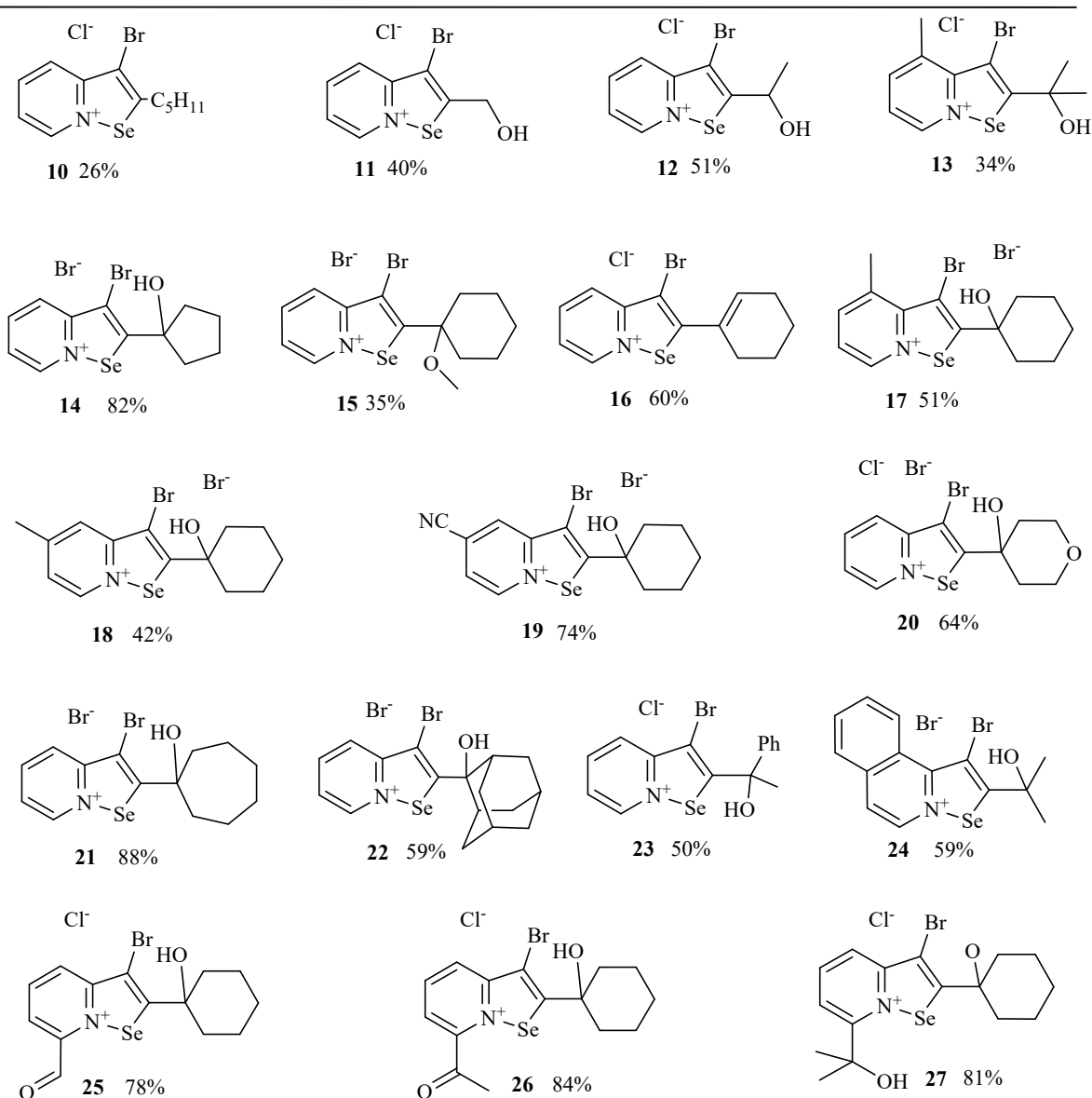
2.2. tabula

2-Etinilpiridīnu reakcijas ar selēna(II, IV)halogenīdiem.



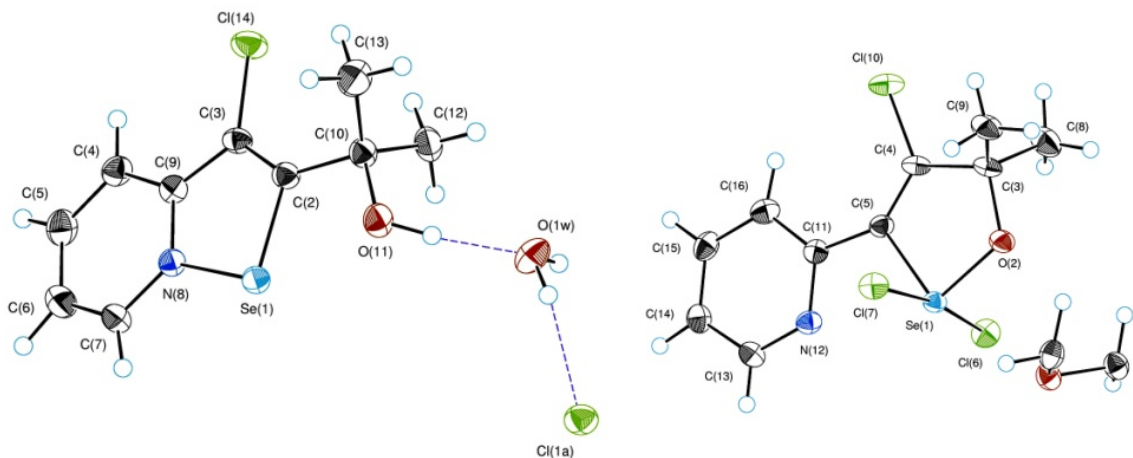
	1d	1g	1q
SeHal_n	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---C---} \\ / \quad \backslash \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---C---} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ph} \quad \text{Ph} \end{array}$
SeCl_2	3 (93%) ^a	4 (65%)	5 (55%)
SeO_2/HCl	3 (67%)	4 (36%)	5 (25%)
SeOCl_2	6 (24%)	4 (65%)	5 (60%)
SeBr_2	7 (52%)	8 (90%)	9 (45%)
SeBr_4	7 (56%)	8 (68%)	9 (40%)
SeO_2/HBr	7 (58%)	8 (87%)	9 (64%)

^a iekavās norādīts izdalīto produktu iznākums



Kā pēdējais selēna hlorīda avots tika izmantots SeOCl_2 , un šajā pētījumā reakcijas optimālo apstākļu izstrādāšanai kā izejviela izmantota etinilpiridīns **1d**. Savukārt, selēna oksihlorīdu sintezēja no SeO_2 un hlortrimetilsilāna [136]. Selenohalogenēšana tika veikta sausā dioksānā, jo, veicot reakciju hloroformā, selēna oksihlorīds sadalījās. Pirmie eksperimenti, kur tika izmantoti 2-4 ekvivalenti SeOCl_2 nebija veiksmīgi, taču palielinot tā daudzumu līdz 6 ekvivalentiem novēroja monokristālu veidošanos. Monokristālu struktūra tika noteikta izmantojot rentgenstruktūranalīzes metodi un reakcijas rezultātā radās agrāk nepazīstams

savienojums – 2-(1,1,4-trihlor-5,5-dimetil-5H-1,2-oksaselenol-3-il)piridīna 1,4-dioksanāts (**6**) (2.1. att.). Kristāliskajā struktūrā Se atoms veido spēcīgu saiti ar slāpekli (2.675 Å) un dioksāna skābekli (2.826 Å).

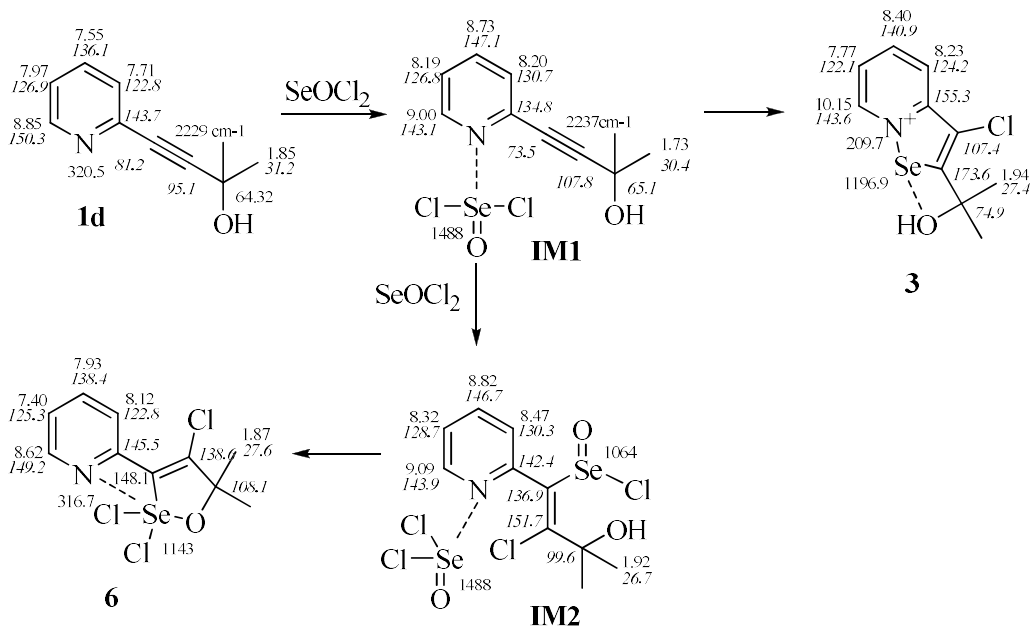


2.1. attēls. Savienojumu 3 un 6 molekulārā struktūra. Savienojuma **6** saišu garumi: Se1–O2 = 1.758(2), Se1–C5 = 1.918(2), Se1–Cl6 = 2.373(1), Se1–Cl7 = 2.430(2), Se1–N12 = 2.675(2), Se1–O1d = 2.826(2) Å.

Ar mērķi detalizētāk izpētīt **1d** reakciju ar SeOCl_2 eksperimenti tika veikti KMR ampulā sausā dioksānā. Starpproduktu **IM1** un **IM2** struktūras tika noteiktas, pamatojoties uz ^1H , ^{13}C , ^{77}Se -KMR, ^1H , ^{13}C -HMBC, ^1H , ^{13}C -HSQC un IS spektru datiem (2.2. att.). Tūlīt pēc reaģentu **1d** un SeOCl_2 sajaukšanas vienīgais produkts šķīdumā (neskaitot SeOCl_2 , kas ir pārākumā) bija **IM1**. Selēna oksihlorīda ^{77}Se -KMR signāla nobīde ir 1495 m.d., bet **IM1** starpprodukts dod plašu signālu pie 1488 m.d. Mainoties ^1H un ^{13}C ekranēšanai, **IM1** molekulas KMR spektrā, novēro Se- N^+ saites veidošanos. Par to liecina arī IS-spektrometrijas dati, proti, jaunas absorbcijas joslas parādīšanās **1d** un SeOCl_2 maisījuma IS spektrā pie 1536 cm^{-1} un tās iztrūkums uzņemot atsevišķi **1d** un SeOCl_2 IS-spektrus. Analogisku procesu novēroja veicot eksperimentu ar 2-pikolīnu un SeOCl_2 dioksāna šķīdumā. Arī šajā gadījumā 2-pikolīna un SeOCl_2 maisījuma IS spektrā tika novērota līdzīga absorbcijas josla, ko izraisa Se- N^+ saites svārstības, turpretī šo savienojumu atsevišķi uzņemtajos IS spektros, šī absorbcijas josla netika novērota.

Jāatzīmē, ka starpprodukta **IM1** IS spektrā novēro arī nelielu $\text{C}\equiv\text{C}$ saitei atbilstošo valences svārstību nobīdi 2237 cm^{-1} frekvencē, salīdzinot ar **1d** $\text{C}\equiv\text{C}$ nobīdi 2229 cm^{-1} (2.2. att.). Ievērojamo OH absorbcijas joslas paplašinājumu un saites svārstību pāreju zemākajās frekvencēs novēro **1d** pārvērtībai par **IM1**: 3419 cm^{-1} (**1d**) līdz 3250 cm^{-1} (**IM1**). Šī nobīde ir pierādījums tam ka hidroksilgrupa varēja veidot iekšmolekulārās ūdeņraža saites $=\text{O}\cdots\text{HO}$ -. Pamatojoties uz augstāk aprakstītajiem faktiem, starpprodukta **IM1** struktūru var attēlot kā

izejvielas **1d** un reaģenta SeOCl_2 aduktu ar Se-N^+ saiti. Pēc dažām dienām ^1H -, ^{13}C -, ^{77}Se -KMR spektros bija novērots divu jaunu savienojumu veidošanos. Eksperiments norisinājās aptuveni divas nedēļas divos pretējos virzienos, kā rezultātā izveidojās starpprodukts **IM2** (SeOCl_2 pievienošanās produkts **IM1** trīskāršajai saitei) un ciklizācijas produkts **3** (2.2. att.). Kad starpprodukta **IM1** rezonanses signāli eksperimenta laikā pazūd, maisījumā palika tikai divu savienojumu signāli aptuveni vienādā attiecībā. Pēc ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC, ^{77}Se -KMR datiem noteikts ka maisījumā ir savienojumi **IM2** un **3**. Reakcijas gaitā tika reģistrēti četri ^{77}Se rezonanses signāli: 1495 m.d. (SeOCl_2), 1488 m.d. (**IM1**), 1203 m.d. (**3**) un 1064 m.d. (**IM2**). Vēlāk tika izdalīts selenazol[2,3-*a*]piridīnija sāls **3**, kuram Se nobīde ir ^{77}Se -KMR CDCl_3 – 1218 m.d. un DMSO – 1196.9 m.d. Starpproduktu **IM2** izdalīt neizdevās. Līdzīgi pētīta arī cikloheksil atvasinājuma **1g** reakcija ar SeOCl_2 . Pamatojoties ^1H , ^{13}C un ^{77}Se -KMR datiem radās tikai viens produkts **4**, kur starpprodukts ir **1g** un SeOCl_2 pievienošanās adukts. Reakcijas gaitā fiksēti trīs ^{77}Se rezonanses signāli: 1494.9 m.d. (SeOCl_2), 1450.6 (**1g**× SeOCl_2) un 1197.9 (**4**). Savienojums **4** tika izdalīts (65%) un tā uzņemtais ^{77}Se -KMR signāls reģistrēts pie 1209.1 m.d. DMSO šķīdumā. 1,1-Difenil-3-piridīn-2-il-prop-2-īn-1-olam (**1q**) reaģējot ar SeOCl_2 veidojas tikai ciklizācijas produkts **5** (izdalītā savienojuma iznākums 60% (2.2. tab.)). No iepriekš minētā var secināt, ka 3-hlorselēnazol[2,3-*a*]piridīnija sāļu **3-5** iznākums ir atkarīgs no izmantota selēna hlorīda avota un aizvietotāju stēriskajiem efektiem.



2.2. attēls. 2-Metil-4-piridīn-2-ilbut-3-īn-2-ola (**1d**) un SeOCl_2 reakcijas mehānisms.

Pētījumi tika turpināti veicot **1d,g,q** reakcijas ar selēna (II) un (IV) bromīdiem. SeBr_2 tika sintezēts *in situ* no pulverveida selēna un ekvimolāra daudzuma bromā sausā tetrahlorogleklī; tumsā. Etilpiridīni **1d,g,q** piepildināti 0 °C un tālāk reakcija turpināta istabas

temperatūrā. Pamatojoties uz ŠH-MS datiem bromselēnazol[2,3-*a*]piridīnija sāļi radās stundas laikā. Eksperimenta gaitā tika novērots, ka selēna dibromīda pievienošanās piridīna slāpekļa atomam ir eksotermiska reakcija, kuras rezultātā veidojas nevēlami lielmolekulāri produkti, un, lai novērstu šo nevēlamo procesu, etinilpiridīni tika pievienoti 0 °C temperatūrā. Optimālais SeBr₂ daudzums izejvielu **1d,g,q** pilnīgai konversijai par 3-bromselēnazolpiridīnija sāļiem **7-9** ir 3.4 ekvivalenti. Dimetil- un difenil- atvasinājumi **7, 9** tika izdalīti ar apmierinošiem iznākumiem (45-52%), turpretī ar cikloheksilgrupu aizvietots selēnazolpiridīnija sāls **8** iznākums sasniedz 90% (2.2. tab.). Savienojumi **7-9** tika izdalīti analogiski 3-hlorselēnazolpiridīnija sāļiem **3-5**, proti, reakcijas maisījuma šķīdumu izlaižot caur jonapmaiņas sveķiem, kas iepriekš apstrādāti ar sālsskābi. Kā nākamais selēna bromīda avots ir pētīts komerciāli pieejamais SeBr₄. Šajā gadījumā reakciju veica sausā dioksānā, vēlamos produktus **7-9** iegūstot ar 40-68% iznākumiem (2.2. tab.). Eksperimentos ar *in situ* iegūtu SeBr₄ un etinilpiridīniem **1d,g,q**, pilnīga izejvielas konversija par produktiem **7-9** ir lēnāka, un reakcijas produktu iznākumi ir 58%-87% (2.2. tab.).

Sintezējamo 3-bromselēnazol[2,3-*a*]piridīnija sāļu rinda tika paplašināta izmantojot *in situ* pagatavotu SeBr₄ (2.2. tab), jo šī metode ir ļoti parocīga izmantošanai praksē (neprasa sausus šķīdinātājus, un kaitīgu reaģentu, piemēram, molekulārā broms izmantošanu). Arī produktu iznākumi šajā gadījumā bija augstāki (58-87%), (2.2. tab). Tā, 3-brom-2-pentilselēnazolpiridīnija hlorīds **10** tika izdalīts ar 26% iznākumu. 2-Hidroksimetil atvasinājumu **11** un 2-(1-hidroksietil) produktu **12** ieguvu attiecīgi ar 40 % un 51 % iznākumu. Ciklizācijas produktu iznākumi palielinājās cikloalkilaizvietotāju gadījumā. 2-(1-Hidroksiciklopentil) **14**, 2-(cikloheks-1-enil) **16**, 2-(1-hidroksitetrahidropiranil) **20** un 2-(1-hidroksicikloheptil) **21** selēnazolpiridīnija sāļi iegūti ar labiem iznākumiem (54-88%). Adamantil atvasinājums **22** sintezēts ar 59% iznākumu, reakcijas laiks pilnīgai 2-piridīn-2-iletiladamantan-2-ola konversijai par savienojumu **22** bija 2 diennaktis. Ir vērts atzīmēt ka hidroksi grupu aizvietojo ar metoksi grupu cikloheksiletinil aizvietotājā ciklizācijas produkta **15** iznākums samazinās (35%). Fenilmetilatvasinājums **23** tika sintezēts ar 50% iznākumu. Produkti ar elektrondonoro metilgrupu piridīna ciklā **17-18** radās ar ievērojami zemāku iznākumu, nekā neaizvietoti atvasinājumi, attiecīgi – 51% un 42%; turpretī elektronakceptoru ciāno grupu saturošā savienojuma **19** iznākums bija 74%, kas ir nedaudz zemāks nekā produktam **8** (87%). Šo metodi var izmantot arī policiklisku sistēmu iegūšanai, piemēram, 1-brom-2-(2-hidroksipropān-2-il)-[1,2]selēnazol[3,2-*a*]izohinolīn-4-ija hlorīda **24**, kura iznākums bija 59%. Ar mērķi pētīt skābekli saturošu aizvietotāju, formil- (**1s**), acetil- (**1t**) un metilhidroksietil- (**1u**) ietekmi uz ciklizācijas produkta kristālisko formu un stabilitāti, tika sintezēti attiecīgie selēnazolpiridīnija sāļi **25-27** (78-81%). Molekulas pakojums kristālā ietekmē

Se··O saišu garumus. Tā, savienojuma **20** dažādu anjonu sāļos Se··O saites garumi mainās no 2.515(7) līdz 2.541(5) Å (2.3. tab.).

2.3. tabula

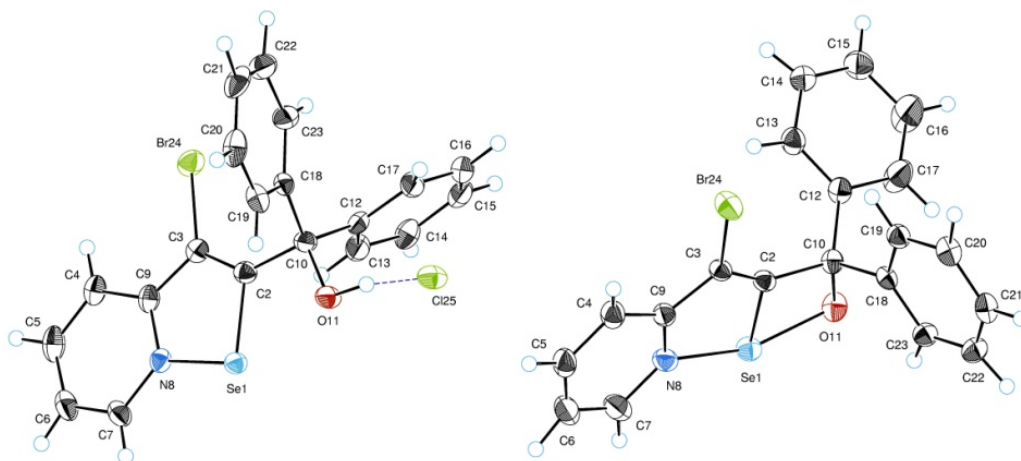
Selēnazolpiridīnija sāļu saišu garumi un Se··O mijiedarbības attālumi (Å).

Savienojums	Se-N	C-Se	Se··O
3	1.883(2)	1.862(2)	2.538(2)
5	1.888(1)	1.869(2)	2.521(2)
7	1.888(2)	1.858(2)	2.575(2)
8 (SeBr₆²⁻)	1.878(2)	1.858(2)	2.538(2)
	1.883(5)	1.868(6)	2.538(2)
8	1.886(2)	1.867(2)	2.544(2)
8a	2.128(4)	1.852(5)	1.988(4)
9	1.879(2)	1.876(2)	2.499(2)
9a	2.103(2)	1.850(2)	1.982(2)
14	1.895(3)	1.857(4)	2.575(3)
15	1.881(3)	1.880(4)	2.650(3)
20 (Cl⁻Br⁻)	1.888(5)	1.881(6)	2.539(5)
	1.888(5)	1.866(6)	2.541(5)
20	1.868(7)	1.859(7)	2.515(7)
21	1.885(2)	1.870(2)	2.601(2)
22	1.877(2)	1.897(2)	3.360(2)
23	1.884(2)	1.862(2)	2.574(2)
25	1.886(3)	1.863(3)	2.550(3)
26	1.874(3)	1.859(3)	2.561(3)
27	1.892(3)	1.859(3)	2.563(3)

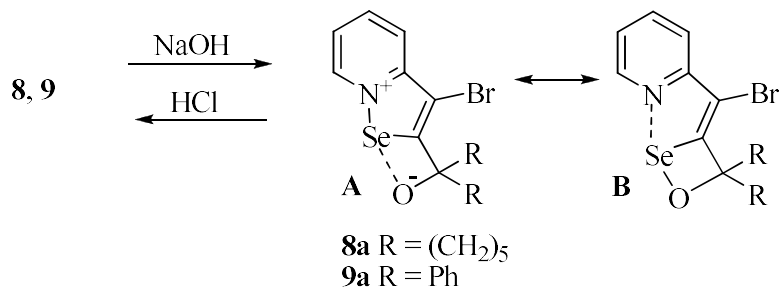
Selēnazolpiridīnija sāļi **3-27** stipri bāziskā vidē ir nestabili, kā rezultātā notiek savienojumu noārdīšanās, izdaloties brīvam selēnam, bet uzmanīgi apstrādājot savienojumus **8** un **9** ar atdzesētu līdz 0-5 °C 0.5 N NaOH šķīdumu etilacetātā līdz vides pH 8, ar labu iznākumu veidojas atbilstošie iekšējie sāļi. Iekšējā selēnazolpiridīnija sāls struktūra ir tricikliska kondensēta sistēma, kas sastāv no seš-, piec- un četrlocekļu cikliem. **8a**, **9a** Betaīni ir stabili un ievērojami labāk šķīst aprotonos šķīdinātajos nekā šo savienojumu **8** un **9** formas (2.4. att.). Sāļu (**8**, **9**) un betaīnu (**8a**, **9a**) formām atšķiras gan N-Se saites garums, gan Se··O attālums (2.3. att.). Noteikts, kā savienojumu **8a** un **9a** Se–N saites ir garākas nekā Se–O saites (2.3. tab.). Pārvērtība betaīnā ir atgriezeniska un sāļus **8**, **9** var viegli iegūt atpakaļ, apstrādājot betaīna šķīdumu etilacetātā 0 °C temperatūrā ar piesātinātu HCl metanola šķīdumu.

Selēnazolpiridīnija sāļu ⁷⁷Se-KMR signāli reģistrēti 1196-1218 m.d. intervālā. Iekšējo sāļu **8a** un **9a** selēna ķīmiska nobīde atšķirās par aptuveni 100 m.d. un tās vērtība attiecīgi ir 1106 un 1118 m.d. Etinilpiridīna **1d** ¹⁵N-KMR ķīmiskā nobīde ir 320.5 m.d, kas ir tipiska

piridīniem un to atvasinājumiem [137]. Slāpekļa brīvajam elektronu pārim piedaloties saites veidošanā, novēro ^{15}N -KMR signāla nobīdi spēcīgā laukā, piemēram, savienojumu **3**, **5** un **8** reģistrētās ^{15}N -KMR ķīmiskās nobīdes attiecīgi ir pie 209.0, 212.7 un 210.4 m.d.. Se-O saites veidošanās savienojumos **8a** un **9a** noved pie starpatomu Se-N iedarbības samazināšanās un ^{15}N -KMR ķīmiskās nobīdes novirzās vājākos laukos: 263.7 m.d. (**8a**) un 261.0 m.d. (**9a**) salīdzinot ar savienojumiem **3**, **5** un **8**. Iekšējo sāļu **8a** un **9a** ^{15}N -KMR ķīmisko nobīžu vērtība ir starp izejvielas **1g,q** ^{15}N signāla un sāļu **8** un **9** signāliem, un tas liecina ka šķīdumā esošās betaīna formas **8a** un **9a** var attēlot divu rezonanses formu veidā (**A** un **B**) (2.4. att.).



2.3. attēls. Savienojumu **9** un **9a** molekulārās struktūras.



2.4. attēls. 3-Brom-selēnazol[2,3-*a*]piridīnija sāls un tās betaīna savstarpējās pārvērtības. Iekšējo sāļu **8a** un **9a** rezonanses struktūras.

2.1.3. Selēnazol[3,2-*b*]tiazolija un selēnazol[3,2-*b*]imidazolija sāļu sintēze

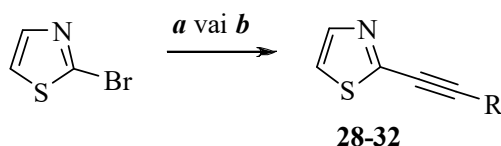
Lai paplašinātu pētījumus par selēnu saturošiem heterocikliskajiem savienojumiem, sintezēti tiazola un imidazola Se atvasinājumi. Šī izvēle ir pamatota ne tikai ar mērķi paplašināt un pilnveidot jaunu selēnazolija savienojumu iegūšanas metodes, bet arī vairāk izzināt šo savienojumu īpašības. Izvēlēto savienojumu esamība vairāku dabas produktu sastāvā, to spēja

saistīties ar DNS un RNS un atrastā pretvēža, pretvīrusu un antibakteriālā aktivitāte [138] rosina pētniekus turpināt jaunu Se saturošo azolu heterociklu savienojumu sintēzi un meklēt to jaunas izmantošanas iespējas.

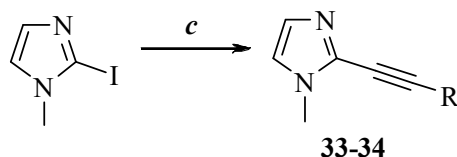
Šī darba nodaļa ir veltīta 2-etiniltiazolu un 2-etinilimidazolu reakciju izpētei ar Se (II, IV) halogenīdiem.

Izejvielu sintēze

Nepieciešamās izejvielas - etiniltiazoli un etinilimidazoli sintezēti pēc optimizētas Sonogašira šķērssametināšanas metodes (2.5. att.). Jāatzīmē, ka Sonogašira reakcijas apstākļi mainījās atkarībā no heterocikla un alkīna dabas. Tā, 2-metil-4-tiazol-2-il-but-3-īn-2-ols (**28**) ar 39% iznākumu vispirms sintezēts pēc literatūrā [139] aprakstītās metodes, 80 °C temperatūrā, toluolā šķīdumā, bis(trifenilfosfīno)pallādija dihlorīda un vara jodīda katalīzes apstākļos trietilamīna klātbūtnē. Produkta **28** iznākumu izdevās palielināt līdz 60%, izmantojot toluola un DMF šķīdinātāju sistēmu, attiecībā 1:1. Pēc šīs metodes ar 55% iznākumu sintezēts arī 1-(tiazol-2-iletinil)cikloheksanols **29** un ar 25% iznākumu - difenilatvasinājums **30**. Savukārt, 2-bromtiazola un terminālu alkinilamīnu reakcijas šajos apstākļos norisinājās tikai ar 10% iznākumu (ar 2-metil-3-butīn-2-amīnu) vai nemaz nenotika (ar propargilmorfolīnu). Izslēdzot no reakcijas vides toluolu, izdevās paaugstināt 2-metil-4-(tiazol-2-il)butinil-2-amīna (**31**) iznākumu līdz 20 % un iegūt arī morfolīna atvasinājumu **32** ar 15% iznākumu. Savienojumu **31** un **32** iznākumus izdevās paaugstināt, izmantojot tetrakis(trifenilfosfīno)pallādiju(0), diizopropilamīnu (DIPA) un veicot reakciju istabas temperatūrā. Rezultātā 2-metil-4-(tiazol-2-il)butinil-2-amīns (**31**) iegūts ar 68% iznākumu un morfolilatvasinājuma **32** iznākums bija 41%. Etinilimidazolu sintēzei nepieciešamais 2-jod-1-metilimidazols iegūts no 1-metilimidazola, tam reaģējot ar *n*-BuLi un jodu pēc [140] aprakstītās metodikas. Sonogašira reakcijā vispirms tika izmantota Pd(OAc)₂, PPh₃ un CuI katalītiskā sistēma, DMF un Et₃N un sintēze veikta istabas temperatūrā. Šajos apstākļos 2-metil-4-(1-metilimidazol-2-il)but-3-īn-2-olu (**33**) izdevās iegūt ar 14% iznākumu. Pievienojot katalītiskajai sistēmai PdCl₂, kā šķīdinātāju NMP un trietilamīna vietā izmantojot diizopropiletilamīnu (DIPEA), paaugstinot temperatūru līdz 50 °C, produkta **33** iznākums pieauga līdz 34%. Mēģinot mainīt šķīdinātājus, veikt reakciju Pd(II) un Pd (0) katalīzes apstākļos, izmantojot Pd(OAc)₂ un Pd(PPh₃)₄ maisījumu, veikt reakciju tikai Pd(PPh₃)₄ klātbūtnē, augstāku produkta **33** iznākumus neizdevās panākt. Pēc šīs metodes sintezēts arī cikloheksilatvasinājums **34**.



- (a) alkinilols, PdCl₂, PPh₃, CuI, DMF/Toluols, Et₃N, 80 °C;
 (b) alkinilamins, Pd(PPh₃)₄, CuI, DMF, DIPA, 25 °C.



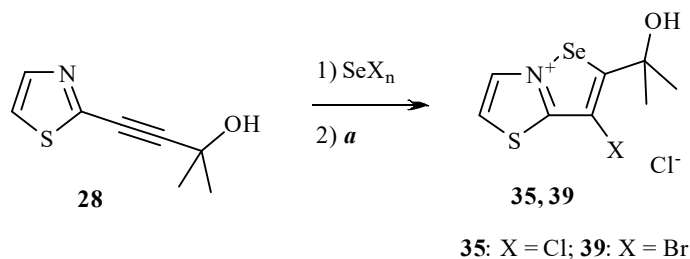
- (c) PdCl₂, Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, NMP, DIPEA, 50 °C.

2.5. attēls. Sonogašira reakcijas optimālie apstākļi etiniltiazolu **28-32** un etinilimidazolu **33-34** iegūšanai.

Etiniltiazolu un etinilimidazolu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem

Kā modeļsavienojums optimālo reakcijas apstākļu noskaidrošanai tika izvēlēts 2-metil-4-tiazol-2-il-but-3-īn-2-ols (**28**) (2.4. tab.). Pirmajam eksperimentam izmantoti 4 ekvivalenti SeCl₂. Pēc ŠH-MS datiem 4 stundu laikā tika sasniegta 87% izejvielas konversija un hlor-6-(2-hidroksipropān-2-il)-[1,2]selēnazol[3,2-*b*]tiazol-4-ija hlorīds (**35**) ar 68% iznākumu izdalīts sāls veidā. Sintēze tika veikta tumsā, lai izvairītos no SeCl₂ disproporcionēšanās. Selēna oksihlorīda un selēna(IV) hlorīda izmantošana izrādījās mazāk piemērota savienojuma **35** iegūšanai. Reakcijas temperatūras paaugstināšana negatīvi atspoguļojās uz produkta iznākuma lielumu. Šis bija pirmais piemērs jaunas selēnazoltiazolija sistēmas konstruēšanai. Eksperimenti turpināti veicot 2-metil-4-tiazol-2-il-but-3-īn-2-ola (**28**) reakcijas ar Se (II) un (IV) bromīdiem. Etiniltiazola **28** šķīdums sausā dioksānā tika piepildināts ledus vannā atdzesētam SeBr₂ šķīdumam tetrahlorogleklī. Tālāk reakcijas temperatūra tika paaugstināta līdz 20 °C un turpināta stundu. Rezultātā ar 23% iznākumu tika izdalīta 7-bromselēnazoltiazolija sāls **39** (2.4. tabula). SeBr₂ daudzuma palielināšana pozitīvi neietekmēja izejvielas konversiju reakcijas produktā. Tālāk tika pētīta komerciāli pieejamā SeBr₄ reaģenta efektivitāte etiniltiazola **28** selēnobromēšanas reakcijā. Produkts **39** tika izdalīts ar līdzīgu iznākumu (26%) (2.4. tabula). Cikloheksēna, kā bromsaistītāja pievienošana reakcijas maisījumam deva pozitīvu rezultātu, un savienojuma **39** iznākums paaugstinājās līdz 38%. Kā tika minēts iepriekš, ciklizācijas reakcijas veikšana ar *in situ* iegūtu SeBr₄ ir ērta un neprasa sausu šķīdinātāju izmantošanu, taču šīs metodes trūkums ir reakcijas laika pagarināšanās. Pēc divām dienām tikai puse no izejvielas **28** pārvērtās produktā **39**. Cikloheksēna pievienošana reakcijas maisījumam, 24 stundu laikā veicināja izejvielas **28** konversiju līdz 89%, un bromatvasinājums **39** tika izdalīts ar 52% iznākumu.

2-metil-4-tiazol-2-il-but-3-īn-2-ola reakcijas ar selēna (II, IV) halogēniem.



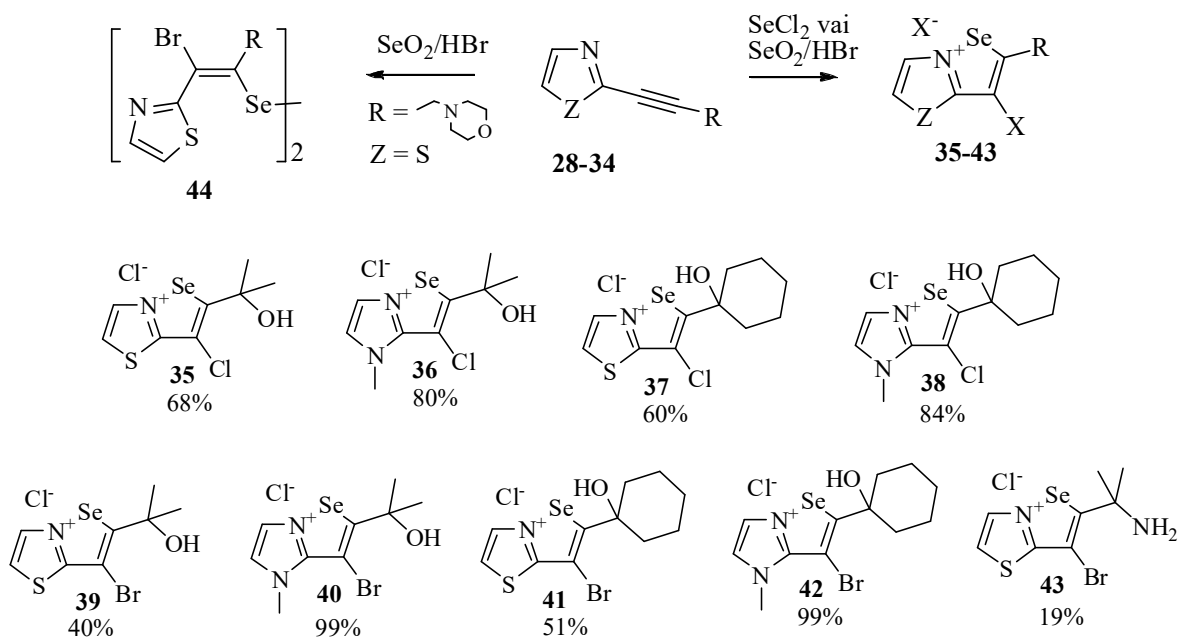
(a) apstrāde ar HCl piesātinātiem jonapmaiņas sveķiem

Se _n X _m	Šķīdinātājs	X	Konversija, %
SeCl ₂ (4 ekvīv.)	CHCl ₃	Cl	87 (68) ^a
Cl ₂ Se=O (4 ekvīv.)	Dioksāns	Cl	72 (26)
SeO ₂ /HCl (2.5 ekvīv.)	Dioksāns	Cl	8 (-)
SeBr ₂ (2 ekvīv.)	CCl ₄	Br	32 (23)
SeBr ₄ (1.5 ekvīv.)	Dioksāns	Br	54 (26)
SeBr ₄ , cikloheksēns (1.5 ekvīv.)	Dioksāns	Br	50 (38)
SeO ₂ /HBr (1.5 ekvīv.)	Dioksāns	Br	50 (-)
SeO ₂ /HBr, cikloheksēns (1.5 ekvīv.)	Dioksāns	Br	89 (52)

^a – izdalītā savienojuma iznākums

Izmantojot iepriekš izstrādātas metodes tika sintezēti dažādi aizvietoti selēnazoltiazolija un selēnazolimidazolija sāļi. 7-Hlor-6-(2-hidroksipropān-2-il)-[1,2]selēnazol[3,2-*b*]tiazol-4-ija hlorīds **35** un tā cikloheksilanalogs **37** tika iegūti ar labiem iznākumiem attiecīgi 68% un 60%, izmantojot etiniltiazolu **28** un **29** reakciju ar SeCl₂. Bromselēnazoltiazolija sāļi **39** un **41** attiecīgi tika sintezēti ar 52% un 51% iznākumiem (2.6. att.). Taču, izmantojot analogiskus reakcijas apstākļus, 6-(2-aminopropān-2-il)-7-brom-[1,2]selēnazol[3,2-*b*]tiazol-4-ija hlorīds (**43**) izdalīts tikai ar 19% iznākumu. Atbilstoši ŠH-MS datiem 4-(3-(tiazol-2-il)prop-2-īn-1-il)morfolīnam (**32**) reaģējot ar *in situ* pagatavotu SeBr₄ radās atbilstošā selēnazolija sāls, kas pēc reakcijas maisījuma apstrādes un tālākas hromatogrāfiskās attīrīšanas, atveroties selēnazola ciklam (2.6. att.) pārvērtās par diselenīdu **44** (36%).

Jaunsintezēto selēnazoltiazolija un selēnazoimidazolija sāļu struktūru apstiprina ne tikai ¹H-, ¹³C-, ⁷⁷Se-KMR un ŠH-MS dati, bet arī rentgenstruktūranalīzes metode [141]. Selēnazolimidazolija **42** ⁷⁷Se-KMR rezonanses signāls reģistrēts pie 1063.1 m.d., kas apstiprina N⁺-Se saites veidošanos. Diselenīda **44** ⁷⁷Se-KMR signāls ir pie 567.6 m.d., kas atbilst diselenīdu selēna rezonanses signālam [142].

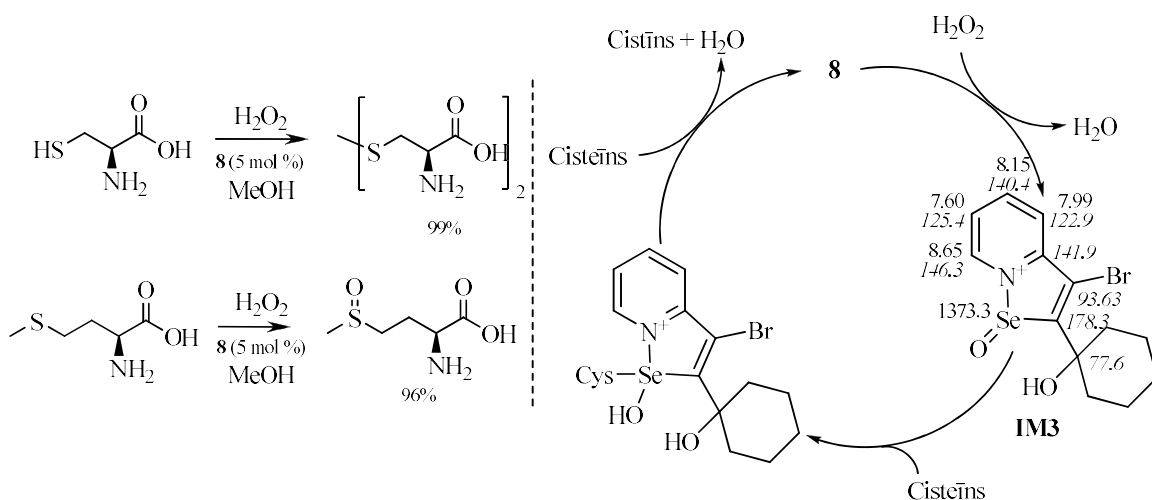


2.6. attēls. Etiniltiazolu un etinylimidazolu reakcijas ar SeCl_2 un SeO_2/HBr .

2.1.4. Selēnazolija sāļu (Se-N^+) izmantošana oksidēšanas reakciju katalīzē

Oksidēšanās-reducēšanās reakcijas aizņem vienu no galvenajiem procesiem organismu dzīvības uzturēšanā. Gandrīz visu šūnu funkciju (t.s. transports, enerģijas pārnese un metabolisms) darbības pamatā ir bioaktīvu molekulu vai metāla, kas atrodas enzīma centrā, reducēšanās un oksidēšanās procesi. Metāli (Fe, Cu, Zn, Mg, u.t.t.), ar enzīmu centriem ir koordinēti saistīti, turpretī selēns kā nemetāls ar enzīmu ir saistīts kovalenti. Selēns veido unikālu divdesmitpirmo aminoskābi – selēncisteīnu [143-144]. Selēnu saturošiem savienojumiem piemīt izcila spēja modulēt dažādu enzīmu reducēšanās-oksidēšanās aktivitāti, ieskaitot glutathionperoksidāžu saimi, glutathionreduktāzi, tioredoksīnsistēmu u.c., noārdot un veidojot šūnu glutathionu, modulējot NADPH līmeni un stimulējot skābekļa patēriņu. Šo savienojumu mijiedarbībai ar glutathionu ir svarīga loma onkoloģisko slimību terapijā [145-147]. Eksperimentāli tika konstatēts, ka augstāk aprakstītajām selēnazolija sāļu sistēmām ar Se-N^+ saiti piemīt glutathionperoksidāzes (GPx) aktivitāte. Pirmie pētījumi uzsākti ar sēru-saturošu dabīgo aminoskābju oksidēšanās reakcijām. Sēru saturošie fragmenti ir jūtīgāki pret oksidatīviem bojājumiem, to augstās reaģētspējas dēļ ar aktīvā skābekļa formām (peroksīdiem). Metionīns piedalās vairākos bioloģiskajos procesos organismā, starp tiem ir arī transsulfurēšana. Šī procesa traucējumi pirmkārt noved pie glutathiona deficīta – kas ir svarīgākais šūnu antioksidants un, tā

sekas ir aktīvā skābekļa formu nekontrolēta veidošanās. Cisteīns organismā var oksidēties līdz disulfīda formai, kā arī līdz sulfēn- vai sulfīnskābju formām, savukārt metionīns oksidējas līdz atbilstošajam sulfoksīdam. Izmantojot 5-mol % savienojuma **8** cisteīns 10 minūšu laikā istabas temperatūrā gandrīz kvantitatīvi oksidējās līdz cistīnam. Oksidēšanās reakciju veic ūdeņraža peroksīda un metanola šķīdumā. Metionīna sēra atoms oksidējas līdz sulfoksīdam pēc 30 minūšu maisīšanas (2.7. att.). Metionīna oksidēšanos bez katalizatora klātbūtnes var panākt, tā peroksīda ūdens šķīdumu stundu sildot 55 °C temperatūrā, bet istabas temperatūrā šī oksidēšanās reakcija nenotiek.



2.7. attēls. Cisteīna un metionīna katalītiskā oksidēšana.

Vērts atzīmēt ka oksidēšanās reakciju gaitā netika novērota amorfās selēna formas rašanās un reakcijas maisījums saglabāja caurspīdīgumu un bezkrāsainību.

Augstāk ir attēlots (2.7. att.) iespējamais **8** katalītiskais cikls ar GPx līdzīgo aktivitāti. Selēnazolpiridīnija sāls **8** selēna atoms ūdeņraža peroksīda iedarbībā oksidējas līdz selēna oksīdam, kas ir pierādīts veicot reakcijas monitoringu KMR ampulā un uzņemot ¹H-, ¹³C-, ⁷⁷Se-KMR un ¹H-, ¹³C-HMBC spektrus. Sajaucot reaģentu **8** un H₂O₂ CD₃OD pēc 15 minūtēm tika pievienoti daži miligrami askorbīnskābes (lai kavētu brīvo radikāļu veidošanos). Kā galvenais reakcijas produkts šķīdumā tika novērots **IM3** intermediāts ar selēna atoma nobīdi 1373 m.d. Kā iepriekš tika minēts, selēnazolpiridīnija **8** ⁷⁷Se-KMR signāls ir 1209 m.d. Turklāt, PhSeOOH skābes ⁷⁷Se-KMR signāls ir 1173 m.d. Sanāk, ka **IM3** ⁷⁷Se KMR signāls tika nobīdīts apmēram par 100 m.d., kas apstiprina intermediāta ciklisko struktūru; to apstiprina fakts, ka **IM3** ¹H- un ¹³C-KMR signāli praktiski neatšķīrās no attiecīgās **8** sāls nobīdēm. Tālāk selēna oksīda intermediāts reaģē ar cisteīnu veidojot Cys-Se-OH aduktu, un otra cisteīna molekula reducē šo

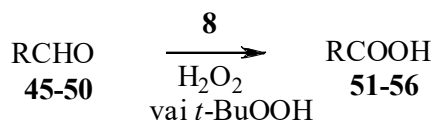
aduktu veidojot cistīnu un reģenerējot katalizatoru **8**. Pieņemts ka selēnazola cikls neatvērās reakcijas gaitā, pretējā gadījumā šī transformācija būtu neatgriezeniska.

Aldehīdu katalītiskā oksidēšana

3-Brom-2-(1-hidroksi-cicloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīda (**8**) prooksidatīvās īpašības tika pētītas aldehīdu oksidēšanas reakcijās. Metodes optimizācija veikta kā modeļsavienojumu izmantojot 4-trifluormetilbenzaldehīdu (**45**) (2.5. tab.). Izmantojot 5% katalizatora **8** un H₂O₂, *p*-(trifluormetil)benzaldehīds (**45**), *t*-BuOH šķīdumā, sāk oksidēties līdz karbonskābei **51** jau 20 °C temperatūrā (2.5. tab), taču pilnīgai oksidēšanai ir nepieciešama temperatūras paaugstināšana līdz 35 °C. Izmantojot šos apstākļus skābe **51** tika izdalīta ar 60% iznākumu. Jāatzīmē ka *t*-BuOOH izmantošana H₂O₂ vietā nedeva labākus rezultātus, aldehīds **45** istabas temperatūrā nereaģēja ar oksidētāju (2.5. tab.). Šī metode tika veiksmīgi izmantota dažādu aromātisko skābju sintēzei. 4-Brombenzoscābe (**52**) un benzoscābe (**53**) tika iegūtas no attiecīgajiem aldehīdiem ar 46% un 92% iznākumiem. 2-,3-un 4-Piridilkarbonskābes **54-56** tika iegūtas ar pārsteidzoši augstiem iznākumiem (87-96%), veicot reakcijas istabas temperatūrā tikai 2 stundas.

2.5.tabula

Aldehīdu katalītiskā oksidēšana.

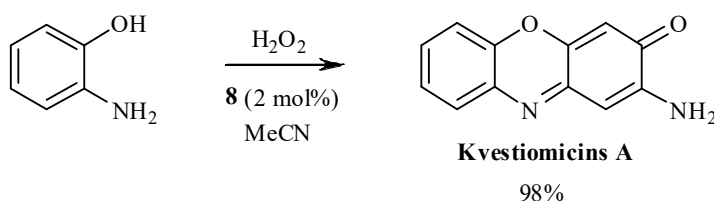


RCHO	Apstākļi	Produkts, iznākums
4-F ₃ C-C ₆ H ₄ CHO (45)	H ₂ O ₂ , MeCN, ist.t., 5 d.	-
4-F ₃ C-C ₆ H ₄ CHO (45)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, ist.t., 1 d.	51 , 10%
4-F ₃ C-C ₆ H ₄ CHO (45)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, 35 °C, 1 d.	51 , 60%
4-F ₃ C-C ₆ H ₄ CHO (45)	<i>t</i> -BuO ₂ H, <i>t</i> -BuOH, ist.t., 1 d.	-
4-Br-C ₆ H ₄ CHO (46)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, 35 °C, 1 d.	52 , 46%
PhCHO (47)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, 35 °C, 1 d.	53 , 92%
2-PyCHO (48)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, ist.t., 2 st.	54 , 96%
3-PyCHO (49)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, ist.t., 2 st.	55 , 91%
4-PyCHO (50)	H ₂ O ₂ , <i>t</i> -BuOH, ist.t., 2 st.	56 , 87%

2-Aminofenola oksidēšana

Dzīvā organismā 2-aminofenoli oksidējas ar fenoksazinona sintāzi (PHS) [148] līdz Kvestiomicīnam A. Zidītāju audos šis ferments (PHS) piedalās aizsargreakcijās pret oksidatīviem bojājumiem [149]. Tiek uzskatīts, ka šī sintāze veicina fenoksazinona antibiotiku aktivitāti, iekļaujot savienojumus nukleīnskābēs, kas ir iemesls tam, kāpēc daudzi fenoksazinona atvasinājumi ir efektīvi pretvēža līdzekļi [150], piemēram aktinomicīns D [151-152]. Fenoksazinona sistēma sastopama dabas savienojumos: kukaiņu pigmentos, sēnīšu metabolītos, kā arī antibiotikās [153-154]. 2-Aminofenoksazīn-3-ona atvasinājumiem piemīt pretvēža, antibakteriālā un pretvīrusa aktivitāte *in vitro* un *in vivo* testos [155-158].

2-Aminofenols oksidējas ar ūdeņraža peroksīdu 5 mol % ebselēna klātbūtnē *tert*-butanola šķīdumā [159]. Šo reakciju var apstādināt, pievienojot nelielu daudzumu Pt/C. Lai izpētītu, kura sintezēto selēnazolija sāļu heterocikliskā sistēma būs aktīvākā 2-aminofenola oksidēšanas reakcijā, tika izvēlēta selēnazolpiridīnija sāls **8**, selēntiazolija sāls **41** un selēnimidazolija sāls **42**. *Tert*-butanola šķīdumā 2 mol% **8** klātbūtnē pēc 12 stundām tika novērota pilnīga izejvielas konversija un ar 76% iznākumu izdalīts oksidēšanas produkts – 2-amino-3*H*-fenoksazīn-3-ons (Kvestiomicīns A). Tālāk, lai optimizētu reakcijas norisi, kā šķīdinātāji tika pārbaudīti metanols, etanols, izopropanols, acetonitrils un dimetilformamīds, un piemērotākais no tiem bija acetonitrils. *Tert*-butanola vietā izmantojot acetonitrilu, kvestiomicīna A iznākums palielinājās līdz 98%, un reakcijas laiks samazinājās līdz 4 stundām (2.8. att.). Oksidēšanās reakcija notiek izmantojot pat 1 mol% katalizatora **8**, taču tā ilga 2 diennaktis un produkta iznākums samazinās par 12 %.



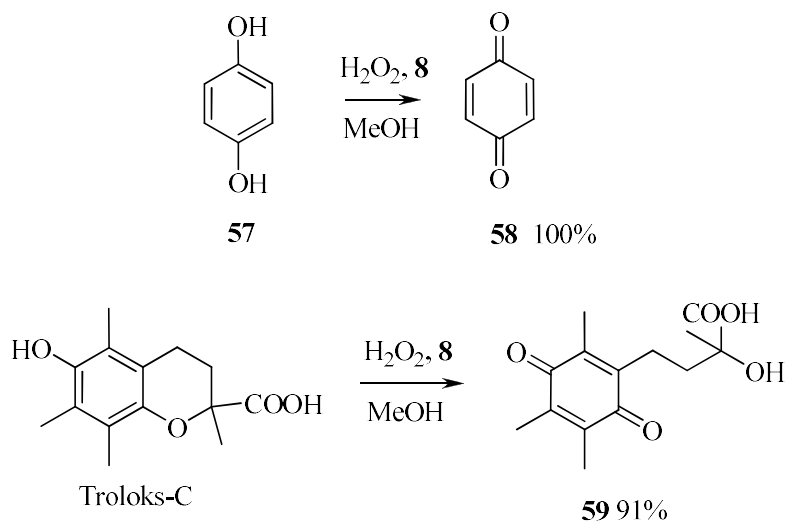
2.8. attēls. Kvestiomicīna A iegūšana no 2-aminofenola.

Selēnazolija sāļiem **41** un **42** bija mazāk izteikta katalītiskā darbība un analogiskos reakcijas apstākļos oksidēšanas produkta iznākums ir 62-78%, kas iespējams ir saistīts ar šo heterociklisko sistēmu zemāku stabilitāti salīdzinot ar **8**. Veiktais eksperiments pierāda, ka šiem savienojumiem piemīt arī PHS-līdzīga aktivitāte.

Troloksa-C, hidrohinona un antracēna oksidēšana

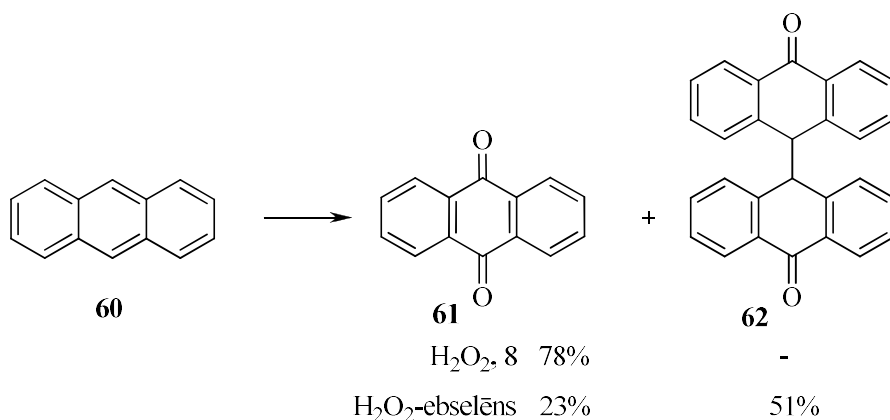
Hidrohinons ir vairāku ādas balināšanas kosmētisko līdzekļu sastāvdaļa. Tā primārā funkcija ir melanīna veidošanās procesa palēnināšana ādā. Pēc literatūrā aprakstītajām metodēm 1,4-hidrohinonu (**57**) var oksidēt ar H₂O₂, sudraba oksīda vai vara kompleksu klātbūtnē [160-164]. Selēnazolpiridīnija sāls **8** klātbūtnē, hidrohinons **57** kvantitatīvi oksidējās līdz hinonam **58** 30 minūšu laikā (2.9. att.). Tāpēc bija svarīgi pārbaudīt vai tos var izmantot α -tokoferola (E vitamīna) oksidēšanai. E Vitamīns ir stiprs antioksidants, kas aizsargā šūnas no oksidatīvā stresa un bojājumiem, kurus izraisa dabiskie oksidēšanās procesi organismā. Tas aizsargā šūnu membrānas no ūdeņraža peroksīda izraisītajām destrūkcijām [162].

Savam pētījumam izvēlējās E vitamīna ūdenī šķīstošo analogu – Troloksu-C. Pētījumā tika novērots, ka Troloks-C 12 stundu laikā gandrīz pilnīgi oksidējās līdz hinoidālajai formai **59**, veicot reakciju istabas temperatūrā ar ūdeņraža peroksīdu metanolā, 5-mol% **8** katalizatora klātbūtnē. Veicot šo reakciju tikai katalizatora **8** klātbūtnē, oksidēšanas nenotiek, taču izmantojot tikai H₂O₂ radās maisījums: troloks-C/hinoidālā forma attiecībā 55/45 (2.9. att.).



2.9. attēls. Hidrohinona un Troloksa C oksidēšanās ar ūdeņraža peroksīdu selēnazolpiridīnija sāls **8 klātbūtnē.**

Ir atrodami daži piemēri par antracēna oksidēšanu ar ūdeņraža peroksīdu, izmantojot smago metālu kompleksus [165-167], veicot reakcijas augstā temperatūrā (80-100 °C). Interesanti ka antracēna oksidēšanās ar H₂O₂-ebšelēna sistēmu notiek, tikai ar 23% antrahinona (**61**) iznākumu, bet galvenais reakcijas produkts ir dimērs **62** (2.10. att.). Dimēra veidošanās notiek pēc brīvo radikāļu mehānisma [168].



2.10. attēls. Antracēna oksidēšana.

Antracēns tika oksidēts līdz antracēn-9,10-dionam (61) ar 78% iznākumu 4 stundu laikā, veicot reakciju metanola šķīdumā 40° C temperatūrā (2.10. att.).

Apkopojot veikto pētījumu rezultātus var secināt, ka selēnazolija sāļus iespējams izmantot kā katalizatorus 2-aminofenola, hidrohinona, Troloksa-C un antracēna oksidēšanai ar ūdeņraža peroksīdu. Jaunie katalizatori ļauj iegūt produktus ar augstākiem iznākumiem salīdzinot Ebselēnu.

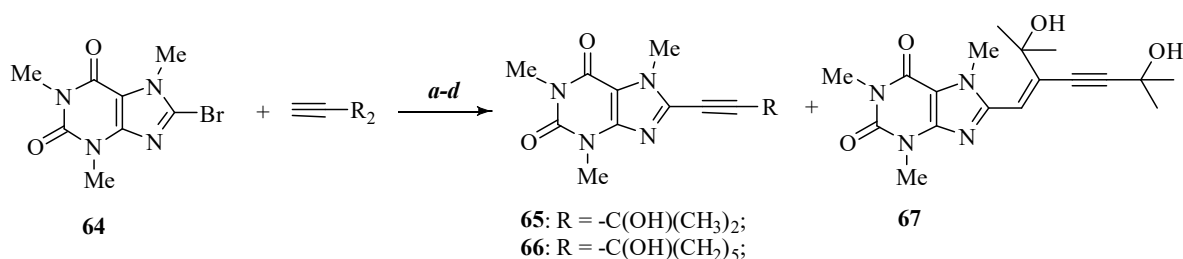
2.1.5. 8-Etinilkofeīnu sintēze un reakcijas ar selēna(IV) bromīdu

Ksantīna heterocikliskā sistēma ir plaši sastopama dabas produktu sastāvā. Šīs klases pārstāvji izraisa zinātnieku interesi arī pateicoties to spējai pārvarēt hematoencefālisko barjeru. Turklāt, šo savienojumu farmakoloģiskais efekts ir ļoti daudzveidīgs, ieskaitot pretvēža, anti-HIV, antikoagulantu, spazmolītisko un antibakteriālo aktivitāti. Mūsdienās klīniskajā praksē izmanto dažādus modificētus purīnu atvasinājumus, piemēram, pretvēža terapijā - klabribīnu, fludarabīnu, merkaptopurīnu, tioguanīnu, klofarabīnu, nelarabīnu; kā pretvīrusa preparātus izmanto: vidarabīnu, abakavīru, entekavīru un aciklovīru [169-172]. Nesenie pētījumi liecina, ka kofeīnu saturošas kafijas izmantošana ikdienā samazina mutes un smadzeņu vēža veidošanās risku līdz 39% [173-174].

Ar mērķi izpētīt etinilkofeīnu **65-66** reakciju ar selēna tetrabromīdu, komerciāli pieejamais kofeīns (**63**) gandrīz kvantitatīvi tika bromēts ar *N*-bromsukcīnimīdu (NBS) metilēnhlorīda - ūdens maisījumā (3:1) pēc [175] aprakstītās metodikas. Iegūtais 8-bromkofeīns (**64**) tika izmantots etinilkofeīnu sintēzei pēc Sonogašira metodes.

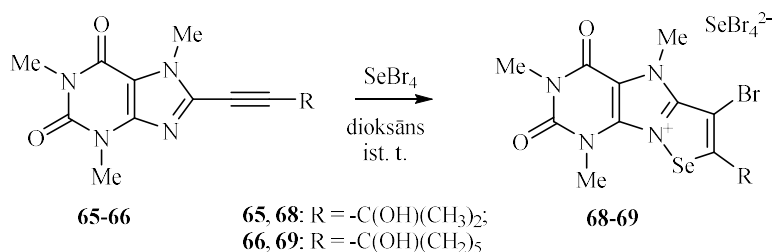
Eksperimentu gaitā, tika konstatēts, ka reakcijas produktu iznākums 8-bromkofeīnam (**64**) reaģējot ar termināliem acetilēniem ir ļoti atkarīgs no izmantotā katalizatora un šķīdinātāja [176]. Tā, veicot reakciju pēc metodēm **a** un **b** (2.11. att.), šķērssametinašanās produktu iznākums ir

zems (11-42%), taču, toluola un *N*-metilpirolidona maisījuma 1:1 izmantošana (**c**, 2.11. att.) ļāva ievērojami palielināt produktu iznākumus (49-72%). Tāpat tika izstrādāta arī alternatīva metode (**d**, 2.11. att.), ar apmierinošiem produktu iznākumiem (54-55%) un lētākām izmaksām, kā šķīdinātāju izmantojot etilacetātu un tikai 2 mol-% katalizatora. Jāatzīmē ka izmantojot metodi **d**, 8-bromkofeīna reakcija ar diviem ekvivalentiem 2-metil-3-butīn-2-ola norisinās, veidojoties diviem produktiem, vajadzīgajam 8-(3-hidroksi-3-metilbut-1-īn-1-il)-1,3,7-trimetil-1*H*-purīn-2,6(3*H*,7*H*)-dionam (**65**) ar 55% iznākumu un - 8-[(*E*)-5-hidroksi-2-(1-hidroksi-1-metiletil)-5-metilheks-1-ēn-3-inil]-1,3,7-trimetil-1*H*-purīn-2,6(3*H*,7*H*)-dionam (**67**) ar 26% iznākumu (2.11. att.), tāpat kā tika novērots agrāk aprakstītajos pētījumos 2-bromtiofēnam reaģējot ar attiecīgo acetilēnu [134].



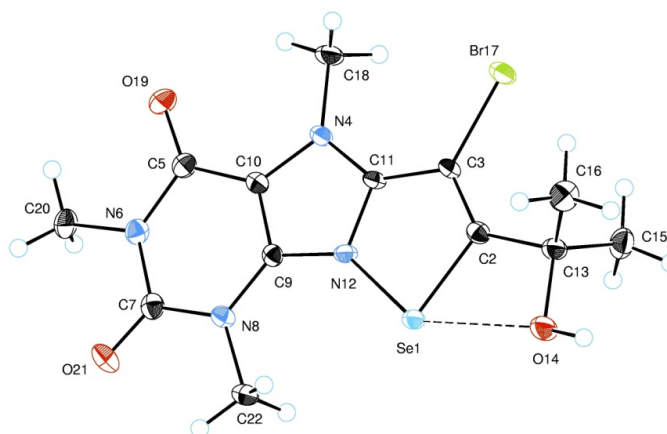
2.11. attēls. 8-Bromkofeīna reakcijas ar terminālajiem acetilēniem. *Reakciju apstākļi:* (**a**) (Ph₃P)₂PdCl₂, CuI, *N*-metilpirolidons (NMP) vai DMF, DIEA, 50 °C; (**b**) Pd(OAc)₂, Ph₃P, CuI, NMP vai DMAC, DIEA, 55 °C; (**c**) Pd(OAc)₂, Ph₃P, CuI, NMP /toluols (1:1), DIEA, 50 °C; (**d**) Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, Ph₃P, CuI, etilacetāts, DIEA, 40 °C.

Lai iegūtu selēnsaturošus atvasinājumus ar dabas vielu struktūrelementiem, tika pētītas 8-etinil kofeīnu reakcijas ar SeBr₄. Vēlami selēnazolkofeīni **68** un **69** tika izdalīti attiecīgi ar 35% un 58% iznākumu (2.12. att.).



2.12. attēls. 8-Etinilkofeīnu reakcija ar SeBr₄.

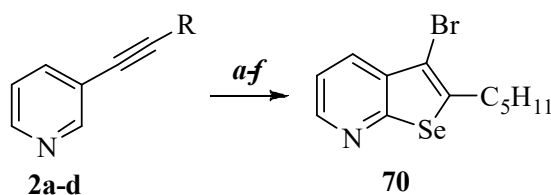
Savienojumi **68** un **69**, tos attīrot ar kolonu hromatogrāfijas metodi, sadalījās, tāpēc attīrīšanai tika izvēlēta pārkristalizācija no acetonitrila. Savienojumu **68-69** struktūras noteiktas ar rentgenstruktūranalīzes metodi. 2.13. Attēlā ir parādīta katjona **68** molekulārā struktūra. Se^{III}O, Se1-C2, Se1-N12 saišu garumi ir salīdzināmi ar attiecīgo selēnazolpiridīnija saiņu vērtībām (2.3.tab.) un ir attiecīgi: 2.539(3) Å, 1.869(3) Å un 1.876(3) Å.



2.13. attēls. Selēnazolkofeīna 68 katjona molekulārā struktūra.

2.1.6. 3-Etinilpiridīnu selenohalogenēšanas reakciju izpēte

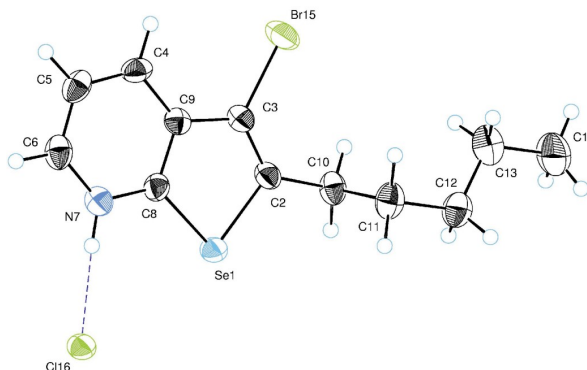
3-Etinilpiridīnu selenohalogenēšanas metodes izpētei ar selēna (II, IV) halogenīdiem sintezēti **2a-d** etinilpiridīni (2.1. tab.). Pētījumu gaitā tika konstatēts, ka piridīn-3-il-alkinoli nereaģē ar Se (II, IV) halogenīdiem. Reakcijas tika veiktas, izmantojot jau iepriekš minētos selēna halogenīda avotus: SeCl₂, SeCl₄, SeOCl₂, SeBr₂ un dažādi iegūtu SeBr₄. Eksperimenti arī tika veikti dažādās temperatūrās, pat paaugstinātā, bet pozitīvu rezultātu iegūt neizdevās. 3-Heptinilpiridīns **2a** tika selenohalogenēts ar SeBr₂, SeBr₄ un *in situ* pagatavoto SeBr₄. Tikai izmantojot *in situ* pagatavoto SeBr₄ ar 6% iznākumu izdevās iegūt produktu **70** (2.14. att., 2.15. att.).



2a (R=C₅H₁₁), **2b** (R= -C(CH₃)₂OH), **2c** (R= -C(CH₂)₅OH), **2d** (R= -CH₂OH)

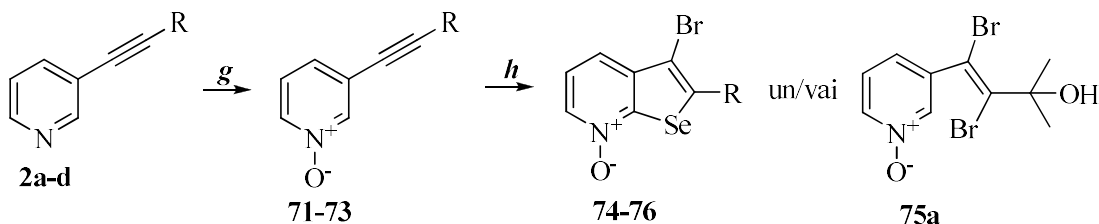
2.14. attēls. Selenofēn[2,3-*b*]piridīnu sintēze. Reakcijas apstākļi: (**a**) SeCl₂ (līdz 4. ekv.), CHCl₃; (**b**) SeO₂/HCl (līdz 4. ekv.), dioksāns; (**c**) SeOCl₂ (līdz 10 ekv.), dioksāns; (**d**) SeBr₂ (līdz 4. ekv.), CCl₄, dioksāns; (**e**) SeBr₄ (līdz 4 ekv.), dioksāns; (**f**) SeO₂/HBr (līdz 4. ekv.), dioksāns.

Pentilselenofēn[2,3-*b*]piridīna **70** molekulārā struktūra tika apstiprināta izmantojot rentgenstruktūranalīzes metodi (2.15. att.). Molekulā ir spēcīga ūdeņraža saite starp piridīnija katjonu un hlora anjonu (NH⁺Cl⁻); Se1–C2 un Se1–C8 saišu garumi attiecīgi ir 1.908(2) un 1.857(2) Å.



2.15. attēls. 3-Brom-2-pentilselenofēn[2,3-*b*]piridīnija hlorīda (**70**) molekulārā struktūra.

3-Etīlpiridīnu zemas reaģētspējas dēļ elektrofilajās aizvietošanās reakcijās, tika nolemts oksidēt piridīna gredzenu līdz attiecīgajam *N*-oksīdam, lai tādējādi paaugstinātu piridīna gredzena 2C-atoma elektronegativitāti, padarot to „pievilcīgāku” elektrofilo aizvietošanās reakciju veikšanai. Diemžēl, 3-hlor-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīdus neizdevās iegūt, pat veicot reakcijas smagākos apstākļos (vārot ar vairākkārtīgo reaģenta pārākumu). Savukārt 3-(3-hidroksi-3-metilbut-1-īn)piridīna 1-oksīds (**72**) reaģē ar *in situ* iegūtu SeBr₄ veidojot 3-brom-2(2-hidroksipropān-2-il)selenofēn[2,3-*b*]piridīn 7-oksīdu (**75**) un dibromatvasinājumu **75a** (2.16. att.) aptuveni vienādās masas attiecībās. Dibromatvasinājuma **75a** rašanos var izskaidrot ar ciklizācijas rezultātā radušā bromā pievienošanās izejvielas **72** trīskāršajai saitei, tādējādi samazinot mērķprodukta **75** iznākumu. Pievienojot reakcijas maisījumam cikloheksēnu, selenofēn[2,3-*b*]piridīna **75** iznākumu izdevās palielināt līdz 52%. Izejvielas **72** pilnīga konversija par selenofēnpiridīnu **75** notiek, ja reakcijas maisījumam pievienotā cikloheksēna daudzums nepārsniedz 0.5 ekvivalentus un šajā gadījumā maisījumā veidojās 17% dibrompievienošanas produkta (2.6. tab.). Paaugstinot ievadītā cikloheksēna daudzumu līdz 1 ekvivalentam izdevās pilnīgi novērst dibrompievienošanas produkta **75a** veidošanos, bet negatīvs fakts ir tas, ka reakcijas maisījumā palika 22% neizreaģējušā **72**. Pilnveidojot tālāk reakcijas apstākļus, konstatēts ka optimālais pievienojamā cikloheksēna daudzums ir 0.6 ekvivalenti (2.6. tab.).



2.16. attēls. 3-Etīlpiridīnu sintēze un reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem. Reakcijas apstākļi: (**g**) *m*-hlorperbenzoscābe (2 ekv.), CH₂Cl₂; (**h**) SeO₂/HBr (1.2 ekv.), cikloheksēns (0.6 ekv.), dioksāns.

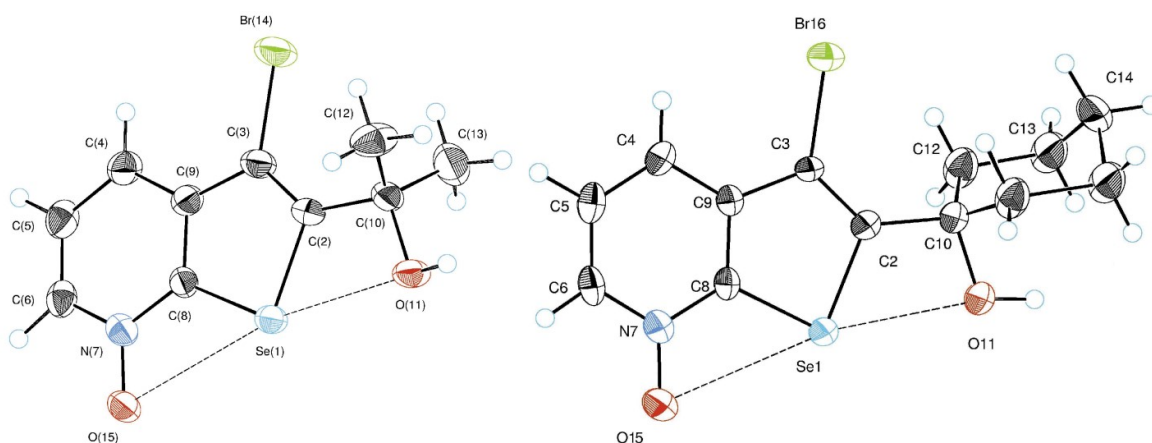
Izmantojot iepriekš izstrādātu metodiku, ar 15% iznākumu sintezēti 3-brom-2-(hidroksimetil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīds (**74**) un 3-brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīds (**76**) (28%). Selenofēnpiridīna *N*-oksīdiem (**75-76**) ir raksturīga selēna-skābekļa hipervalenta saite (2.18. att. Se-C, Se-O).

6. tabula

2-Metil-4-(1-oksi-piridīn-3-il)-but-3-īn-2-ola (**72**) reakcijas optimizācija ar SeO₂/HBr.

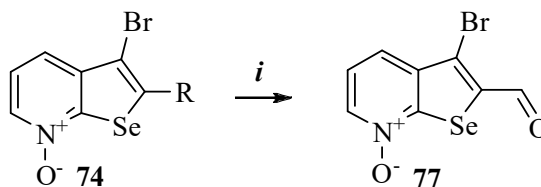
Cikloheksēns, ekv. ^a	72 , GH-MS, %	75 , GH-MS, %	75a , GH-MS, %
-	-	40	56
0.5	-	80	17
0.6	-	90	5
0.7	7	85	4
0.8	14	80	2
1.0	22	71	-

a – rēķinot uz 1.2 ekvivalentiem SeO₂



2.17. Attēls. Selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīdu **75** (pa kreisi), **76** (pa labi) molekulu struktūras.

Tālākajos pētījumos, 3-brom-2-(hidroksimetil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīda (**74**) hidroksilgrupa ar 80% iznākumu tika oksidēta ar MnO₂ līdz atbilstošajam aldehīdam **77** (2.18. att.).



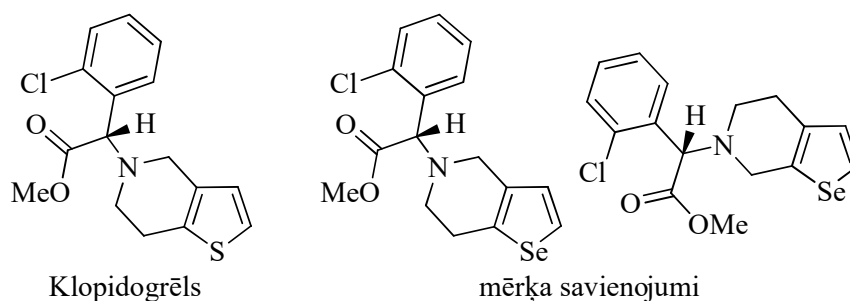
2.18. Attēls. 3-Brom-2-formilselenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīda (**77**) sintēze. Reakcijas apstākļi: (i) MnO₂ (4 ekv.), CH₂Cl₂, 4 st.

Selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīda C2 pozīcijas aizvietotājiem ir neliela ietekme uz ¹H-, ¹³C-, ⁷⁷Se-, ¹⁵N-KMR spektru ķīmiskajām nobīdēm un spin-spina mijiedarbības konstantēm [177]. Savienojumu **75-77** ⁷⁷Se signāli ir reģistrēti 549-555 m.d. intervālā, kas korelē ar agrāk publicētajiem ⁷⁷Se kodola spektriem [178]. Ekranēšanas efekts **75-76-77** secībā ir novērots tikai C2 atomam. Savienojumiem **75-77** ¹⁵N kodola signāli ir reģistrēti 285-286.8 m.d. intervālā.

2.2. Klopidoģrēls un tā selēna analoga sintēze

(*S*)-Klopidoģrēls jeb (+)-(*S*)-Metil-2-(2-hlorfenil)-2-(6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridīn-5(4*H*)-il)acetāts (komercitirdzniecībā – *Plavix*) ir prettrombozes medikaments. Pirms patenta izmantošanas termiņa beigām *Plavix* (klopidoģrēla bisulfāts) bija otrs visbiežāk izrakstāmais medikaments pasaulē un 2010. gadā tā tirdzniecības apjoms sastādīja vairāk kā 9,3 miljardu ASV dolāru [179]. Tomēr, 2014. gadā tā tirdzniecības apjoms samazinājies līdz 2,6 miljardiem ASV dolāriem.

Viens no darba uzdevumiem bija sintezēt Klopidoģrēla, selēna analogu (2.19. att.). Šī mērķa sasniegšanai tika izmantota arī selenohalogenēšanas metode, kas ļāva veikt Klopidoģrēla selēna analoga sintēzi, izmantojot īsu un samēra lētu sintētisku ceļu.



2.19. attēls. Klopidoģrēla un tā selēna atvasinājumu struktūras.

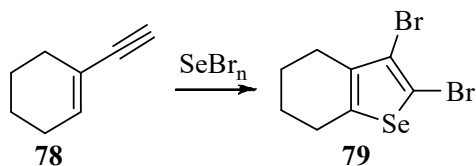
2.2.1. Selenofēna cikla konstruēšana pie cikloheksēna gredzena

Ņemot vērā klopidoģrēla nearomātisko dihidrotienopiridīna cikla raksturu, pētījumi tika sākti ar 1-etinilcikloheksēna selenobromēšanas izpēti. Par selēna bromīda avotiem izvēlēti iepriekš aprakstīti SeBr₂, SeBr₄ un SeO₂/HBr (SeBr₄). Pirmie eksperimenti tika veikti 1-etinilcikloheksēnam (**78**) reaģējot ar 2 ekvivalentiem SeBr₂ (2.7. tab., 1 aile) tetrahlorogleklī. Selēna dibromīds sintezēts tumsā no selēna pulvera un broma tetrahlorogleklī. 1-Etinilcikloheksēns (**78**) tika pievienots SeBr₂ 0 °C temperatūrā un tālāk reakcija tika turpināta istabas temperatūrā. Atbilstoši GH-MS metodes datiem, aptuveni pēc 24 stundām reakcijas

maisījumā konstatēja tikai brompievienošanās produktus ar augstu molekulārmasu. Eksperimentā ar komerciāli pieejamo SeBr_4 reakcijas maisījumam papildus tika pievienots ekvivalentārs cikloheksēna daudzums, lai samazinātu vai izslēgtu izejvielas **78** bromēšanos. Sintēze tika veikta istabas temperatūrā un reakcijai beidzoties, kā blakus produkti tika konstatēti: dibromcikloheksāns, 1,2-dibrom-1-etinilcikloheksāns, lielmolekulāri savienojumi un tikai 11% vēlamā savienojuma – 2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidrobenz[*b*]selenofēna (**79**). Lai optimizētu reakcijas norises gaitu tika izmantots *in situ* iegūts SeBr_4 . Ņemot vērā faktu, ka iepriekšējā eksperimentā laikā radās ievērojams daudzums nevēlamo produktu, eksperimentam tika izvēlēta reaģentu selēna tetrabromīda un cikloheksēna attiecībā 1:2 un substrāts **78** pievienots 0 °C temperatūrā (2.7. tab., 3. aile). Rezultātā ar GH-MS metodes palīdzību reakcijas maisījumā tika reģistrēti: 3-brom-4,5,6,7-tetrahidrobenz[*b*]selenofēns un 2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidrobenz[*b*]selenofēns (**79**) masas attiecībās 10% : 32%. Ar mērķi novirzīt reakcijas gaitu viena produkta veidošanās virzienā, tika variēts pievienojamā cikloheksēna piedevas daudzums. Tā, izmantojot SeBr_4 un cikloheksēna daudzumus attiecībā 1:1 (2.7. tab., 4. aile) produkta **79** iznākums paaugstinājās līdz 35% un izejvielas bromēšanas produkts netika konstatēts. Pazeminot cikloheksēna piedevas daudzumu līdz 0.5 ekvivalentiem produkta **79** iznākums jau bija 49%, un veicot reakciju bez cikloheksēna piedevas, savienojuma **79** iznākums sasniedza 64%. Rezultātā, šīs reakcijas apstākļi izrādījās vispiemērotākie, izejvielas **78** trīskāršās saites augstās ķīmiskās aktivitātes dēļ (2.7. tab., 6. aile). Pēc reakcijas maisījuma apstrādes un mērķprodukta hromatogrāfiskās attīrīšanas, ar 64% iznākumu iegūts 2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidrobenz[*b*]selenofēns (**79**).

2.7. tabula

1-Etinilcikloheksēna reakcijas optimizācijas rezultāti ar selēna (II, IV) bromīdiem.

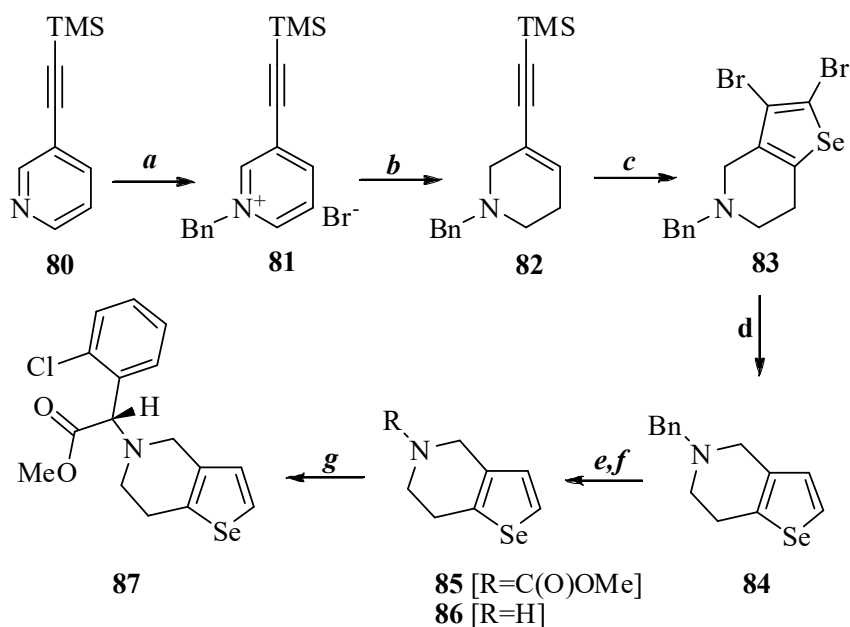


Nr. p.k.	SeBr_n	Cikloheksēns	79 , %
1	SeBr_2 (2 ekv)	-	0
2	SeBr_4 (1.3 ekv)	1.3 ekv	11
3	SeO_2/HBr (1.0 ekv)	2.0 ekv	32
4	SeO_2/HBr (1.0 ekv)	1.0 ekv	35
5	SeO_2/HBr (1.0 ekv)	0.5 ekv	49
6	SeO_2/HBr (1.0 ekv)	-	64

2.2.2. Klopidogrēla selēna analoga sintēze

Ņemot vērā iepriekš minētos rezultātus, vajadzēja iegūt atbilstošo etiniltetrahidropiridīnu, lai, tālāk sintezētu tetrahroselenofēnpiridīna atvasinājumu **86**. No etinilpiridīna **80**, izmantojot kvaternizāciju ar benzilbromīda šķīdumu dihlormetānā ar 60% iznākumu iegūts *N*-benziltetrahidropiridīns **81**, kuru tālāk ar nātrija borhidrīdu reducēja līdz savienojumam **82**. Savienojums **82** tika ciklizēts izmantojot iepriekš optimizētus etinilcikloheksēna (**78**) ciklizācijas apstākļus. Pēc 24 stundām, reakcijas maisījumā tika konstatēts 5-benzil-2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahdroselenofēn[3,2-*c*]piridīns (**83**) un aptuveni 30% 5-benzil-3-brom-2-trimetilsilil-4,5,6,7-tetrahdroselenofēn[3,2-*c*]piridīna atvasinājuma. Pilnīga desililēšanās un konversija par dibromproduktu **83** tika panākta papildus pievienojot 0.5 ekv. SeBr_4 . 5-Benzil-2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahdroselenofēn[3,2-*c*]piridīns (**83**) tika izdalīts ar 50% iznākumu (2.20. att.).

Viena no literatūrā aprakstītām Klopidogrēla sintēzes metodēm ir 4,5,6,7-tetrahdrotieno[3,2-*c*]piridīna alkilēšana ar (*R*)-4-nitrobenzulfoniloksi-2-(2-hlorfenil) acetātu [180]. Tātad, lai iegūtu Klopidogrēla selēna analogu bija jāveic savienojuma **83** debromēšana un *N*-aizsargrupas noņemšana. Mēģinājumi iegūt savienojumu **86** vienā stadijā, veicot reducēšanu Pd/C katalīzes apstākļos, neizdevās, taču ar 83% iznākumu tika iegūts debromēts savienojums **84** (2.20. att.).

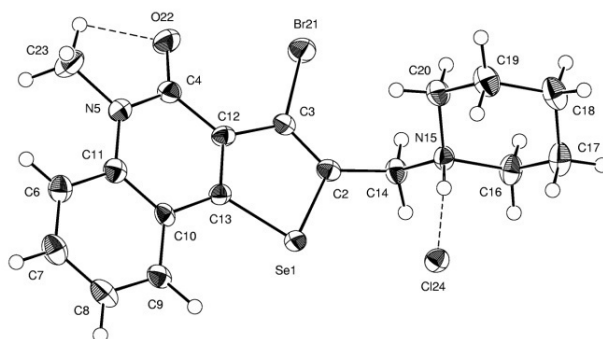


2.20. attēls. Klopidogrēla selēna analoga **87** iegūšanas shēma. Reakcijas apstākļi: (a) BnBr (1.5 ekv.), CH_2Cl_2 , 20 °C, 60%; (b) NaBH_4 (3.5 ekv.), MeOH , -10 °C līdz 20 °C, 63%; (c) SeO_2/HBr (1.2 ekv.), dioksāns, 0 °C līdz 20 °C,

50%; (*d*) 10% Pd(C) (0.5 ekv.), H₂, EtOH/THF/HCOOH = 5/1/0.1, ist.t., 83%; (*e*) MeOC(O)Cl (7 ekv.), 0 °C līdz 20 °C, 73%; (*f*) 2 M NaOH, MeOH, virš.t., 98%; (*g*) (*R*)-4-nitrobenzulfoniloksi-2-(2-hlorfenil)acetāts (1.7 ekv.), 30% K₂CO₃ ūdens šķīdums, CH₂Cl₂, virš.t., 81%.

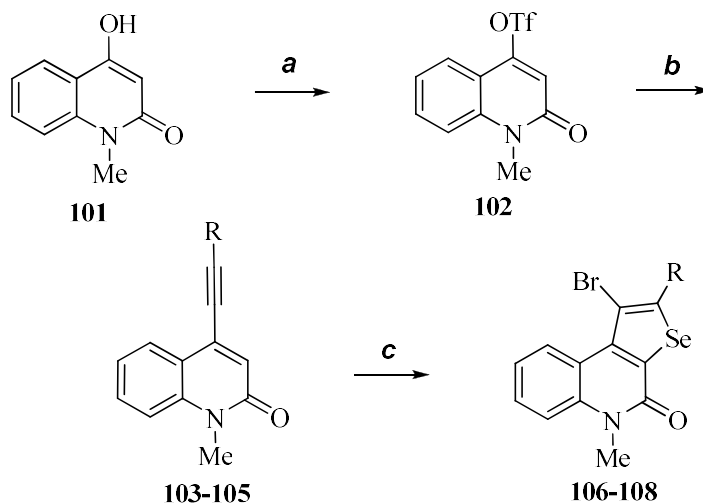
Izmantojot klasisko reakciju bromā atšķelšanai, t.i. veicot sintēzi verdošā etiķskābē ar cinka pulveri, reakcija notika lēnāk un 5-benzil-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[3,2-*c*]piridīna (**84**) iznākums bija tikai 20%. Benzil grupas atšķelšana veikta divas stadijās. Sākumā tika iegūts savienojums **85** (73%), veicot *N*-acilēšanu ar metilhlorformiātu, un tālāk radušos 6,7-dihidroselenofēn[3,2-*c*]piridīns **85** 24 stundas vārīja metanola un 2M NaOH maisījumā. Tā, metilkarboksilāta atšķelšanās notika gandrīz kvantitatīvi (98%, 2.20. att.). Kā pēdējā stadija tika veikta 4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[3,2-*c*]piridīna (**86**) alkilēšana ar (*R*)-4-nitrobenzosulfoniloksi-2-(2-hlorfenil) acetāta pārākumu verdošā metilēnhlorīdā kālija karbonāta klātbūtnē (2.20. att.). Rezultātā ar 81% iznākumu ieguva klopidogrēla selēna analogu **87**. Nepieciešamā (*R*)-4-nitrobenzulfoniloksi-2-(2-hlorofenil) acetāta sintēze veikta izejot no (*R*)-*o*-hlormandeļskābes pēc [181-182] zināmajām metodēm.

5-Benzil-2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[3,2-*c*]piridīna (**83**) izomēra – 6-benzil-2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[2,3-*c*]piridīna (**90**) sintēze sāka izejot no komerciāli pieejamā *N*-benzilpiperid-4-ona (2.21. att.). Lai iegūtu Sonogašira reakcijai piemērotu substrātu **88**, veikta *N*-benzilpiperid-4-ona reakcija ar litija bis(trimetilsilil)amīdu un tālāk pievienots *N*-fenilbis(trifluormetānsulfonimīds). Vērts atzīmēt, ka izmantojot *n*-BuLi vai LDA iegūt triflātu **88** neizdevās. Sonogašira reakciju veic istabas temperatūrā, Pd(PPh₃)₄/CuI katalītiskajā sistēmā, dimetilformamīda un diizopropiletilamīna šķīdumā, ar 65% iznākumu iegūstot 1-benzil-4-trimetilsililetinil-1,2,3,6-tetrahidropiridīnu (**89**). Tādējādi divas stadijās iegūta ciklizācijai nepieciešamā izejviela.



2.23. att. 3-Brom-5-metil-2-(1-piperidilmetil)selenofēn[3,2-*c*]hinolīn-4(5*H*)-ona hidrohlorīda (**99**) molekulārā struktūra.

Selenofēn[2,3-*c*]hinolonu sintēzei nepieciešamais 1-metil-4-trifluorometānsulfonilhīnolīn-2(1*H*)-ons (**102**) iegūts veicot komerciāli pieejamā savienojuma **101** reakciju ar trifluorometānsulfonskābes anhidrīdu sausā metilēnchlorīdā trietilamīna kā bāzes klātbūtnē. Jauni etinilhīnolona atvasinājumi **103-105** sintezēti ar labiem iznākumiem (59-70%) savienojumam **102** reaģējot ar attiecīgo alkīnu tetrakis(trifenilfosfīno)pallādijs(0), pallādijs acetāta(II), trifenilfosfīna un vara jodīda katalīzes apstākļos.



103: R = CMe₂OH, **104:** R = 1-piperidilmetil, **105:** R = 4-morfolilmetil

2.24. attēls. Selenofēn[2,3-*c*]hinolonu **106-108** sintēzes shēma. Reakcijas apstākļi: (a) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, ist.t., 12. st.; (b) alkīns, Pd(PPh₃)₄Pd(OAc)₂, CuI, Et₃N, DMF, 50 °C, 24. st.; (c) SeO₂, HBr, diksāns, H₂O, ist.t., 24. st.

Reakcijas ar bis(trifenilfosfīno)pallādijs dihlorīdu vai tetrakis(trifenilfosfīno)pallādijs(0) bez pallādijs acetāta(II) pievienošanas bija neveiksmīgas. Šajās reakcijās produkta **103** iznākums bija

ap 10%, bet propargilamīnu gadījumā šķērssametnāšanās reakcijas produkts **104-105** vispār neveidojās (2.24. att.)

Selenofēn[2,3-*c*]hinoloni **106-108** tika iegūti ar augstiem iznākumiem (87-99%), izmantojot selenohalogenēšanas metodi, kas ir aprakstīta augstāk savienojumu **99, 100** sintēzei. Jāatzīmē ka 4-alkinilhinolons **103** iekšmolekulārās ciklizācijas reakcijas rezultātā praktiski kvantitatīvi (99%) selektīvi veido produktu **106** bet 3-alkinilhinolona **96** reakcija ar SeBr₄ nenotiek. Savienojumu **103-105** augstā aktivitāte reakcijā ar SeBr₄ izskaidrojama ar to, ka C-3 atoms kas piedalās elektrofilās aizvietošanās reakcijā, ir elektronegatīvāks nekā attiecīgais 3-alkinilhinolona 4-C atoms.

Daļai no sintezētajiem savienojumiem izpētīta citotoksicitāte *in vitro* uz vēža šūnu līnijām: HT-1080 (cilvēka fibrosarkoma), CCL-8 (peles sarkoma), MDA-MB-435s (cilvēka krūts adenokarcinoma-melanoma), MES-SA (cilvēka dzemdes sarkoma), MCF-7 (cilvēka krūts estrogēn-pozitīva adenokarcinoma), ka arī normālo šūnu līnijas NIH 3T3 (peļu fibroplasti). Pēc iegūtajiem datiem, 3-brom-5-metil-2-(piperidilmetil)selenofēn[3,2-*c*]hinolonam (**99**) ir izteiktāka citotoksicitāte uz vēža šūnu līnijām nekā tā reģioizomēram **107**. Ļoti izteikta selektivitāte ir attiecībā uz cilvēka dzemdes sarkomu (IC₅₀: 6 µg/mL). Piperidil aizvietotāja aizstāšana ar morfolil aizvietotāju (**100**) kopumā samazina citotoksicitāti. Jāatzīmē ka izpētītajiem savienojumiem ir zema toksicitāte (*in vitro* LD₅₀: 522-2000 mg/kg). 3-Brom-5-metil-2-(4-morfolilmetil)selenofēn[3,2-*c*]hinolons (**100**) visās šūnu līnijās parādīja spēju aizsargāt šūnas no brīvo radikāļu veidošanās [193].

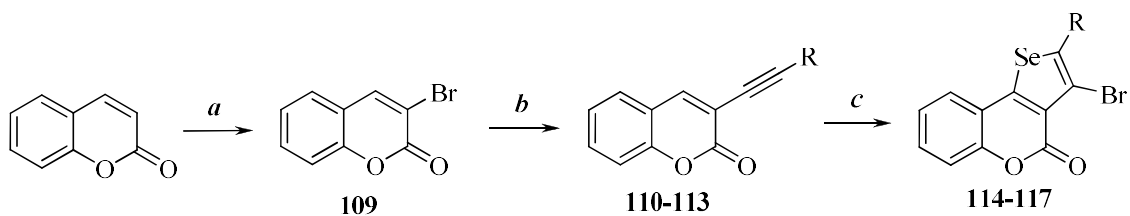
2.4. Selenofēn[3,2-*c*]- un selenofēn[2,3-*c*]kumarīnu sintēze

Kumarīna sistēma ietilpst vairāku dabisko savienojumu sastāvā, un tāpēc jaunu kumarīna atvasinājumu sintēze un izpēte ir piesaistījusi lielu zinātnieku interesi. Kumarīni veido nozīmīgu savienojumu klasi ar plašu farmakoloģisko iedarbību: pretvēža, anti-HIV, antikoagulantu, spazmolītisko un antibakteriālo aktivitāti [194-196]. Ir publicēts plašs kumarīna atvasinājumu skaits ar izpētītu citotoksicitāti *in vitro* un *in vivo* [197-198]. Arī neaizvietotam kumarīnam piemīt citotoksiskā aktivitāte [199]. Uz tā bāzes ir izstrādāti medicīniskie preparāti ar plašu bioloģisko aktivitāti, piemēram: *Psoralen*, *Angelicin*, *Xanthotoxin*, *Bergapten*, *Nodakenetin*. Ņemot vērā selēna kā mikroelementa lomu organismā un mūsu iepriekšējos

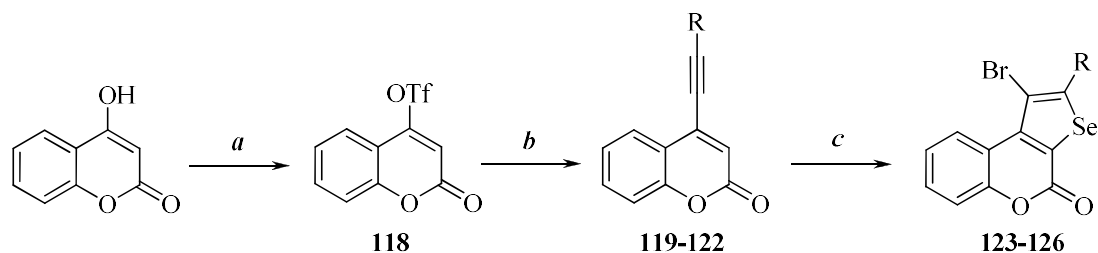
pētījumus, šī darba nodaļa ir veltīta jaunu selenofēn[3,2-*c*]- un selenofēn[2,3-*c*]kumarīnu sintēzei.

Sintēzes stratēģija selenofēna fragmenta ievadīšanai pie kumarīna gredzena ir parādīta 2.25. attēlā. Pētījumi sākti ar etinil- aizvietotāju ievadīšanu kumarīna 3C un 4C atomiem, respektīvi izejot no 3-bromkumarīna (**109**) un 4-(trifluorometānsulfonil)kumarīna (**118**) tiem reaģējot ar terminālajiem acetilēniem Sonogašira šķērssametnāšanās reakcijas apstākļos. Izejvielas **109** un **118** iegūtas no komerciāli pieejamā kumarīna un 4-hidroksikumarīna pēc zināmām metodikām [200-201]. Etilnikumarīnu sintēzi veicu *N*-metilpirrolidonā (NMP) vai dimetilformamīdā (DMF), kā katalizatorus izmantojot bis(trifenilfosfīno)pallādijs dihlorīdu vai tetrakis(trifenilfosfīno)pallādijs(0), un kokatalizatoru CuI, un bāzi - trietilamīnu. Rezultātā ieguvu 3-etinilkumarīnus **110-113** un 4-etinilkumarīnus **119-122** ar attiecīgi 40-46% un 67-98% iznākumiem. Selenofēnkumarīnu sintēzei izmantoju jau vairākkārt aprakstīto *in situ* pagatavota SeBr₄ pievienošanās reakciju trīskāršajai saitei. Tā etinilkumarīnu **110-113** un **119-122** šķīdumu dioksānā istabas temperatūrā piepilināju SeO₂ šķīdumam koncentrētā bromūdeņražskābē. Izmantojot šo metodi, selenofēnkumarīni **114-117** un **123-126** tika izdalīti ar 64-75% iznākumiem (2.26. att.).

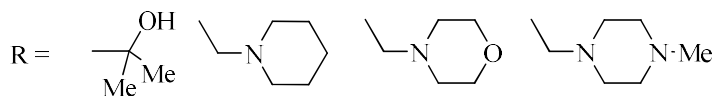
Sintezētajiem selenofēnkumarīniem salīdzinot ar nātrija selenītu, ir augstāka aktivitāte un zemāka akūtā toksicitāte uz dažādām vēža sūnu līnijām (selenofēnkumarīniem **114-117**, **123-126**: LD₅₀=334-2000 mg/kg; Na₂SeO₃: LD₅₀=105 mg/kg). Citotoksicitāte *in vitro* izpētīta uz sekojošām vēža šūnu līnijām: CCL-8 (peles sarkoma), MDA-MB-435s (cilvēka krūts adenokarcinoma-melanoma), MES-SA (cilvēka dzemdes sarkoma), MCF-7 (cilvēka krūts estrogēn-pozitīva adenokarcinoma), HT-1080 (cilvēka fibrosarkoma) un MG-22A (peles hepatoma). Pētījumos arī noteikta spēja selektīvi inhibēt matrices metālproteināzes un angiogēni *in vitro* un *in vivo* testos. Jāpiebilst ka jauniem savienojumiem konstatētas arī antioksidantu un pro-oksiantu īpašības [202].



(a) Br_2 , CHCl_3 , ist.t., Et_3N ; (b) alkīns, PdCl_2 , PPh_3 , CuI , Et_3N , NMP , $55\text{ }^\circ\text{C}$; (c) SeO_2 , HBr , ist.t.



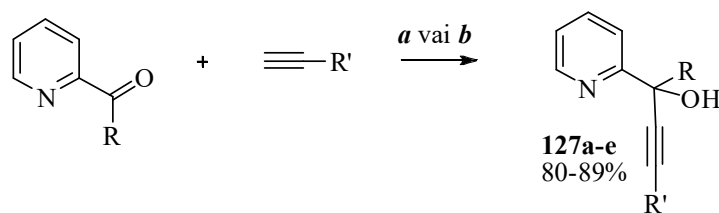
(a) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (b) alkīns, PdCl_2 , PPh_3 , CuI , NMP , Et_3N , $50\text{ }^\circ\text{C}$; (c) SeO_2 , HBr , ist. t.



2.25. attēls. Selenofēn[3,2-*c*]- un selenofēn[2,3-*c*]kumarīnu sintēzes shēma.

2.5. Propargilpiridīnu un propargiltiazola reakcijas ar selēna un telūra bromīdiem

Līdz šim darbā pierādīts, ka 2-etinilaizvietotie *N*-heterocikliskie savienojumi reaģējot ar selēna halogenīdiem veido selēnazolija sāļus. Tālāk bija jānoskaidro kas notiks, ja starp trīskāršo saiti un *N*-heterociklisko sistēmu ievadīs vēl vienu oglekļa atomu. Ar šādu mērķi tika sintezēti dažādi propargilpiridīni **127a-e** un 4-fenil-2-(tiazol-2-il)-but-3-īn-2-ols **128** (2.26. att.). Propargilpiridīni **127a-e** sintezēti izejot no 2-acetilpiridīna vai 2-benzoilpiridīna, tiem reaģējot ar litija acetilēnīdiem (**a**, 2.26. att.). 2-(Piridīn-2-il)-but-3-īn-2-ols (**127e**) iegūts 2 stadiju reakcijā no etiniltrimetilsilāna un 2-acetilpiridīna, un pēc savstarpējas pievienošanās reakcijas, tika noņemta trimetilsililgrupa no attiecīgā 2-(piridīn-2-il)-4-(trimetilsilil)-but-3-īn-2-ola (**b**, 2.26. att.). Propargiltiazolu **128** sintezēt pēc analogijas ar piridīna atvasinājumiem neizdevās, un tas iegūts izmantojot starpfāžu katalīzes reakciju atbilstoši publikācijas [203] aprakstam (**c-d**, 2.26. att.).

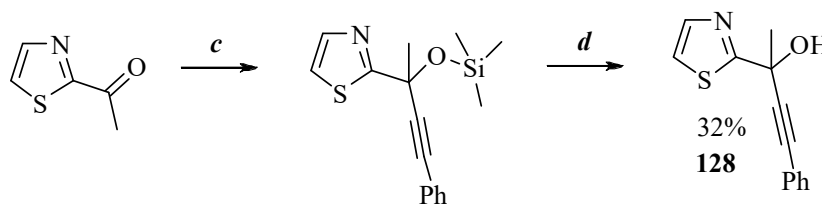


127a: R = Me, R' = -C(OH)(-CH₂-)₅; **127b:** R = Me, R' = Ph
127c: R = Ph, R' = -C(OH)(-CH₂-)₅; **127d:** R = Ph, R' = Ph;
127e: R = Me, R' = H.

(a) THF, -20 °C, n-BuLi, -78 °C līdz ist.t.;

(b) THF, -20 °C, n-BuLi, -78 °C līdz ist.t., 12 st,

MeOH, K₂CO₃, 12 st.



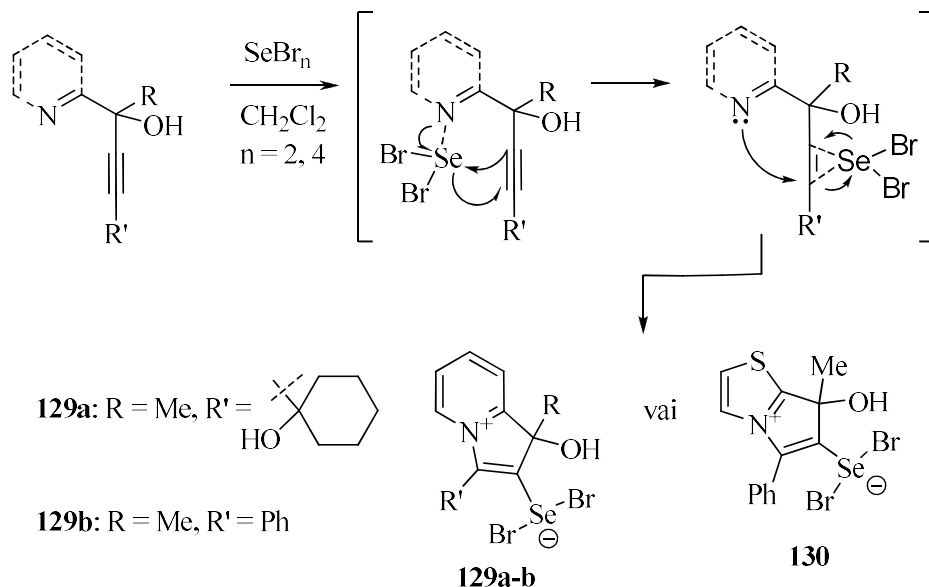
(c) fenilacetilens, trimetilsililacetilens, 18-krauns-6, CsF, toluols, 50 °C, līdz ist.t.;

(d) MeOH, K₂CO₃, 12 stundas.

2.26. attēls. Propargilheterociklisko savienojumu sintēze.

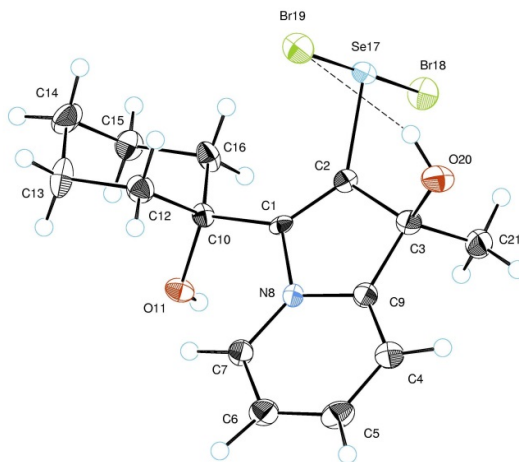
Pirmajam eksperimentam ar „*in situ*” pagatavotu SeBr₂ tika izvēlēts 1-(3-hidroksi-3-(piridīn-2-il)but-1-inil)cikloheksanols **127a**, tā šķīdumu sausā metilēnchlorīdā piepilināja selēna(II) bromīdam. Jau dažu minūšu laikā tika novērota reakcijas produkta **129a** nogulšņu veidošanās, kuru attīrīja pārkristalizējot no sausa acetonitrila (2.27. att.). Savienojuma **129a** struktūra tika noskaidrota ar rentgenstruktūranalīzes metodes palīdzību (2.28. att.), un tika konstatēts, ka reakcijas produkts **129a** ir indolizīnija sāls. Savienojums **129a** tika iegūts arī veicot reakciju ar komerciāli pieejamo selēna(IV) bromīdu. No propargilatvasinājumiem **127a-d**, **128** izdevās iegūt savienojumus **129a-b** un **130** ar 50-60% iznākumiem. No izejvielām **127c,d**, kur R = Ph, iegūt līdzīgus produktus neizdevās. Iekšējo sāļu **129a-b**, **130** selēna atoms ir T-konfigurācijas tipa hipervalentā stāvoklī. Šī tipa savienojumus, kurus var lineāri pierakstīt kā X-Se-X vai X-Se-Y (kur X = Cl, Br, I; Y = CN), bieži apzīmē kā 10-Se-3 sistēmu, un tas nozīmē, ka no 10 ārējiem selēna elektroniem tikai 3 piedalās saites veidošanā [204-205]. Visplašāk izmantotā metode selēna T-konfigurācijas savienojumu sintēzei, kuri satur Se-C saiti, ir halogēna (Cl₂, Br₂, I₂) [206-211], dihalogēnīdu (IBr) [212] vai pseidohalogēnīdu (ICN) [213] oksidatīva pievienošana attiecīgajam selona (RC(Se)R') atvasinājumam. Iespējams, ka T-konfigurācijas tipa savienojumu **129a-b**, **130** veidošanās sākas ar kompleksa rašanos starp N-heterociklisku savienojumu **127a,b**, **128** un selēna(II vai IV) bromīdu (2.28.att.), un tālāk selēna dibromīds

koordinējas ar trīskāršo saiti, kam seko *5-endo-dig* tipa ciklizācija veidojot savienojumus **129a,b** un **130**.



2.27. attēls. Propargilheterociklu **127a-d** un **128** reakcijas ar selēna bromīdiem.

Produktu **129a-b**, **130** ^{77}Se -KMR spektros redzamās selēna nobīdes attiecīgi ir 490.6, 450.7 un 479.9 m.d. (DMSO-d_6). T-Konfigurācijas hipervalentiem selēna savienojumiem ^{77}Se -KMR selēna nobīdes pēc literatūras datiem [206-207, 214] atrodas 300-400 m.d. diapazonā. Nelielo selēna atoma nobīdi vājākā laukā var izskaidrot ar indolizīnija cikla elektroakceptoru dabu, taču selēna signāli nobīdīti stiprajā laukā, salīdzinot ar PhSeBr (888 m.d. dioksānā). Izolētie savienojumi **129a,b** un **130** savienojumi sausā veidā un 0°C temperatūrā ir stabili.



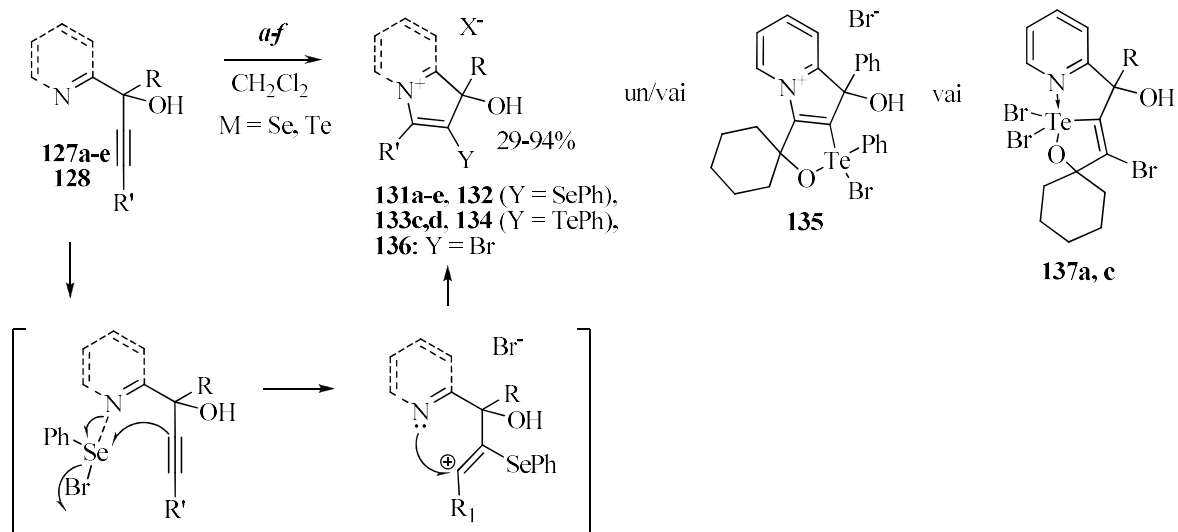
2.28. att. Savienojuma **129a** molekulārā struktūra.

Se-C saites garums ir 1.907(4) Å, kas apstiprina saites kovalento raksturu. Attālumi starp selēna un broma atomiem Se-Br18: 2.435(1) Å un Se-Br19: 2.843(1) Å. Starp Br19 un hidroksilgrupu H-O20 ir stipra ūdeņraža saite: 2.958(3) Å, tāpēc Se-Br19 saites garums ir lielāks, nekā Se-Br18. Leņķis Br19-Se17-Br18 ir 178.9 (3)°.

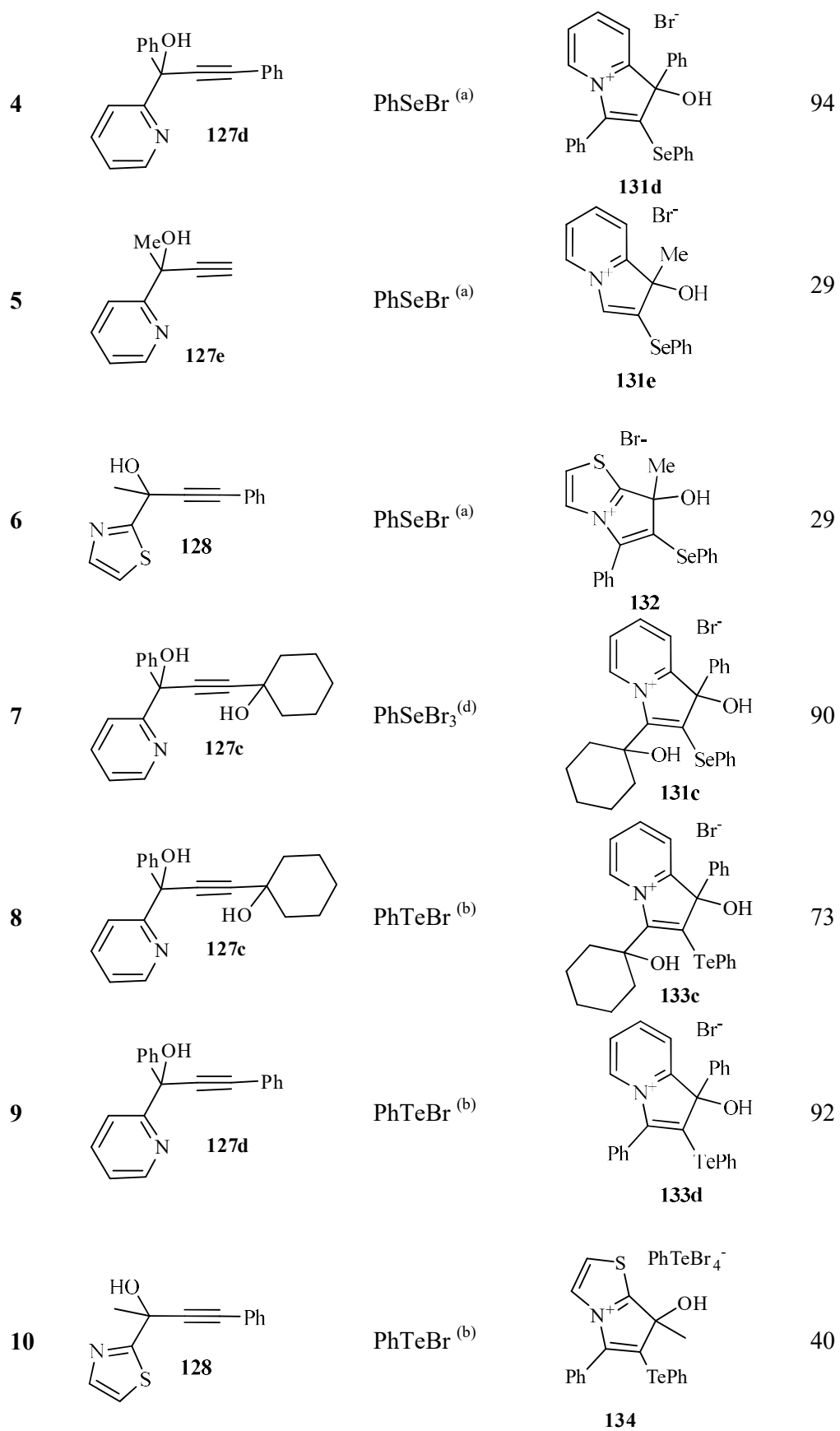
Indolizīnija heterocikliskā sistēma ir atrasta alkaloīdu faskaplisīna, fikuseptīna un juliprosīna sastāvā [215]. Sintētisko indolizīnija atvasinājumu iegūšana ir nepieciešama potenciāli bioloģisku un farmakoloģiski aktīvo vielu izstrādē. Faskaplisīnam ir raksturīga plaša spektra pretvēža aktivitāte, kā arī antibakteriālas, pretvīrusu un pretsēnīšu īpašības [215]. Populārākā indolizīnija atvasinājumu sintēzes metodes ir ciklizācijas reakcijas, kuras var veikt paaugstinātā temperatūrā, apstarojot, elektroķīmiski, vai iedarbojoties ar metālu sāļiem [216]. Indolizīnija cikla sintēze no līdzīgam vai identiskām propargilpiridīna izejvielām bija aprakstīta 2008. g. Autori konstruēja indolizīnija ciklu veicot propargilpiridīnu reakcijas ar jodu [217]. Šī reakcija sākas koordinējoties jodam ar trīskāršo saiti, kam seko *5-endo-dig* ciklizācija.

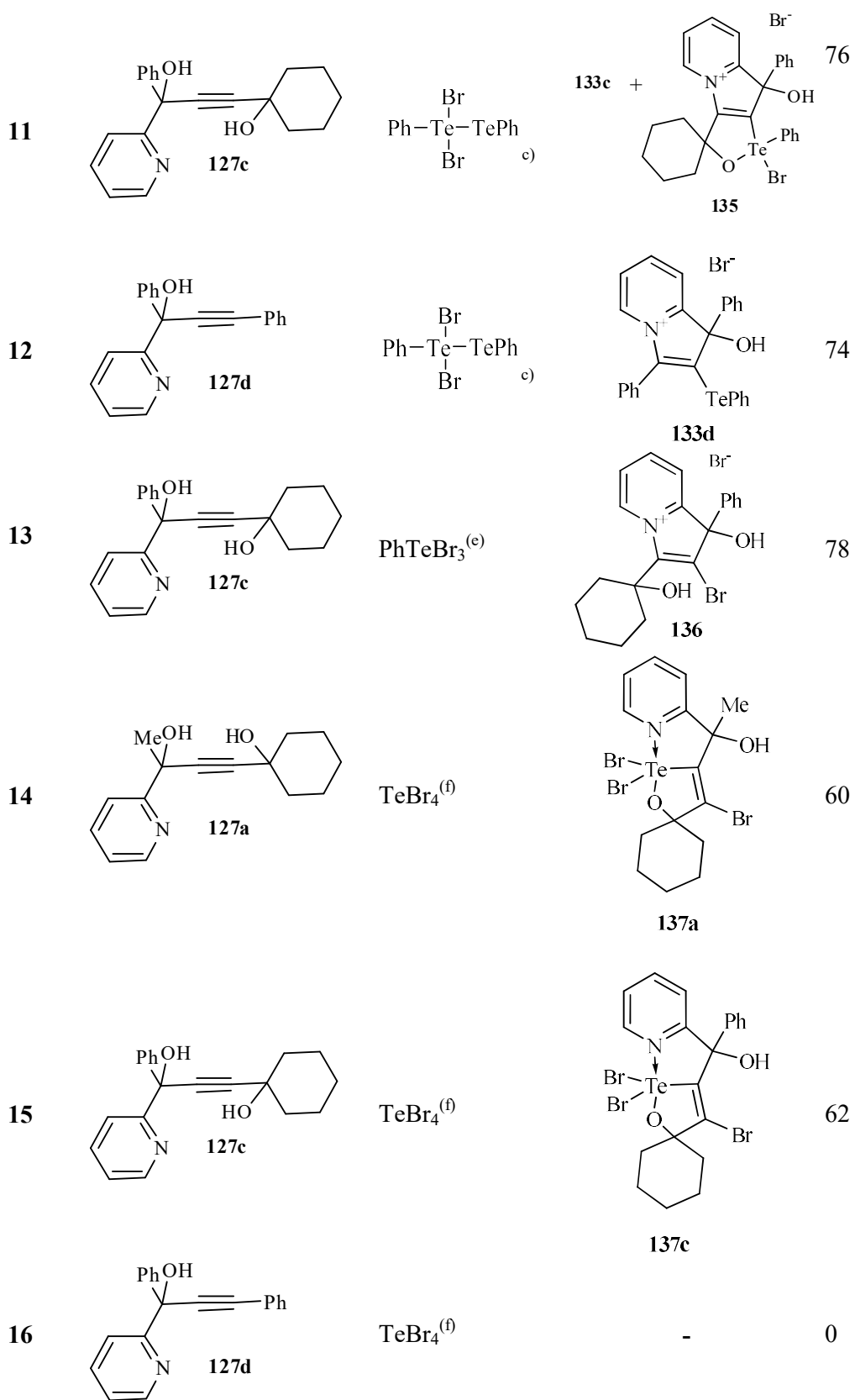
Tālākie pētījumi tika turpināti ar komerciāli pieejamo PhSeBr, kā rezultātā iegūti iepriekš neaprakstīti fenilselanilaizvietoti indolizīnija **131a-e** bromīdi (2.8. tab.). Jāatzīmē, ka propargilpiridīnu **127a-e** reakcijas ar PhSeBr notiek ļoti ātri (5-10 minūtēs) pat -78 °C temperatūrā (2.8. tab.) Arī šajā gadījumā vispirms notiek PhSeBr kompleksa veidošanās ar piridīna slāpekli, tālāk trīskāršās saites elektronegatīvākais C „uzbrūk” selēnam, kā rezultātā sabrūk Se...N koordinācijas saite, atšķēļas bromīda anjons un slāpekļa elektronu pāris „uzbrūk” izveidojušajai elektronefītajai pozīcijai. Pēdējais process ir tandēma elektronu pāreja, tāpēc, šī tipa cikla veidošana arī ir *5-endo-dig*, nevis *5-endo-trig* (2.8. tab.).

Propargilheterociklisku savienojumu reakcijas ar selēna un telūra bromīdiem.



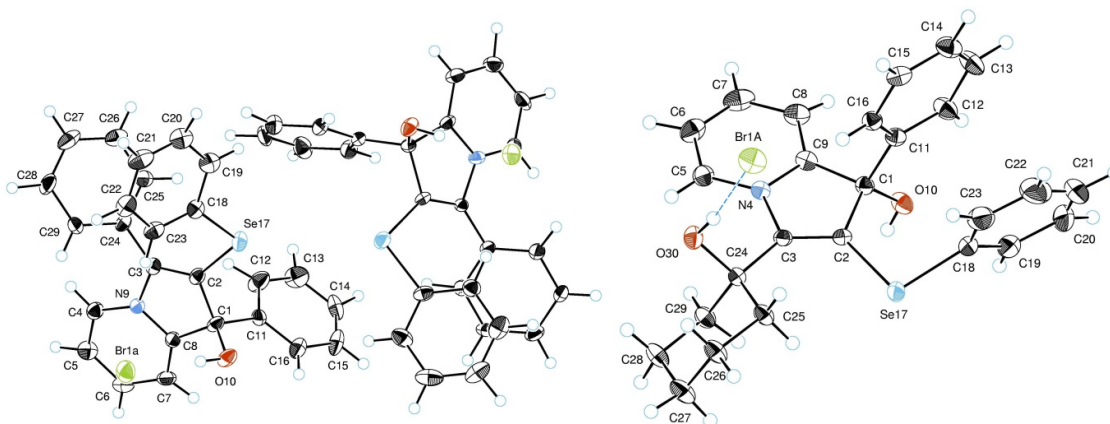
Nr. p.k.	Izejviela	Apstākļi	Produkts	Iznākums, %
1	 127a	PhSeBr ^(a)	 131a	62
2	 127b	PhSeBr ^(a)	 131b	59
3	 127c	PhSeBr ^(a)	90	





(a) -78 °C vai ist.t., CH₂Cl₂, 5-10 minūtes; (b) PhTeTePh, Br₂, ist.t., 30 minūtes, pēc izejvielas pievienošanas vēl 1-2 stundas; (c) PhTeTePh, Br₂, 0 °C, 30 minūtes, pēc izejvielas pievienošanas vēl 1-2 stundas; (d) PhSeBr, Br₂, ist.t., 30 minūtes, pēc izejvielas pievienošanas vēl 1-2 stundas; (e) TeBr₄, ist.t., 8 stundas.

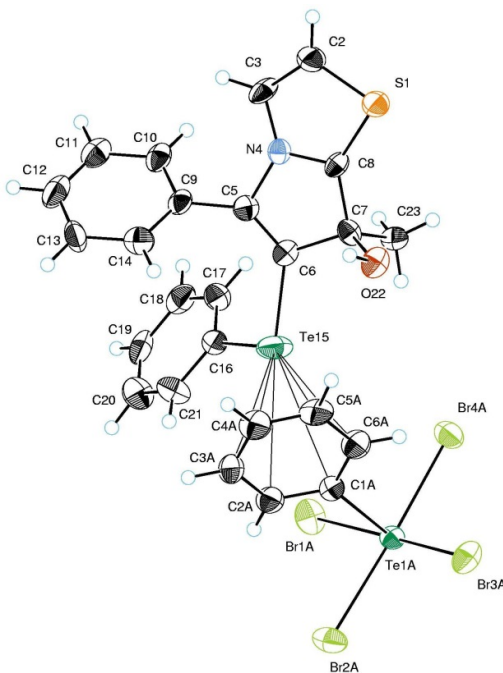
Produkti **131 a-e** ir stabilas iedzeltenas kristāliskas vielas, to struktūra ir apstiprināta ar rentgenstruktūranalīzes metodes palīdzību (2.29. att.). ⁷⁷Se KMR selēna nobīdes uzņemtajiem indolizīnījiem **131a-d** atrodas 302-374 m.d. robežās. Alkilaizvietotājiem savienojumiem **131a,b** ⁷⁷Se-KMR selēna nobīdes ir 302.3 un 303.8 m.d. Metilaizvietotāju aizstāšana ar fenilgrupu noved pie selēna signāla nobīdes vājāka laukā līdz 325.7 m.d. (**131c**). Savienojuma **131d** selēna signāla nobīde ir vēl vairāk nobīdīta pateicoties fenilaizvietotājam pie C3, kas piedalās elektronu delokalizācijā (374.4 m.d.).



2.29. att. Savienojumu **131d** (pa kreisi) un **131c** (pa labi) molekulārās struktūras. **131c** un **131d** Se-C2 saites garumi attiecīgi ir 1.894(3), 1.884(3) Å, un, Se-C18 saites: 1.920(3) un 1.922(4) Å].

Paplašinot tālākos pētījumus, tika noskaidrots ka indolizīnija cikla rašanās notiek arī propargilatvasinājumiem **127** reaģējot ar PhTeBr. Feniltelurenīlbromīds tika pagatavots „*in situ*” no komerciāli pieejamā difenilditelurīda pievienojot stehiometrisku bromu daudzumu, sausā dihlormetānā istabas temperatūrā. Jau pēc 30 minūtēm tika piepilināts propargilpiridīns **127c,d**. Jauni selēna un telūra savienojumi **131a-e**, **132**, **133c,d** un **134** (2.8. tab.) **129a-b**, **130** iegūti ar gandrīz kvantitatīviem vai apmierinošiem iznākumiem pēc pārkristalizācijas, vai hromatografēšanas apgrieztajā fāzē. Propargiltiazola **128** un PhTeBr reakcijas produkta **134** struktūra tika noskaidrota arī izmantojot rentgenstruktūranalīzes metodi (2.30. att.). Negaidīti ir konstatēta telūra(II) un anjonā benzola gredzena elektronu sistēmas koordinācijas eksistence cietā fāzē un šis ir pirmais telūra(II) mijiedarbības piemērs ar π -elektronu sistēmu. Attālums

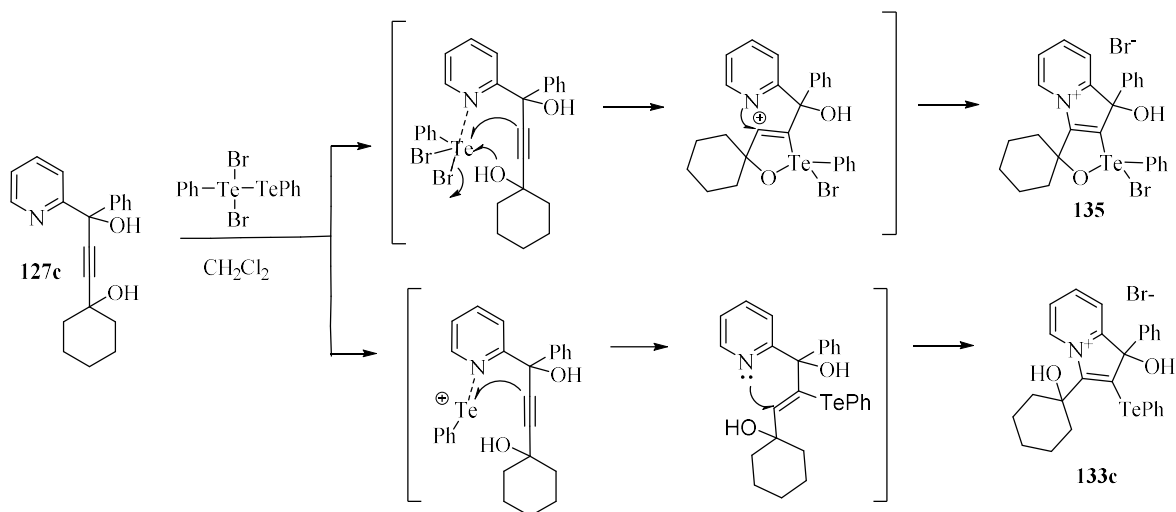
starp Te un centroīdu (C1A-C2A-C3A-C4A-C5A-C6A) sastāda 3.521(9) Å. Līdzīga Te^{III}Ph mijiedarbība aprakstīta [218] tikai vienā tetrabromfeniltelurāta(IV) struktūrā (3.518 Å).



2.30. attēls. Savienojuma 134 molekulārā struktūra. Te-C6 un Te-C16 saites garumi ir 2.111(9) un 2.106(9) Å, leņķis C6-Te15-C16 ir 98 (3)°.

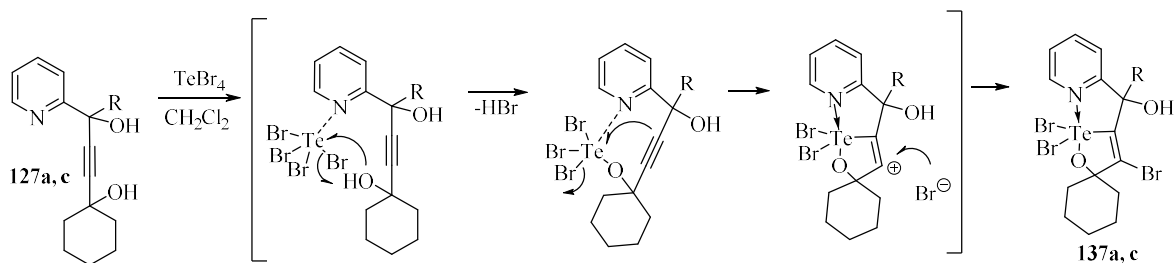
Attiecīgās **127** reakcijas ar PhTeBr -78 °C temperatūrā nenotiek. Tomēr, piepilotot difenilditelurīdam stehiometrisku Br₂ daudzumu 0 °C temperatūrā, un pēc pusstundas pievienojot propargilpiridīnu **127c** veidojas divu produktu maisījums, no kuriem viens ir savienojums **133c**, bet otrs - spirocikls **135** (2.8. tab., 11. aile). Spirocikla struktūra ir pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes metodi (2.33. att., **135**). Analizējot literatūras datus par telūra halogenīdu iegūšanas metodēm, tika atrasts, ka difenilditelurīds šajos apstākļos (0 °C) veido nesimetrisku PhTeBr₂TePh savienojumu [219], un acīmredzot ka abas šī reaģenta daļas gan PhTe(II)⁺ gan PhTeBr₂(IV)⁺ spēj reaģēt ar propargilpiridīnu **127c** veidojot **133c** un **135** maisījumu aptuveni 1:1 attiecībā (ŠH-MS un ¹H-KMR dati). Savienojuma **135** veidošanās visticamāk notiek pakāpeniski, vispirms veidojot Te^{III}N kompleksu, tālāk telūra bromīds reaģē ar hidroksi grupu (Te-O saites veidošanās) (2.31. att.), un, visbeidzot, trīskāršaršajai saitei reaģējot ar telūru, sabrūk Te^{III}N koordinācijas saite un slāpekļa nedalītais elektronu pāris uzbrūk izveidojušajai elektrondeficītajai pozīcijai (2.31. att.). Jāpiebilst, ka fenilaizvietots propargilpiridīns **127d** reaģē ar TePhBr₂TePh veidojot tikai savienojumu **133d** (2.8. tab., 12. aile). Šis rezultāts ir pierādījums hipotēzei par reakciju secību: vispirms notiek Te-O saites

veidošanās ar tai sekojošu *5-endo-dig* ciklizāciju, nevis otrādi; Papildus noskaidrots, ka PhTe(II)^+ ir aktīvāks elektrofilis nekā $\text{PhTeBr}_2(\text{IV})^+$.



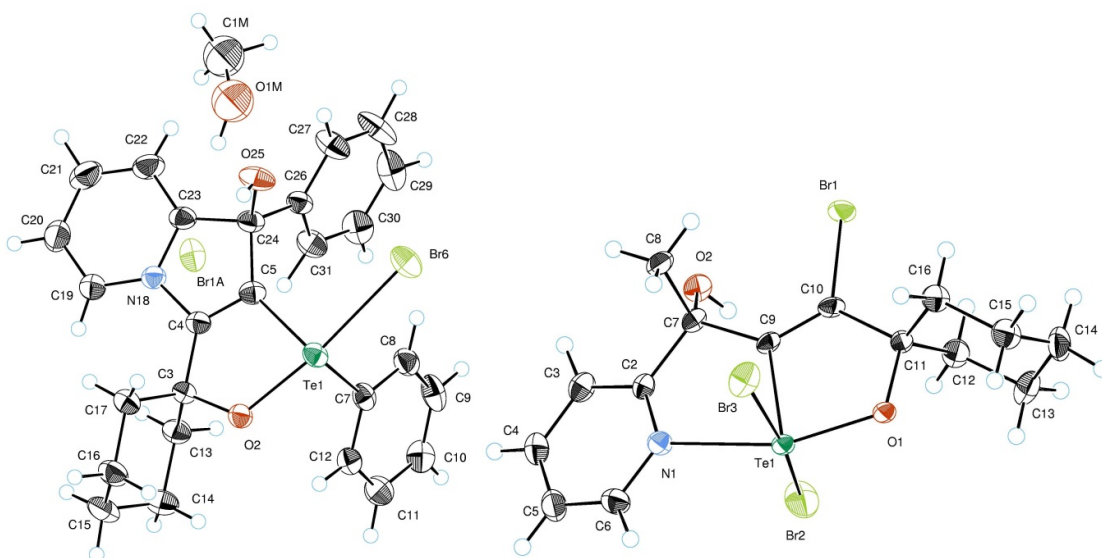
2.31. Attēls. Savienojumu **133c** un **135** iespējamais veidošanās mehānisms.

Savukārt, istabas temperatūrā difenilditelurīds ar Br_2 pārākumu veido PhTeBr_3 , kas reaģē ar propargilpiridīnu **127c** kā broma avots, veidojot savienojumu **136** (2.8. tab., 13. aile). Jāatzīmē, ka reaģējot izejvielai **127c** ar attiecīgo PhSeBr_3 , tika novērota tikai atbilstoša indolizīnija sāls **131c** veidošanās (2.8. tab., 7. aile) ar ļoti augstu iznākumu, turpretī, propargilpiridīni **127a,c** ar TeBr_4 nereaģē pēc analogijas ar SeBr_4 (**129a-b** savienojumi, 2.27. att.). Pateicoties rentgenstruktūranalīzes datiem noskaidrots, ka propargilpiridīni **127a,c** reaģē ar TeBr_4 veidojot kovalentās saites starp Te-C un Te-O starp telūru-cikloheksāna hidroksilgrupas skābekli, taču C-N saite neveidojas un tās vietā ir stipra transanulāra mijiedarbība starp telūru un slāpekli (2.32., 2.33. att.). Transanulāras saites veidošanos apstiprina $\text{Te}\cdots\text{N}$ attālums (2.366(4) Å), atbilstoši datiem Te-N kovalentas saites garums ir robežās starp 1.95-2.03 Å [220-222], bet transanulāra mijiedarbība - robežās starp 2.20Å līdz 2.85Å [223-228].



2.32. attēls. Propargilpiridīnu **127a,c** un TeBr_4 reakcijas mehānisms.

Tā, propargilpiridīna **127a, c** šķīdumu piepilina TeBr_4 šķīdumam sausā metilēnchlorīdā. Pēc 12 stundām reakcijas maisījumu ietvaicēja un sauso atlikumu pārkristalizēja no metanola, vai acetonitrila, iegūstot tīrus produktus **137a, c** attiecīgi ar 60 % un 62% iznākumiem. Līdzīgi iepriekš aprakstītajiem reakciju mehānismiem, vispirms notiek $\text{Te}\cdots\text{N}$ kompleksa veidošanās. Tālāk telūra bromīds reaģē ar hidroksilgrupu ($\text{Te}-\text{O}$ saites veidošanās) (2.32. att.), un, visbeidzot, trīskāršā saite reaģē ar telūru. Kaut arī šajā gadījumā $\text{Te}\cdots\text{N}$ koordinācijas saite paliek, taču Br^- pievienojas izveidojušajai elektrondeficītajai pozīcijai, veidojot vēl vienu jaunu heterociklisku sistēmu **137a,c**. Fenilpropargilpiridīns **127d** nereaģē ar TeBr_4 , un tādējādi var secināt ka $\text{Te}-\text{O}$ saites veidošanai **127a, c** reakcijās ar TeBr_4 ir izšķiroša nozīme veiksmīgai reakcijas norisei, jo notiek pirms $\text{Te}-\text{C}$ saites rašanas. Savienojumi **137a,c** šķīduma hromatogrāfijas masspektrometrijas analīzes gaitā (ŠH-MS un AEŠH-MS dati) hidrolizējās līdz $\text{Te}=\text{O}$.



2.33. attēls. Savienojumu **135** (pa kreisi) un **137a** (pa labi) molekulārās struktūras.

Savienojuma **135** $\text{Te}-\text{C}5$, $\text{Te}-\text{O}2$, $\text{Te}-\text{C}7$ un $\text{Te}-\text{Br}6$ saites ir kovalentas, to garumi attiecīgi ir 2.098(3), 2.027(2), 2.146(3) un 2.6994(5) Å. Produkta **137a** saišu $\text{Te}-\text{Br}2$ un $\text{Te}-\text{Br}3$ garumi ir līdzīgi kā savienojumam **135**, un ir attiecīgi: 2.6993(6) un 2.7475(6) Å. $\text{Te}-\text{C}9$ un $\text{Te}-\text{O}1$ saites ir izteikti kovalentas, to garumi attiecīgi ir: 2.089(4) un 1.956(3) Å. Attālums starp $\text{Te}-\text{N}1$ ir 2.366(4), kas atbilst stiprai transanulārai mijiedarbībai.

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Reakciju gaitu kontrolēja, izmantojot *MERCK Silica gel 60 F₂₅₄* plāksnes un UV lampu (254 un 365 nm). Kolonnu hromatogrāfijā izmantoja *ZEOCHEM* silikagēlu (*ZEOprep 60/35-70 microns* – SI23501). ¹H-KMR monitorings veikts uz *Varian-Mercury 400* MHz spektrometra dioksānā 25 °C temperatūrā. Viendimensionālie ¹H, ¹³C- un divdimensionālie ¹³C-¹H-HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), ¹³C-¹H-HSQC (*Heteronuclear single quantum coherence*) KMR spektri reģistrēti uz *Varian-Mercury 400* un *Varian-MR 400* MHz spektrometriem, kā iekšējo standartu izmantojot tetrametilsilānu (CDCl₃). ⁷⁷Se-KMR spektri tika reģistrēti ar *Varian MR 400* MHz spektrometru, kā iekšējo standartu izmantojot Me₂Se (C₆D₆). ¹⁵N-KMR spektri reģistrēti ar *Varian UNITY INOVA 600* MHz spektrometru, kurš bija aprīkots ar kriozondi, kā iekšējo standartu izmantojot šķidro amonjaku. IS spektri reģistrēti uz *Shimadzu IR Prestige-21 Fourier-transform* IS spektrometra tievā plēvē vai KBr granulās. Produktu kušanas punkti ir noteikti, izmantojot *Digital melting point analyser* (Fisher) aparātu un nav koriģēti. Rentgenstruktūranalīze veikta ar *Nonius KappaCCD* difraktometru. 1,4-Dioksāns un THF žāvēts virs nātrija, CH₂Cl₂, CHCl₃ and CCl₄ žāvēts virs CaH₂. Iepriekš sintezētajiem savienojumiem ir dotas atsauces uz izmantoto literatūru un uzrādīti tikai to iznākumi un ¹H-KMR spektri.

3.1. Etinilheterociklisko savienojumu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem, selēnazolija sāļu īpašības

3.1.1. Etinilpiridīnu sintēze

Vispārēja 2,3-alkinilpiridīnu 1a-g, 1i-q, 2a-d, 80 iegūšanas metodika. 100 mL Ampulā trifenilfosfīna (0,08 g, 0,32 mmol), vara(I) jodīda (0,06 g, 0,32 mmol) un pallādija hlorīda(II) (0,03g, 0,16 mmol) maisījumu suspendē sausā DMF (4 mL), barbotē ar argonu un 10 minūtes sild 40 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 3,20 mmol 2-, 3-hlor vai 2-, 3-brompiridīna, vai 1-hlorizohinolīna un 4,20 mmol alkīna šķīdumu sausā DMF (7 mL), un beigās pievieno 2 mL diizopropilamīna. Reakcijas masu turpina 2-4 stundas 75 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un izlej 150 mL etilacetātā, pievieno 50 mL 2% amonjaka ūdens šķīdumu un 15 min maisa. Tālāk atdala organisko un ūdens slāņus; ekstrahē ūdens slāni ar etilacetātu (2×100 mL). Etilacetāta slāņus apvieno un skalo ar 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma (3×150 mL), un ietvaicē līdz sausumam. Atlikumam pievieno dietilēteri (100 mL), 150 mL ūdens un 1 mL HCl, maisa 20 minūtes. Atkārtoti atdala ūdens slāni un tam pievieno etilacetātu (200 mL). Uzmanīgi ar sausu nātrija karbonātu neutralizē līdz vides

pH 8-9. Pēc neitralizācijas atdala organisko slāni, kuru žāvē virs bezūdens Na₂SO₄ un ietvaicē vakuumā, iegūstot tīru produktu. Savienojumus **1p,q, 80** attira izmantojot kolonnu hromatogrāfijas metodi (eluents: petrolēteris/ metilēnchlorīds/etilacetāts).

2-(1-Metoksicikloheksil)etīnīlpiridīnu (**1h**) sintezē izejot no **1g** pēc darba [135] aprakstītās metodes.

2-Heptūn-1-ilpiridīns (**1a**) [123]

Iznākums: 99%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.08-1.65 (m, 6H, 3CH₂), 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.13 (ddd, *J* = 1.2, 4.8, 7.7 Hz, 1H, 5-CH), 7.31-7.36 (m, 1H, 3-CH), 7.57 (td, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 4-CH), 8.49-8.53 (m, 1H, 6-CH).

3-Piridīn-2-ilprop-2-īn-1-ols (**1b**) [124]

Iznākums: 74%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 4.54 (s, 2H, CH₂), 7.22 (ddd, *J* = 1.0, 5.1, 6.2 Hz, 1H, 5-CH), 7.42 (td, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1H, 3-CH), 7.64 (td, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H, 4-CH), 8.53 (ddd, *J* = 1.0, 1.6, 5.1 Hz, 1H, 6-CH).

4-Piridīn-2-ilbut-3-īn-2-ols (**1c**) [125]

Iznākums: 71%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 2.90 (d, *J* = 5.5 Hz, OH), 4.73-4.85 (m, 1H, CH), 7.22 (ddd, *J* = 1.1, 5.1, 7.6 Hz, 1H, 5-CH), 7.38-7.44 (m, 1H, 3-CH), 7.64 (td, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 4-CH), 8.54-8.58 (m, 1H, 6-CH).

2-Metil-4-piridīn-2-il-but-3-īn-2-ols (**1d**) [126]

Iznākums: 93%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.63 (s, 6H, 2CH₃), 2.75 (br s, 1H, OH), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 4.8, 7.6 Hz, 1H, 5-CH), 7.40 (td, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H, 3-CH), 7.63 (td, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, 4-CH), 8.55 (ddd, *J* = 1.0, 1.8, 4.8 Hz, 1H, 6-CH). ¹⁵N-KMR (CDCl₃, 60.81 MHz) δ (m.d.): 320.5.

2-Metil-4-(3-metilpiridīn-2-il)but-3-īn-2-ols (**1e**)

Iznākums: 82%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.61 (s, 6H, 2CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 7.07 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H, 5-CH), 7.42-7.45 (m, 1H, 4-CH), 8.31-8.33 (m, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 19.1, 31.2, 64.9, 79.6, 98.8, 122.6, 135.7, 137.0, 142.4, 146.7.

1-Piridīn-2-iletinilciklopentanols (1f)

Iznākums: 90%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.73-1.92 (m, 4H, ciklopentāns), 2.01-2.16 (m, 4H, ciklopentāns), 2.64 (s, 1H, OH), 7.20 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.38-7.41 (m, 1H, 3-CH), 7.62 (td, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 4-CH), 8.54-8.56 (m, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.5, 42.3, 74.4, 82.2, 93.6, 122.7, 126.9, 136.1, 143.0, 149.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 186 (2) [M-1], 158 (42), 130 (100).

1-Piridīn-2-iletinilcikloheksanols (1g) [127]

Yield: 96%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.25-1.33 (m, 1H, cikloheksāns), 1.53-1.76 (m, 7H, cikloheksāns), 2.02-2.06 (m, 2H, cikloheksāns), 7.21 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.41 (td, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.63 (td, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 4-CH), 8.57 (ddd, $J = 1.1, 1.8, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH).

2-(1-Metoksicikloheksil)etinilpiridīns (1h)

Iznākums: 92%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.82-0.89 (m, 2H, cikloheksāns), 1.21-1.38 (m, 4H, cikloheksāns), 1.52-1.71 (m, 3H, cikloheksāns), 2.00-2.06 (m, 2H, cikloheksāns), 3.46 (s, 3H, CH₃), 7.22 (ddd, $J = 1.0, 4.8, 7.8$ Hz, 1H, 5-CH), 7.42-7.46 (m, 1H, 3-CH), 7.64 (td, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H, 4-CH), 8.58-8.60 (m, 1H, 6-CH).

2-Cikloheksēn-1-iletinilpiridīns (1i) [128]

Iznākums: 82%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.57-1.69 (m, 4H, cikloheksēns), 2.11-2.16 (m, 2H, cikloheksēns), 2.21-2.26 (m, 2H, cikloheksēns), 6.30-6.33 (m, 1H, CH-cikloheksēns), 7.15 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.38 (td, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.60 (td, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 4-CH), 8.54 (ddd, $J = 1.1, 1.8, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH).

1-(3-Metil-piridīn-2-iletinil)-cikloheksanols (1j)

Iznākums: 86%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.22-1.32 (m, 1H, cikloheksāns), 1.53-1.76 (m, 7H, cikloheksāns), 2.03-2.08 (m, 2H, cikloheksāns), 7.11 (dd, $J = 4.7, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.49 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 7.6$ Hz, 4-CH), 8.37-8.39 (m, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 19.4, 23.3, 25.1, 39.7, 68.8, 82.1, 97.4, 122.6, 135.8, 137.0, 142.6, 147.0.

1-(4-Metilpiridīn-2-iletinil)-cikloheksanols (1k)

Iznākums: 50%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.22-1.31 (m, 1H, cikloheksāns), 1.53-1.74 (m, 7H, cikloheksāns), 2.01-2.05 (m, 2H, cikloheksāns), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.06 (pl s, 1H, OH), 7.02 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 5.1$ Hz, 1H, 5-CH), 7.23-7.25 (m, 1H, 3-CH), 8.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.7, 23.2, 25.1, 39.7, 68.7, 83.5, 92.9, 123.8, 128.0, 142.8, 147.3, 149.5.

1-(4-cianopiridīn-2-iletinil)-cikloheksanols (1l)

Iznākums: 63%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.17-1.27 (m, 1H, cikloheksāns), 1.46-1.72 (m, 7H, cikloheksāns), 1.96-2.02 (m, 2H, cikloheksāns), 4.00 (pl s, 1H, OH), 7.40 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H, 5-CH), 7.56-7.57 (m, 1H, 3-CH), 8.68 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 22.9, 24.8, 39.3, 68.4, 81.6, 96.8, 115.5, 120.8, 123.8, 128.4, 144.2, 150.6.

4-Piridīn-2-iletiniltetrahidropiran-4-ols (1m)

Iznākums: 74%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.86-1.93 (m, 2H, tetrahidropirāns), 2.02-2.08 (m, 2H, tetrahidropirāns), 3.67-3.73 (m, 2H, tetrahidropirāns), 3.87-3.93 (m, 2H, tetrahidropirāns), 4.99 (br s, 1H, OH), 7.19 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.35-7.38 (m, 1H, 3-CH), 7.59 (td, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.51 (ddd, $J = 1.1, 1.7, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 39.6, 64.6, 65.4, 83.4, 92.5, 123.0, 127.2, 136.4, 142.4, 149.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 203 (3) [M⁺], 174 (16), 146 (22), 130 (100).

1-Piridīn-2-iletinilcikloheptanols (1n)

Iznākums: 57%, k.t. 107-109 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.59-1.75 (m, 8H, cikloheptāns), 1.91-1.98 (m, 2H, cikloheptāns), 2.13-2.19 (m, 2H, cikloheptāns), 2.45 (pl s, 1H, OH), 7.21 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.41 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.63 (dt, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.56 (ddd, $J = 1.1, 1.7, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 22.1, 28.1, 42.9, 71.8, 82.6, 94.4, 122.7, 127.1, 136.1, 143.0, 149.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 215 (3) [M⁺], 198 (5) [M⁺-OH], 186 (65), 158 (100).

2-Piridīn-2-iletiniladamantan-2-ols (1o)

Iznākums: 92%, k.t. 142-145 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.57-1.62 (m, 2H, adamantāns), 1.69-1.73 (m, 2H, adamantāns), 1.75-1.85 (m, 4H, adamantāns), 2.05-2.16 (m, 4H,

adamantāns), 2.22-2.26 (m, 2H, adamantāns), 2.54 (pl s, 1H, OH), 7.20 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.39-7.42 (m, 1H, 3-CH), 7.62 (dt, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.56 (ddd, $J = 1.1, 1.7, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.9, 27.0, 31.7, 35.7, 37.7, 38.8, 72.8, 84.3, 94.1, 122.8, 127.3, 136.2, 143.4, 150.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (7) [M^+], 225 (47), 150 (100).

2-Fenil-4-piridīn-2-ilbut-3-īn-2-ols (1p)

Iznākums: 88%. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 1.89 (s, 3H, CH_3), 3.63 (pl s, 1H, OH), 7.21 (ddd, $J = 1.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-CH-Py), 7.27-7.31 (m, 1H, ArH), 7.34-7.39 (m, 2H, ArH), 7.43 (td, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.6$, 1H, 3-CH-Py), 7.63 (td, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 4-CH-Py), 7.72-7.76 (m, 2H, ArH), 8.53 (ddd, $J = 1.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, 6-CH-Py). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 33.1, 69.9, 83.8, 92.8, 122.9, 124.9, 127.1, 127.6, 128.3, 136.2, 142.8, 145.2, 149.8.

1,1-Difenilpiridīn-2-il-propīn-2-ols (1q) [129]

Iznākums: 90%, k.t. 163-165 °C. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 7.05 (s, 1H, OH), 7.23-7.28 (m, 2H, ArH), 7.35-7.37 (m, 4H, ArH), 7.41 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 7.59-7.62 (m, 5H, 4 x ArH and 3-CH), 7.84 (dt, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.57-8.61 (m, 1H, 6-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 72.9, 85.1, 92.2, 123.5, 125.5, 127.1, 127.9, 136.7, 142.0, 145.7, 150.0. ^{15}N NMR (CDCl_3/TMS , 60.81 MHz) δ (m.d.): 320.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 285 (11) [M^+], 256 (75), 180 (100).

4-Izohinolīn-1-il-2-metilbut-3-īn-2-ols (1r)

Iznākums: 77%. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 1.75 (s, 6H, 2 CH_3), 7.51-7.55 (m, 2H, ArH), 7.59-7.64 (m, 1H, ArH), 7.71-7.73 (m, 1H, ArH), 8.28-8.30 (m, 1H, ArH), 8.42-8.44 (m, 1H, ArH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.2, 65.1, 79.1, 99.6, 120.6, 126.6, 126.9, 127.8, 129.0, 130.5, 135.6, 142.2, 143.8.

3-(Hept-1-īnil)piridīns (2a) [130]

Iznākums: 93%. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (m.d.): 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.28-1.67 (m, 6H, CH_2), 2.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 7.16-7.23 (m, 1H, 5-CH), 7.66 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.48 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H, 6-CH), 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2-CH).

3-(Piridīn-3-il)prop-2-īn-1-ols (2b) [131]

Iznākums: 76%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (m.d.): 2.56 (pl s, 1H, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 7.23-7.29 (m, 1H, 5-CH), 7.71-7.75 (m, 1H, 4-CH), 8.52-8.55 (m, 1H, 6-CH), 8.72 (s, 1H, 2-CH).

2-Metil-4-(piridīn-3-il)but-3-īn-2-ols (2c) [132]

Iznākums: 98%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (m.d.): 1.60 (s, 6H, CH₃), 7.21-7.24 (m, 1H, 5-CH), 7.67-7.71 (m, 1H, 4-CH), 8.46-8.51 (m, 1H, 6-CH), 8.72-8.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 2-CH).

1-(Piridīn-3-iletinil)cikloheksanols (2d) [133]

Iznākums: 95%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.24-1.34 (m, 1H, cikloheksāns), 1.55-1.77 (m, 7H, cikloheksāns), 1.98-2.02 (m, 2H, cikloheksāns), 7.22-7.26 (m, 1H, 5-CH), 7.71 (dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, 4-CH), 8.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 6-CH), 8.71 (s, 1H, 2-CH).

3-((Trimetilsilil)etinil)piridīns (80) [229]

Iznākums: 81%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.26 (s, 9H, 3CH₃), 7.23 (ddd, *J* = 1.0, 4.8, 7.8 Hz, 1H, 5-CH), 7.71-7.75 (m, 1H, 4-CH), 8.52 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H, 6-CH), 8.69-8.69 (m, 1H, 2-CH).

3.1.2. 2-Etinilpiridīnu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem

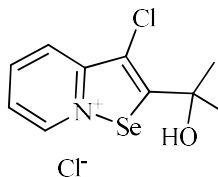
Savienojumu 3-6 vispārējās iegūšanas metodes.

Metode a: Tumsā selēna (0,16 g, 2,00 mmol) suspensijai sausā hloroformā pievieno SO₂Cl₂ (0,27 g, 2,00 mmol) un maisa 5 stundas. Maisījumu atdzesē līdz 0 °C temperatūrai un pievieno etinilpiridīna **1d**, **1g**, **1q** (0,5 mmol) šķīdumu sausā dioksānā. Turpina maisīt istabas temperatūrā, reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH-MS metodi. Reakcijai beidzoties, maisījumam pievieno etanolu un filtrē. Tālāk filtrātu laiž caur jonapmaiņas sveķiem, kurus iepriekš apstrādā ar sālsskābi. Šķīdinātāju ietvaicē un sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfijas kolonnas (eluent: metilēnhlorīds/metanols, 1/0 līdz 10/1).

Metode b: Selēna dioksīda (0,44 g, 4,00 mmol) šķīdumam koncentrētā sālsskābē (0,45 mL) pievieno etinilpiridīna **1d**, **1g**, **1q** (1,00 mmol) šķīdumu dioksānā. 24-72 Stundas maisa istabas temperatūrā. Reakcijai beidzoties (kontrolē ar ŠH-MS) maisījumu apstrādā kā aprakstīts metodē **a**.

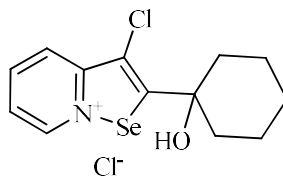
Metode c: Selēna oksihlorīda (0,66 g, 4,00 mmol) šķīdumam sausā dioksānā pievieno etinilpiridīnu **1d**, **g**, **q** (0,16 g, 1,00 mmol) sausā dioksānā. 24-72 Stundas maisa istabas temperatūrā. Savienojumu **1g**, **q** gadījumā pilnīgai izejvielas konversijai nepieciešamais SeOCl₂ daudzums attiecīgi ir 7,00 mmol un 10,00 mmol. Maisījumu apstrādā kā aprakstīts metodē **a**. Savienojumu **6** izdala kristāliskā veidā, dekantējot reakcijas šķīdumu. Selēna oksihlorīdu pagatavoja no selēna dioksīda un trimetilsililhlorīda pēc zināmas metodikas [136].

3-Hlor-2-(2-hidroksi-2-metiletil)[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (3)



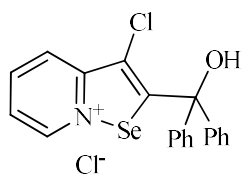
Iznākums: 93% (metode **a**), 67 % (metode **b**), k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.73 (s, 6H, 2CH₃), 7.80 (ddd, $J = 1.4, 6.4, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 8.27 (ddd, $J = 0.6, 1.4, 8.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.40 (s, 1H, OH), 8.43 (ddd, $J = 1.4, 7.6, J = 8.6$ Hz, 1H, 5-CH), 9.96-10.00 (m, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.9, 74.4, 105.9, 121.6, 123.7, 140.3, 143.0, 154.7, 173.0. ¹⁵N-KMR (DMSO-d₆, 60.81 MHz) δ (m.d.): 209.0. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1196.9. ŠH-MS m/z 276 [M]. Aprēķināts (C₁₀H₁₁Cl₂NOSe): C, 38,61; H, 3,56; N, 4,50. Noteikts: C, 38,21; H, 3,65; N, 4,27.

3-Hlor-2-(1-hidroksicikloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (4)



Iznākums: 65% (metode **a**), 65 % (metode **c**), 36 % (metode **b**), eļļa. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.21-1.31 (m, 1H, cikloheksāns), 1.65-1.71 (m, 5H, cikloheksāns), 1.96 (d, $J = 12.9, 2H, cikloheksāns$), 2.17-2.25 (m, 2H, cikloheksāns), 7.77 (ddd, $J = 1.4, 6.4, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 8.25 (ddd, $J = 0.9, 1.4, 8.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.41 (ddd, $J = 1.4, 7.6, 8.6$ Hz, 1H, 5-CH), 8.51 (pl s, 1H, OH), 10.05 (dt, $J = 0.9, 6.4$ Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 24.1, 32.9, 76.6, 92.9, 121.5, 124.8, 140.4, 142.8, 156.4, 175.9. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1209.0. ŠH-MS m/z 316 [M]. Aprēķināts (C₁₃H₁₅Cl₂NOSe): C, 44,47; H, 4,31; N, 3,99. Noteikts: C, 44,15; H, 4,43; N, 3,65.

3-Hlor-2-(hidroksidifenilmetil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (5)

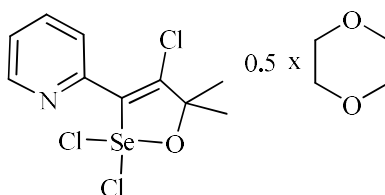


Iznākums: 60% (metode **c**), 55 % (metode **a**), 25 % (metode **b**), k.t >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 7.42-7.54 (m, 10H, 2C₆H₅), 7.83 (ddd, $J = 1.4, 6.4, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 8.22-8.24 (m, 1H, 4-CH), 8.42 (ddd, $J = 1.4, 7.6, 8.6$ Hz, 1H, 5-CH), 9.40 (pl s, 1H, OH), 10.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 82.2, 109.3, 122.1, 122.1, 124.0, 127.9, 128.3, 128.7, 139.9, 142.8, 154.9, 169.2. ¹⁵N-KMR (DMSO-d₆, 60.81 MHz) δ (m.d.): 210.4. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1218.1. IS (KBr): 650, 700, 768, 950, 1018, 1208, 1468, 1526, 1572, 1606, 2679, 2988 cm⁻¹. ŠH-MS m/z 400 [M]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš C₂₀H₁₅ClNOSe⁺ [M⁺]: 400.0002. Noteikts: 400.0009. Aprēķināts (C₂₀H₁₅Cl₂NOSe): C, 55,20; H, 3,47; N, 3,22. Noteikts: C, 54,27; H, 3,38; N, 3,23.

IM1 starpsavienojums: ¹H-KMR (dioksāns/D₂O, 400 MHz) δ (m.d.): 1.73 (s, 6H, 2CH₃), 8.19 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 1H, 5-CH), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3-CH), 8.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-CH), 9.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (dioksāns/D₂O, 100.6 MHz) δ (m.d.): 30.4 (CH₃C), 65.1 (C-CH₃), 73.5 (C-C-2), 107.8 (C-CCH₃), 126.8 (C-5), 130.7 (C-3), 134.8 (C-2), 143.1 (C-6), 147.1 (C-4). ⁷⁷Se-KMR (dioksāns/D₂O, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1488.0.

IM2 starpsavienojums: ¹H-KMR (dioksāns/D₂O, 400 MHz) δ (m.d.): 1.92 (s, 6H, 2CH₃), 8.32 (dd, $J = 5.9, 7.8$ Hz, 1H, 5-CH), 8.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3-CH), 8.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-CH), 9.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (dioksāns/D₂O, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.7 (CH₃C), 99.6 (C-CH₃), 128.7 (C-5), 130.3 (C-3), 136.9 (=C-Se), 142.4 (C-2), 143.9 (C-6), 146.7 (C-4), 151.7 (C-Cl). ⁷⁷Se-KMR (dioksāns/D₂O, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1064.0, 1488.0.

Bis(2-(2,2,4-trihlor-5,5-dimetil-2,5-dihidro-[1,2]-oksaselenol-3-il)-piridīna) 1,4-dioksalāts (6)



Iznākums: 24% (metode **c**), k.t. 148-150 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ(m.d.): 1.88 (s, 6H, 2CH₃), 7.45 (ddd, *J* = 1.2, 6.1, 7.6 Hz, 1H, 5-CH-Py), 7.96 (td, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H, 4-CH-Py), 8.13 (td, *J* = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H, 3-CH-Py), 8.65 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 1.6 Hz, 6.1 Hz, 1H, 6-CH-Py). ¹³C-KMR (1,4-dioksāns-d₈, 100.6 MHz) δ (m.d.): 27.6, 67.0, 107.9, 108.0, 122.7, 125.3, 138.3, 146.5, 149.2. ¹⁵N-KMR (CDCl₃/TMS, 60.81 MHz) δ (m.d.): 316.7. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1148.0. Aprēķināts (C₁₀H₁₀Cl₃NOSe x ½ dioksāns): C, 37,00; H, 3,62; N, 3,60. Noteikts: C, 37,11; H, 3,61; N, 3,52.

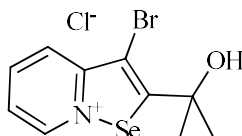
Savienojumu 7-24 iegūšanas vispārējās metodes.

Metode a: Tumsā selēnam (0,26 g, 3,40 mmol) pievieno bromu (0,54 g, 3,40 mmol) šķīdumu sausā CCl₄ (6 mL). Pēc 4 stundām maisījumu atdziest līdz 0 °C temperatūrai un piepilina etinilpiridīna **1d**, **1g**, **1q** (1,00 mmol) šķīdumu sausā dioksānā. Pēc etinilpiridīna pievienošanas turpina maisīt istabas temperatūrā līdz izejvielas pilnīgai konversijai produktā (kontrolē ar ŠH-MS). Maisījumam pievieno etanolu un filtrē. Filtrātu laiž caur jonapmaiņas sveķiem, kurus iepriekš apstrādā ar sālsskābi. Ietvaicē šķīdinātāju, sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds/metanols, 1/0 līdz 10/1).

Metode b: Selēna tetrabromīda (0,80 g, 2,00 mmol) šķīdumam sausā dioksānā (8 mL) pievieno etinilpiridīna **1d**, **1g**, **1q** (1,00 mmol) šķīdumu sausā dioksānā (16 mL) un 24-72 stundas maisa istabas temperatūrā. Reakcijas produktus izdala līdzīgi kā aprakstīts metodē **A**.

Metode c: Selēna dioksīda (0,44 g, 4,00 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (0,45 mL) piepilina etinilpiridīna **1a-r** (1,00 mmol) šķīdumu dioksānā (10 mL). Maisa 24-72 stundas istabas temperatūrā, reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH-MS metodi. Reakcijas produktus izdala līdzīgi kā aprakstīts metodē **A**.

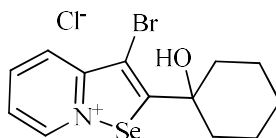
3-Brom-2-(2-hidroksi-2-metiletil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (**7**)



Iznākums: 58% (metode **c**), 56 % (metode **b**), 52 % (metode **a**) k.t. 200-202 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.73 (s, 6H, 2CH₃), 7.77 (ddd, *J* = 1.4, 6.4, 7.6 Hz, 1H, 6-CH), 8.24 (ddd, *J* = 0.8, 1.4, 8.6 Hz, 1H, 4-CH), 8.41 (ddd, *J* = 1.4, 7.6, 8.6 Hz, 1H, 5-CH), 10.10 (dt, *J* = 0.8, 6.4 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.7, 75.1, 93.3, 121.5,

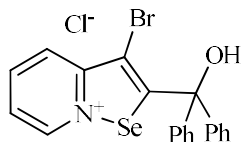
124.8, 140.4, 142.9, 156.0, 175.0. ŠH-MS m/z 321 [M]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $C_{10}H_{11}BrNOSe^+$ [M^+]: 319.9184. Noteikts: 319.9189. Aprēķināts ($C_{10}H_{11}BrClNOSe$): C, 33,78; H, 3,12; N, 3,94. Found: C, 33,47; H, 3,15; N, 3,71.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (8)



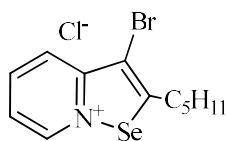
Iznākums: 90% (metode **a**), 68 % (metode **b**), 87 % (metode **c**), k.t. 164-166 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.23-1.32 (m, 1H, cikloheksāns), 1.65-1.72 (m, 5H, cikloheksāns), 1.92 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, cikloheksāns), 2.18-2.26 (m, 2H, cikloheksāns), 7.78 (ddd, $J = 1.2, 6.4, 7.4$ Hz, 1H, 6-CH), 8.24-8.27 (m, 1H, 4-CH), 8.33 (pl s, 1H, OH), 8.42 (ddd, $J = 1.2, 7.4, 8.4$ Hz, 1H, 5-CH), 9.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 7-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 24.1, 32.9, 76.8, 93.1, 121.8, 124.9, 140.5, 142.6, 156.4, 175.4. ^{15}N -KMR (DMSO- d_6 , 60.81 MHz) δ (m.d.): 212.7. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 1209.4. IS (KBr): 606, 781, 958, 1148, 1249, 1375, 1429, 1517, 1564, 1605, 2691, 3098 cm^{-1} . ŠH-MS m/z 361 [M]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $C_{13}H_{15}BrNOSe^+$ [M^+]: 359.9497. Noteikts: 359.9504. Aprēķināts ($C_{13}H_{15}BrClNOSe$): C, 39,47; H, 3,82; N, 3,54. Noteikts: C, 36,14; H, 3,39; N, 3,32.

3-Brom-2-(hidroksidifenilmetil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (9)



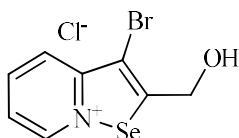
Iznākums: 64% (metode **c**), 40 % (metode **b**), 45 % (metode **a**), k.t. 178-181 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 7.42-7.49 (m, 6H, ArH), 7.52-7.55 (m, 4H, ArH), 7.78-7.82 (m, 1H, 6-CH), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 4-CH), 8.38-8.42 (m, 1H, 5-CH), 9.48 (pl s, 1H, OH), 9.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 7-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 82.8, 97.9, 122.0, 125.2, 128.2, 128.3, 128.6, 139.5, 140.4, 142.6, 156.3, 171.2. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 1220.0. ŠH-MS m/z 445 [M]. Aprēķināts ($C_{20}H_{16}ClBrNOSe$): C, 50,08; H, 3,15; N, 2,92. Noteikts: C, 49,76; H, 3,11; N, 2,76.

3-Brom-2-pentil-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (10)



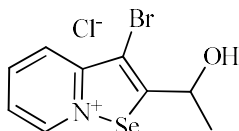
Iznākums: 26% (metode c), k.t. 175-177 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ(m.d.): 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.68-1.76 (m, 2H, CH₂), 3.47-3.51 (m, 2H, CH₂), 7.32-7.36 (m, 1H, 6-CH), 8.01-8.03 (m, 2H, 4-CH, 5-CH), 8.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ(m.d.): 13.8, 21.7, 29.0, 30.8, 35.7, 102.1, 121.7, 122.6, 139.9, 141.4, 149.8, 159.2. ŠH-MS *m/z* 333 [M]. Aprēķināts (C₁₂H₁₅BrClNSe): C, 39,21; H, 4,11; N, 3,81. Noteikts: C, 38,92; H, 4,09; N, 3,64.

3-Brom-2-(1-hidroksimetil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (11)



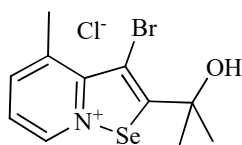
Iznākums: 40% (metode c), k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(m.d.): 5.10 (s, 2H, CH₂), 5.16 (pl s, 1H, OH), 7.71 (ddd, *J* = 1.0, 6.1, 7.2 Hz, 1H, 6-CH), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4-CH), 8.35 (ddd, *J* = 1.0, 7.2, 8.4 Hz, 1H, 5-CH), 9.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- d₆, 100.6 MHz) δ(m.d.): 61.6, 103.7, 122.5, 123.7, 140.1, 141.8, 150.1, 156.8. ŠH-MS *m/z* 293 [M]. Aprēķināts (C₈H₇BrClNOSe): C, 29,34; H, 2,15; N, 4,28. Noteikts: C, 29,01; H, 2,23; N, 4,03.

3-Brom-2-(2-hidroksietil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (12)



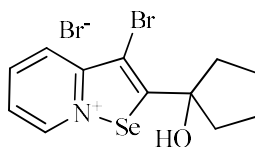
Iznākums: 51% (metode c), k.t. 125-127 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(m.d.): 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 5.68 (qt, *J* = 13.3 Hz, 1H, CH(OH)), 7.69 (ddd, *J* = 1.2, 6.1, 7.4 Hz, 1H, 6-CH), 8.20 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-CH), 8.33 (1H, ddd, *J* = 1.2, 7.4, 8.4 Hz, 5-CH), 9.59 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- d₆, 100.6 MHz) δ(m.d.): 22.0, 68.5, 99.1, 122.0, 123.6, 140.0, 141.6, 151.4, 165.0. ŠH-MS *m/z* 307 [M]. Aprēķināts (C₉H₉BrClNOSe): C, 31,65; H, 2,66; N, 4,10. Noteikts: C, 31,34; H, 2,76; N, 3,88.

3-Brom-2-(2-hidroksi-2-metiletil)-4-metil-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (13)



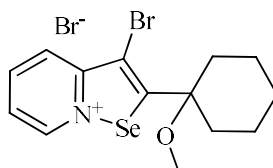
Iznākums: 34% (metode **c**). k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.75 (s, 6H, 2CH₃), 2.99 (s, 3H, CH₃), 7.62-7.68 (m, 1H, 6-CH), 8.17-8.20 (m, 1H, 5-CH), 9.67-9.76 (m, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- *d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.2, 26.1, 75.7, 92.9, 109.9, 112.7, 118.7, 136.6, 141.0, 151.6. ŠH-MS *m/z* 334 [M]. Aprēķināts (C₁₁H₁₃BrClNOSe): C, 35,75; H, 3,55; N, 3,79. Noteikts: C, 35,57; H, 3,48; N, 3,71.

3-Brom-2-(1-hidroksiciklopentil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija bromīds (14)



Iznākums: 82% (metode **c**), k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.91-1.93 (m, 4H, ciklopentāns), 2.09-2.14 (m, 2H, ciklopentāns), 2.38-2.46 (m, 2H, ciklopentāns), 7.75-7.79 (m, 1H, 6-CH), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-CH), 8.39-8.43 (m, 1H, 5-CH), 9.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- *d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 24.0, 38.5, 84.4, 93.3, 121.5, 124.8, 140.4, 142.7, 156.3, 173.5. ŠH-MS *m/z* 347 [M]. Aprēķināts (C₁₂H₁₃Br₂NOSe): C, 33,83; H, 3,08; N, 3,29. Noteikts: C, 33,44; H, 3,05; N, 3,03.

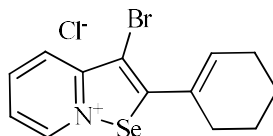
3-Brom-2-(1-metoksicikloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija bromīds (15)



Iznākums: 35% (metode **c**), k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.31-1.38 (m, 1H, cikloheksāns), 1.54-1.64 (m, 2H, cikloheksāns), 1.72-1.80 (m, 3H, cikloheksāns), 2.14 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, cikloheksāns), 2.22-2.30 (m, 2H, cikloheksāns), 3.61 (s, 3H, CH₃), 7.54-7.57 (m, 1H, 6-CH), 8.17 (ddd, *J* = 0.8, 1.4, 8.6 Hz, 1H, 4-CH), 8.26 (ddd, *J* = 1.4, 7.2, 8.6 Hz, 1H, 5-CH), 11.22-11.26 (m, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.3, 24.4, 33.4,

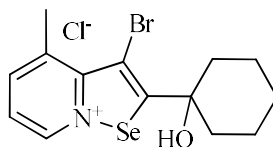
54.1, 82.4, 94.5, 121.0, 124.7, 139.7, 144.9, 156.5, 173.5. ŠH-MS m/z 375 [M]. Aprēķināts ($C_{14}H_{17}Br_2NOSe$): C, 37,03; H, 3,77; N, 3,08. Noteikts: C, 37,87; H, 3,78; N, 3,20.

3-Brom-2-cikloheksēn-1-il-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (16)



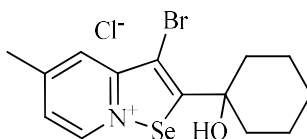
Iznākums: 60% (metode **c**). k.t. 105-107 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.73-1.78 (m, 4H, cikloheksēns), 2.42-2.47 (m, 2H, cikloheksēns), 2.76-2.82 (m, 2H, cikloheksēns), 7.32 (ddd, $J = 1.0, 4.6, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 7.87 (ddd, $J = 1.8, 7.6, 9.1$ Hz, 1H, 4-CH), 8.31 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 8.53 (ddd, $J = 1.0, 2.7, 4.6$ Hz, 1H, 7-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.8, 22.8, 27.1, 27.4, 109.3, 119.4, 122.6, 136.8, 137.3, 139.8, 143.6, 149.6, 151.9. ŠH-MS m/z 342 [M]. Aprēķināts ($C_{13}H_{13}BrClNSe$): C, 41,35; H, 3,47; N, 3,71. Noteikts: C, 42,87; H, 3,38; N, 3,61.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-4-metil-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (17)



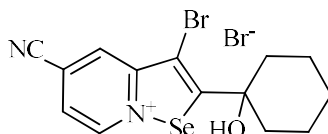
Iznākums: 51% (metode **c**). k.t. >200 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.18-1.31 (m, 1H, cikloheksāns), 1.64-1.72 (m, 5H, cikloheksāns), 1.88 (d, $J = 13.3$, 2H, cikloheksāns), 2.30-2.38 (m, 2H, cikloheksāns), 2.98 (s, 3H, CH₃), 7.60 (ddd, $J = 1.0, 6.2, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 8.14 (dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 9.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, 7-CH). ^{13}C -KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.4, 21.4, 24.0, 32.1, 77.9, 90.7, 120.6, 136.4, 140.6, 142.1, 153.5, 175.9. ŠH-MS m/z 375 [M]. Aprēķināts ($C_{14}H_{17}BrClNOSe$): C, 41,05; H, 4,18; N, 3,42. Noteikts: C, 40,37; H, 4,07; N, 3,16.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-5-metil-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (18)



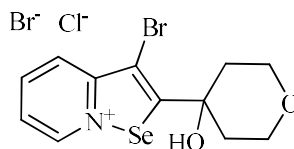
Iznākums: 42% (metode c). k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.21-1.30 (m, 1H, cikloheksāns), 1.63-1.73 (m, 5H, cikloheksāns), 1.93 (d, *J* = 13.1, 2H, cikloheksāns), 2.17-2.27 (m, 2H, cikloheksāns), 2.62 (s, 3H, CH₃), 7.64 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 1H, 6-CH), 8.11-8.13 (m, 1H, 5-CH), 8.52 (pl s, 1H, OH), 9.59-9.65 (m, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 21.9, 24.1, 32.9, 76.6, 92.5, 124.4, 141.7, 153.4, 156.0, 175.3. ŠH-MS *m/z* 375 [M]. Aprēķināts (C₁₄H₁₇BrClNOSe): C, 41,05; H, 4,18; N, 3,42. Noteikts: C, 40,56; H, 4,04; N, 3,26.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-5-ciano-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija bromīds (19)



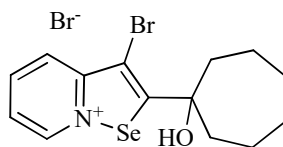
Iznākums: 74% (metode c). k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.22-1.33 (m, 1H, cikloheksāns), 1.57-1.73 (m, 5H, cikloheksāns), 1.93 (d, *J* = 13.1, 2H, cikloheksāns), 2.18-2.27 (m, 2H, cikloheksāns), 8.13 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 1H, 6-CH), 8.83 (dd, *J* = 1.0, 1.8 Hz, 1H, 4-CH), 10.20 (dd, *J* = 1.0, 6.6 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 24.0, 32.9, 77.1, 94.1, 115.4, 121.60, 121.63, 129.0, 143.4, 156.9, 179.3. ŠH-MS *m/z* 385 [M]. Aprēķināts (C₁₄H₁₄Br₂N₂OSe): C, 39,98; H, 3,36; N, 6,66. Noteikts: C, 39,57; H, 3,23; N, 6,35.

3-Brom-2-(4-hidroksitetrahidropiranil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīda bromīds (20)



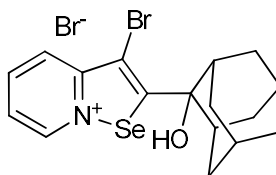
Iznākums: 64% (metode c), k.t. 182-184 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.85 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, tetrahidropirāns), 2.52-2.56 (m, 2H, tetrahidropirāns), 3.66-3.72 (m, 2H, tetrahidropirāns), 3.86-3.91 (m, 2H, tetrahidropirāns), 7.80 (ddd, *J* = 1.2, 6.3, 7.4 Hz, 1H, 6-CH), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-CH), 8.43 (ddd, *J* = 1.2, 7.4, 8.6 Hz, 1H, 5-CH), 8.96 (pl s, 1H, OH), 9.79-9.82 (m, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 33.2, 61.9, 74.2, 93.8, 121.8, 125.1, 140.6, 142.7, 156.5, 173.5. ŠH-MS *m/z* 363 [M]. Aprēķināts (C₁₂H₁₄Cl_{0,5}Br_{1,5}NO₂Se): C, 34,25; H, 3,35; N, 3,33. Noteikts: C, 34,19; H, 3,09; N, 3,29.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheptil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija bromīds (21)



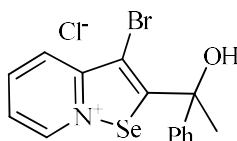
Iznākums: 88 % (metode **c**), k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.59-1.80 (m, 8H, cikloheptāns), 2.04-2.09 (m, 2H, cikloheptāns), 2.31-2.38 (m, 2H, cikloheptāns), 7.78 (ddd, $J = 1.2, 6.4, 7.4$ Hz, 1H, 6-CH), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.42 (ddd, $J = 1.2, 7.4, 8.6$ Hz, 1H, 5-CH), 8.49 (pl s, 1H, OH), 9.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- *d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.7, 26.6, 37.3, 79.8, 93.0, 121.7, 124.9, 140.5, 142.5, 156.4, 176.9. ŠH-MS m/z 375 [M]. Aprēķināts (C₁₄H₁₇Br₂NOSe): C, 37,03; H, 3,77; N, 3,08. Noteikts: C, 36,87; H, 3,75; N, 3,11.

3-Brom-2-(2-hidroksiadamantil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija bromīds (22)



Iznākums: 59% (metode **c**), k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.61-1.65 (m, 2H, adamantans), 1.71-1.74 (m, 2H, adamantans), 1.84-1.91 (m, 4H, adamantans), 2.03-2.07 (m, 4H, adamantans), 2.32-2.35 (m, 2H, adamantans), 2.56 (pl s, 1H, OH), 7.84-7.87 (m, 1H, 6-CH), 8.44-8.49 (m, 2H, 4,5-CH), 9.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.2, 26.4, 32.5, 34.4, 36.7, 48.5, 79.0, 98.0, 122.7, 126.0, 140.9, 142.8, 155.1, 169.7. ŠH-MS m/z 413 [M]. Aprēķināts (C₁₇H₁₉Br₂NOSe): C, 41,49; H, 3,89; N, 2,85. Noteikts: C, 41,02; H, 3,81; N, 2,56.

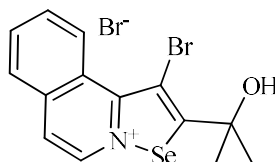
3-Brom-2-(2-hidroksi-2-feniletil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija hlorīds (23)



Iznākums: 50% (metode **c**), k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 2.15 (s, 3H, CH₃), 7.37-7.46 (m, 3H, ArH), 7.62-7.65 (m, 2H, ArH), 7.80 (ddd, $J = 1.4, 6.4, 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4-CH), 8.40 (ddd, $J = 1.4, 7.6, 8.6$ Hz, 1H, 5-CH), 9.81 (d, $J = 6.4$

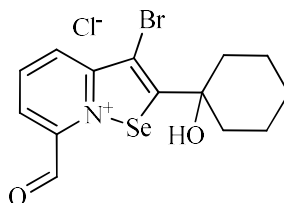
Hz, 1H, 7-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 24.3, 77.6, 95.3, 121.9, 124.9, 126.7, 128.3, 128.4, 140.5, 142.7, 156.0, 173.2. IS (KBr): 614, 697, 771, 911, 1111, 1231, 1454, 1524, 1569, 1605, 2705, 3108 cm^{-1} . ŠH-MS m/z 383 [M]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNOSe}^+$ [M^+]: 381.9340. Noteikts: 381.9343. Aprēķināts ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClNOSe}$): C, 43,14; H, 3,14; N, 3,35. Noteikts: C, 42,87; H, 3,16; N, 3,06.

3-Brom-2-(2-hidroksi-2-metiletil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]izohinolīnija bromīds (24)



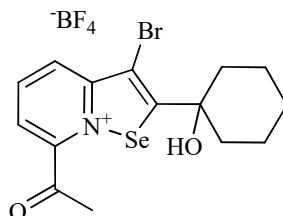
Iznākums: 59% (metode c). k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.82 (s, 6H, 2 CH_3), 7.99 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 8.8$ Hz, 1H, ArH), 8.08-8.13 (m, 2H, ArH), 8.25-8.26 (m, 1H, ArH), 9.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 9.85-9.87 (m, 1H, ArH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.2, 75.9, 94.9, 120.0, 124.1, 127.0, 128.5, 129.2, 133.1, 133.5, 134.7, 153.2, 181.5. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 1150.0. ŠH-MS m/z 370 [M-1]. Aprēķināts ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NOSe}$): C, 37,36; H, 2,91; N, 3,11. Noteikts: C, 37,07; H, 2,66; N, 3,02.

3-Brom-7-formil-2-(1-hidroksicikloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīn-8-ija hlorīds (25)



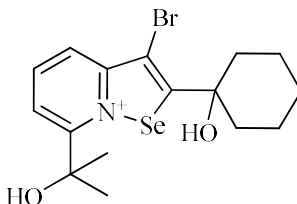
Iznākums: 78% (metode c). k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.28-1.35 (m, 1H, cikloheksāns), 1.68-1.94 (m, 5H, cikloheksāns), 1.98 (d, $J = 13.1$, 2H, cikloheksāns), 2.26-2.34 (m, 2H, cikloheksāns), 8.71 (dd, $J = 1.1, 8.9$ Hz, 1H, 4-CH), 8.77 (dd, $J = 1.1, 8.9$ Hz, 1H, 6-CH), 8.78 (dd, $J = 7.6, 8.9$ Hz, 1H, 5-CH), 10.49 (s, 1H, CHO). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.8, 24.6, 33.5, 77.7, 95.3, 130.1, 130.4, 141.0, 141.9, 157.7, 178.8, 188.3. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 1226.3. ŠH-MS m/z 387 [M-1]. HRMS (ESI) aprēķināts ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2\text{Se}^+$) [M^+]: 387.9446, noteikts: 387.9454. Aprēķināts ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2\text{Se}$): C, 39,70; H, 3,57; N, 3,31. Noteikts: C, 39,59; H, 3,55; N, 3,22.

7-Acetil-3-brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-[1,2]selēnazol[2,3-a]piridīn-8-ija tetrafluorborāts (26)



Hlorīds tika pārvērsts tetrafluorborātā izmantojot sudraba tetrafluorborātu. Iznākums: 84% (metode c). k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.20-1.31 (m, 1H, cikloheksāns), 1.68-1.93 (m, 5H, cikloheksāns), 1.95 (d, *J* = 13.1, 2H, cikloheksāns), 2.26-2.31 (m, 2H, cikloheksāns), 2.98 (s, 3H, CH₃CO), 8.68 (dd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 1H, 4-CH), 8.72 (dd, *J* = 7.1, 8.5 Hz, 1H, 5-CH), 8.90 (dd, *J* = 1.3, 8.5 Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.7, 25.9, 26.6, 33.6, 77.7, 95.3, 126.8, 129.6, 141.1, 141.9, 157.2, 178.2, 194.7. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1237.8. ŠH-MS *m/z* 401.9 [M]. HRMS (ESI) aprēķināts (C₁₅H₁₇BrNO₂Se⁺) [M⁺] 401.9602, noteikts: 401.9612. Aprēķināts (C₁₅H₁₇BBrF₄NO₂Se x MeCN): C, 38,52; H, 3,80; N, 5,29. Noteikts: C, 38,41; H, 3,77; N, 5,23.

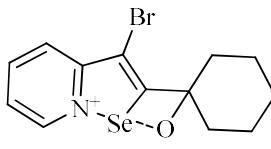
3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-7-(2-hidroksipropān-2-il)-[1,2]selēnazol[2,3-a]piridīn-8-ija hlorīds (27)



Iznākums: 81% (metode c). k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.26-1.33 (m, 1H, cikloheksāns), 1.64-1.88 (m, 5H, cikloheksāns), 1.66 (s, 6H, 2CH₃), 1.91 (d, *J* = 13.1, 2H, cikloheksāns), 2.24-2.35 (m, 2H, cikloheksāns), 7.77 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H, 6-CH), 8.23 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H, 4-CH), 8.41 (dd, *J* = 7.6, 8.5 Hz, 1H, 5-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.7, 24.6, 28.0, 33.5, 73.1, 77.5, 94.4, 118.7, 124.5, 141.7, 157.1, 159.5, 175.6. ŠH-MS *m/z* 418 [M]. HRMS (ESI) aprēķināts (C₁₆H₂₁BrNO₂Se⁺) [M⁺] 417.9915, noteikts: 401.9922. Aprēķināts (C₁₆H₂₁BCINO₂Se): C, 42,36; H, 4,67; N, 3,09. Noteikts: C, 42,33; H, 4,69; N, 3,04.

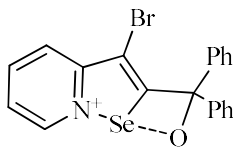
Savienojumu 8a, 9a iegūšanas vispārēja metodika. Savienojuma **8** vai **9** emulsiju ūdens-EtOAc (2 mL-8 mL) maisījumā ledus vannā atdzesē līdz 0-5 °C temperatūrai. Piepilina 0,5 N NaOH ūdens šķīdumu līdz viedes pH 8. Atdala ūdens slāni; organisko slāni žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un ietvaicē šķīdinātāju, iegūstot tīrus **8a** un **9a** iekšējos sāļus. Pievienojot savienojumu **8a** vai **9a** šķīdumam etilacetātā ar HCl piesātinātu metanola šķīdumu, attiecīgi iegūst sāļus **8** un **9**.

3-Brom-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija-2-cikloheksanolāts (**8a**)



Iznākums: 95%, k.t. 188-190 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.22-1.30 (m, 1H, cikloheksāns), 1.64-1.78 (m, 5H, cikloheksāns), 2.02-2.06 (m, 4H, cikloheksāns), 7.08 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, 6-CH), 7.79 (ddd, *J* = 0.8, 1.4, 8.2 Hz, 1H, 4-CH), 7.83 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.2 Hz, 1H, 5-CH), 8.61 (dt, *J* = 1.4, 5.6 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.5, 25.2, 34.7, 83.4, 84.7, 118.0, 122.7, 136.4, 141.6, 155.9, 178.6. ¹⁵N-KMR (CDCl₃/TMS, 60.81 MHz) δ (ppm): 263.7. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1118.1. IS (plēve): 618, 762, 944, 1140, 1270, 1451, 1540, 1595, 2927, 3316. ŠH-MS *m/z* 360 [M]. Aprēķināts (C₁₃H₁₅BrNOSe): C, 43.36; H, 4.20; N, 3.89. Noteikts: C, 43.86; H, 4.28; N, 3.76.

3-Brom-[1,2]selēnazol[2,3-*a*]piridīnija-2-difenilmetanolāts (**9a**)



Iznākums: 80%, k.t. 176-178 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 7.28-7.37 (m, 6H, ArH), 7.39-7.42 (m, 1H, 6-CH), 7.51-7.54 (m, 4H, ArH), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-CH), 8.10-8.12 (m, 1H, 5-CH), 9.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 7-CH). ¹³C-KMR (DMSO- *d*₆, 100.6 MHz) δ (ppm): 87.9, 88.2, 119.9, 122.7, 127.1, 127.2, 127.8, 138.0, 142.2, 143.4, 155.0, 175.8. ¹⁵N-KMR (CDCl₃/TMS, 60.81 MHz) δ (m.d.): 261.0. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1106.0. IS (plēve): 647, 699, 732, 908, 982, 1274, 1456, 1539, 1597, 2210, 3057. ŠH-MS *m/z*

444 [M]. Aprēķināts (C₂₀H₁₅BrNOSe): C, 54,08; H, 3,40; N, 3,15. Noteikts: C, 53,88; H, 3,11; N, 2,97.

3.1.3. Selēnazol[3,2-*b*]tiazolija un selēnazol[3,2-*b*]imidazolija sāļu sintēze

Izejvielu sintēze

Savienojumu 28-30 iegūšanas vispārēja metodika. Pallādijs(II) hlorīdu (0,036 g, 0,20 mmol), trifenilfosfīnu (0,106 g, 0,40 mmol) un vara(I) jodīdu (0,038 g, 0,20 mmol) 40 °C temperatūrā argona atmosfērā suspendē sausā DMF (2 mL). Pēc 10 minūtēm pievieno 2-bromtiazola (0,5 g, 3,04 mmol) šķīdumu DMF (4 mL) un Et₃N (2 mL). Pievieno terminālo acetilēna (6,00 mmol) šķīdumu DMF (5 mL) un 12 stundas maisa 80 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka ūdens šķīdumu un maisa 15 min. Atdala organisko slāni un ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma (3×150 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un ietvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds/etilacetāts).

2-Metil-4-(1,3-tiazol-2-il)-3-butīn-2-ols (28) [139]

Iznākums: 60%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.64 (s, 6H, 2CH₃), 2.24 (pl s, 1H, OH), 7.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5-CH), 7.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 4-CH).

1-(1,3-tiazol-2-iletinil)cikloheksānols (29)

Iznākums: 55%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.12-1.25 (m, 1H, cycloheksāns), 1.39-1.68 (m, 7H, cycloheksāns), 1.83-1.87 (m, 1H, cycloheksāns), 1.96-2.02 (m, 2H, cycloheksāns), 7.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5-CH), 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.3, 24.9, 39.3, 68.4, 76.7, 98.7, 120.5, 142.9, 148.7.

1,1-Difenil-3-tiazol-2-il-prop-2-īn-1-ols (30)

Iznākums: ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 3.53 (pl s, 1H, OH), 7.27-7.37 (m, 7H, Ar), 7.64-7.67 (m, 4H, Ar), 7.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 74.8, 79.8, 96.4, 121.0, 126.1, 127.9, 128.4, 143.5, 143.9, 148.0.

Savienojumu 31, 32 iegūšanas vispārēja metodika. 2-Bromtiazolu (0,50 g, 3,04 mmol), tetrakis(trifenilfosfīn)pallādiju(0) (0,346 g, 0,30 mmol) un vara(I) jodīdu (0,011 g, 0,60 mmol) argona atmosfērā suspendē sausā DMF (5 mL). Pievieno diizopropilamīnu (2 mL) un acetilēna

(4,56 mmol) šķīdumu DMF (2 mL). 12 Stundas maisa istabas temperatūrā; izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka ūdens šķīdumu un maisa 15 min. Atdala organisko slāni un ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). virs bezūdens nātrija sulfāta un ietvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: metilēnchlorīds/etilacetāts/metanols).

2-Metil-4-(1,3-thiazol-2-il)butīnil-2-amīns (31)

Iznākums: 68%, putas. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.49 (s, 6H, 2CH₃), 1.82 (pl s, 1H, NH₂), 7.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 5-CH), 7.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 4-CH), ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.0, 45.7, 73.5, 101.7, 120.2, 143.2, 148.9.

4-(3-Tiazol-2-il-prop-2-īnil)-morfolīns (32)

Iznākums: 41%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.63 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, morfolīns), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.74 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, morfolīns), 7.31 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 5-CH), 7.78 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 4-CH), ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 47.8, 52.3, 66.8, 78.7, 89.6, 120.5, 143.3, 148.3.

Savienojumu 33-34 iegūšanas vispārēja metodika. Pallādija(II) hlorīdu (0,02 g, 0,12 mmol), pallādija(II) acetātu (0,03 g, 0,12 mmol), trifenilfosfīnu (0,126 g, 0,48 mmol) un vara(I) jodīdu (0,07 g, 0,36 mmol) argona atmosfērā 40 °C temperatūrā suspendē sausā NMP (2 mL) un DIPEA (2 mL). Pēc 10 minūtēm pievieno 2-jod-1-metilimidazola (0,5 g, 2,40 mmol) šķīdumu NMP (4 mL) un terminālo acetilēna (4,80 mmol) šķīdumu NMP (4 mL). Maisa 12 stundas, sildot 50 °C temperatūrā. Ampulu ar reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un saturu izlēj 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka ūdens šķīduma un maisa 15 min. Atdala organisko slāni un ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma (3×150 mL), žāvēja virs bezūdens nātrija sulfāta un ietvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: metilēnchlorīds/etilacetāts).

2-Metil-4-(1-metilimidazol-2-il)but-3-īn-2-ols (33)

Iznākums: 34%, putas. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.64 (s, 6H, 2CH₃), 3.67 (s, 3H, CH₃), 6.83-6.85 (m, 1H, 5-CH), 6.97-6.99 (m, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.2, 33.4, 64.8, 70.9, 98.9, 121.0, 128.8, 132.0.

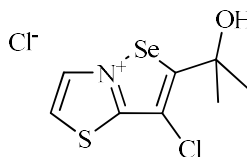
1-(1-Metilimidazol-2-iletinil)cikloheksanols (34)

Iznākums: 35%, k.t. 124-125 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.13-1.21 (m, 1H, cikloheksāns), 1.45-1.55 (m, 3H, cikloheksāns), 1.59-1.67 (m, 4H, cikloheksāns), 2.00-2.04 (m, 2H, cikloheksāns), 3.56 (s, 3H, CH₃), 6.43 (pl s, 1H, OH), 6.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-CH), 6.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.0, 25.0, 33.2, 39.4, 67.9, 72.3, 98.5, 120.8, 128.1, 131.9.

Etinil-tiazolu un -imidazolu reakcijas ar selēna (II, IV) halogenīdiem

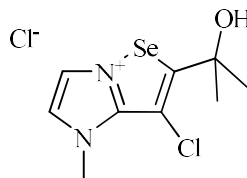
Savienojumu 35-38 iegūšanas vispārēja metodika. Selēna (0.38 g, 4.80 mmol) suspensijai sausā hloroformā tumsā pievieno SO₂Cl₂ (0.64 g, 4.80 mmol) un maisa 5 stundas. Maisījumam pievieno etiniltiazolu **28-32** vai etinilimidazolu **33-34** (1,20 mmol) šķīdumu sausā dioksānā. Turpina maisīšanu, reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH-MS metodi. Reakcijai beidzoties, maisījumam pievieno etanolu un filtrē. Filtrātu laiž caur jonapmaiņas sveķiem, kurus iepriekš apstrādā ar sālsskābi. Ietvaicē šķīdinātāju, sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds/metanols, 10:1).

3-Hlor-2-(2-hidroksi-2-metiletil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]tiazolinija hlorīds (35)



Iznākums: 68%, eļļa. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.69 (s, 6H, 2CH₃), 8.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, 5-CH), 8.24 (pl s, 1H, OH), 8.80 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.8, 74.6, 90.4, 121.6, 135.6, 168.4, 180.4. ŠH-MS *m/z* 282 [M]. Aprēķināts C₈H₁₀Cl₂NOSSe*MeOH: C, 30.87; H, 4.03; N, 4.00. Noteikts: C, 30.56; H, 4.13; N, 3.91.

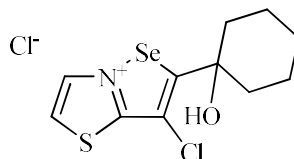
3-Hlor-*N*-metil-2-(2-hidroksi-2-metiletil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]imidazolinija hlorīds (36)



Iznākums: 80%, k.t. 140-142 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.63 (s, 6H, 2CH₃), 4.03 (s, 3H, CH₃), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 6-CH), 7.84 (pl s, 1H, OH), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 5-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.8, 35.1, 73.6, 97.2, 122.1, 126.4, 145.7.

171.4. ŠH-MS m/z 279 [M]. Aprēķināts $C_9H_{13}Cl_2N_2OSe \cdot 0.8EtOH$: C, 36,18; H, 5,10; N, 7,96. Noteikts: C, 35,98; H, 5,12; N, 7,89.

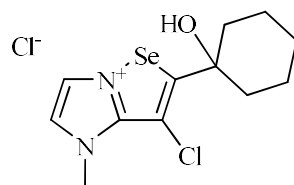
3-Hlor-2-(1-hidroksicikloheksil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]tiazolinija hlorīds (37)



Iznākums: 60%, k.t. 166-168 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.18-1.34 (m, 1H, cikloheksāns), 1.58-1.71 (m, 5H, cikloheksāns), 1.93 (d, $J = 13.1$ Hz, cikloheksāns), 2.03-2.10 (m, 2H, cikloheksāns), 8.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 5-CH), 8.34 (pl s, 1H, OH), 8.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 6-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 24.0, 33.3, 75.9, 104.5, 122.1, 135.4, 166.4, 179.4. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76,36 MHz) δ (m.d.): 1191.1. ŠH-MS m/z 322 [M]. Aprēķināts $C_{11}H_{14}Cl_2NOSe \cdot MeOH$: C, 36,94; H, 4,65; N, 3,59. Noteikts: C, 36,80; H, 4,68; N, 3,52.

3-Hlor-*N*-metil-2-(1-hidroksicikloheksil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]imidazolinija

hlorīds (38)

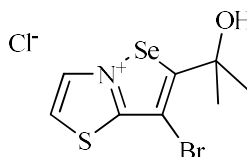


Iznākums: 84%, k.t. > 200 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.22-1.32 (m, 1H, cikloheksāns), 1.57-1.70 (m, 5H, cikloheksāns), 1.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, cikloheksāns), 2.06-2.14 (m, 2H, cikloheksāns), 4.06 (s, 3H, CH_3), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6-CH), 7.96 (pl s, 1H, OH), 8.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 5-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.4, 24.1, 33.1, 35.2, 75.4, 96.9, 122.1, 126.4, 145.9, 172.3. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76,36 MHz) δ (m.d.): 1051.6. ŠH-MS m/z 319 [M]. Aprēķināts $C_{12}H_{17}Cl_2N_2OSe$: C, 37,22; H, 4,43; N, 7,23. Noteikts: C, 36,89; H, 4,07; N, 7,03.

Savienojumu 39-44 iegūšanas vispārēja metodika. Selēna dioksīda (0.15 g, 1.35 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (1,30 mL) piepilina etiniltiazolu **28-32** vai etinilimidazolu **33-34** (0,90 mmol) un cikloheksēna (0.11 g, 1.35 mmol) šķīdumu dioksānā (8 mL). 24-72 Stundas

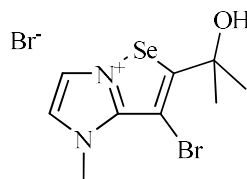
maisa istabas temperatūrā, reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH-MS metodi. Reakcijai beidzoties, maisījumam pievieno etanolu un filtrē. Filtrātu laiž caur jonapmaiņas sveķiem, kurus iepriekš apstrādā ar sālsskābi. Ietvaicē šķīdinātāju, sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas ar apgriezto fāzi (eluents: paskābināts ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils). Reakcijas produktam **44** pēc attīrīšanas pievieno EtOAc (150 mL) un nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 8, un maisa 15 minūtes. Atdala organisko slāni, žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un vakuumā ietvaicē šķīdinātāju.

3-Brom-2-(2-hidroksi-2-metiletil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]tiazoliniņa hlorīds (39)



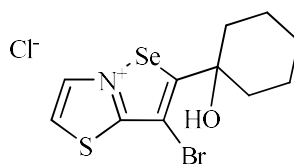
Iznākums: 52%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.69 (s, 6H, 2CH₃), 8.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 5-CH), 8.35 (pl s, 1H, OH), 9.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.8, 74.2, 104.9, 122.4, 135.3, 166.2, 178.4. ŠH-MS *m/z* 327 [M+1]. HRMS (ESI) *m/z* aprēķināts priekš C₈H₉BrNOSe⁺ [M⁺]: 325.8748. Noteikts: 325.8759. Aprēķināts C₈H₉BrClNOSSe: C, 26,50; H, 2,78; N, 3,86. Noteikts: C, 26,06; H, 2,70; N, 3,78.

3-Brom-*N*-metil-2-(2-hidroksi-2-metiletil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]imidazoliniņa bromīds (40)



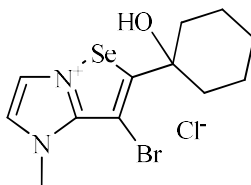
Iznākums: 99%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.67 (s, 6H, 2CH₃), 4.11 (s, 3H, CH₃), 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 6-CH), 8.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 5-CH). ¹³C-KMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.7, 35.6, 74.3, 82.1, 121.7, 126.4, 146.8, 173.2. ŠH-MS *m/z* 324 [M]. Aprēķināts C₉H₁₃Br₂N₂OSe: C, 26,82; H, 3,00; N, 6,95. Noteikts: C, 26,19; H, 3,12; N, 6,67.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]tiazoliniņa hlorīds (41)



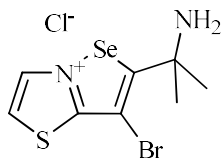
Iznākums: 51%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.20-1.30 (m, 1H, cikloheksāns), 1.65-1.71 (m, 5H, cikloheksāns), 1.93 (d, *J* = 12.9 Hz, cikloheksāns), 2.07-2.14 (m, 2H, cikloheksāns), 8.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 5-CH), 8.48 (pl s, 1H, OH), 9.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 24.1, 33.2, 76.3, 90.0, 121.6, 135.7, 168.7, 181.3. ŠH-MS *m/z* 367 [M+1]. HRMS (ESI) *m/z* aprēķināts priekš C₁₁H₁₃BrNOSe⁺ [M⁺]: 365.9061. Noteikts: 365.9066. Aprēķināts C₁₁H₁₃BrClNOSSe: C, 32,90; H, 3,26; N, 3,49; S, 7,99. Noteikts: C, 32,69; H, 3,36; N, 3,39; S, 7,75.

3-Brom-*N*-metil-2-(1-hidroksicikloheksil)[1,2]selēnazol[2,3-*b*]imidazolinija hlorīds (42)



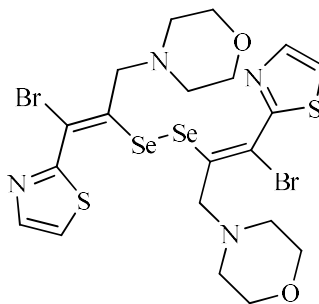
Iznākums: 99%, k.t. 138-140 °C sadal. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.18-1.31 (m, 1H, cikloheksāns), 1.60-1.77 (m, 5H, cikloheksāns), 1.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, cikloheksāns), 2.15-2.32 (m, 2H, cikloheksāns), 3.55 (s, 1H, OH), 4.06 (s, 3H, CH₃), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 6-CH), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.5, 24.1, 32.9, 35.8, 76.1, 81.8, 109.5, 121.7, 126.4, 174.2. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 1063.1. LC-MS *m/z* 364 [M]. Aprēķināts C₁₂H₁₇BrClN₂OSe*0.3H₂O: C, 35,59; H, 4,38; N, 6,92. Noteikts: C, 35,59; H,4,02; N, 6,69.

1-(3-Bromselēnazol[2,3-*b*]tiazol-2-il)-1-metiletilamīna hlorīds (43)



Iznākums: 19 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.48 (s, 6H, 2CH₃), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, 5-CH), 7.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 24.4, 76.4, 119.3, 120.0, 129.8, 142.4, 159.0. ŠH-MS *m/z* 326 [M].

1,2-Bis((E)-1-brom-3-morfolīn-1-(tiazol-2-il)prop-1-ēn-2-il)diselans (44)



Iznākums: 36%, eļļa. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 2.44 (t, $J = 4.5$ Hz, 8H, 2 x 2NCH_2), 3.24 (s, 4H, 2CH_2), 3.63 (t, $J = 4.5$ Hz, 8H, 2 x $2\text{CH}_2\text{O}$), 7.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 5-CH), 7.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 4-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 52.1, 65.8, 66.7, 120.9, 126.1, 130.4, 142.4, 164.8. ^{77}Se -KMR (DMSO-d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 567.66.

3.1.4. Selēnazolija sāļu izmantošana oksidēšanas reakciju katalīzē

Cisteīna un metionīna katalītiska oksidēšana. Savienojuma **8** (5 mol%) un cisteīna vai metionīna šķīdumam metanolā pievieno 0,2 mL 30% peroksīda šķīduma. Pēc 10 (cisteīns) vai 30 (metionīns) minūšu maisīšanas ietvaicē šķīdinātāju un sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: paskābināta ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils). Pēc šķīdinātāju ietvaicēšanas iegūst cistīnu (96%) un metionīna S-oksīdu (99%).

Aril- un hetarilaldehīdu katalītiska oksidēšana. Aril (hetaril) aldehīda un **8** (5 mol%) šķīdumam *t*-butanolā pievieno 0,1 mL 25% H_2O_2 šķīdumu. Pēc 2 vai 24 stundu (reakcijas gaitu kontrolē ar planslāņa hromatogrāfijas metodi) maisīšanas istabas vai 35 °C temperatūrā pievieno askorbīnskābi (0,1 g) un ietvaicē šķīdinātāju. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: paskābināts ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils).

2-Aminofenola oksidēšana. 2-aminofenola (0,109 g, 1 mmol) un **8** (0,008 g, 2 mol%) šķīdumam acetonitrilā (5 mL) pievieno 0,1 mL 25% ūdeņraža peroksīda šķīdumu, 4 stundas maisa istabas temperatūrā. Pievieno 0,1 g askorbīnskābes un ietvaicē šķīdinātāju. Sauso atlikumu sadala hromatogrāfiski (eluents: paskābināta ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils), iegūstot Kvestiomicīnu A ar 98% iznākumu. ^1H -KMR (300 MHz, DMSO-d_6): 6.32 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.83 (s, 2H, br s), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H). ESI MS (m/z): 213 [M+1]. Veicot reakciju bez katalizatora **8** klātbūtnes produkta veidošanas netika novērota.

Troloksa-C oksidēšana. Troloksa-C (0,25 g, 1 mmol), un **8** (0,02 g, 5 mol%) šķīdumam metanolā (40 mL) pievieno 0,4 mL 25% ūdeņraža peroksīda šķīdumu, 1 stundu maisa istabas temperatūrā. Tālāk pievieno 0,2 g askorbīnskābes un ietvaicē šķīdinātāju. Sauso atlikumu sadala uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils), ar 91% iznākumu iegūstot 2-hidroksi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioksocikloheksa-1,4-diēn-1-il)butanoil skābi (**59**). ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.28 (s, 3H), 1.52 (ddd, *J* = 4.3, 12.2, 25.7 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 5.2, 18.2, 25.7 Hz), 1.93 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 2H). ESI MS (m/z): 267 [M+1]. Veicot reakciju bez katalizatora **8** klātbūtnes pēc 15 stundām iegūst izejvielas un produkta maisījumu attiecībā 55/45.

Antracēna oksidēšana. Antracēna (**60**) (0,178 g, 1 mmol) un **8** (0,02 g, 5 mol%) šķīdumam metanolā (50 mL) pievieno 0,3 mL 25% ūdeņraža peroksīda šķīdumu, 4 stundas maisa 40 °C temperatūrā. Tālāk pievieno 0,2 g askorbīnskābes un ietvaicē šķīdinātāju. Sauso atlikumu sadala hromatogrāfiski (eluents: petrolēteris/etilacetāts, 10/1), ar 78 % iznākumu iegūstot antracēn-9,10-dionu (**61**). ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76-7.90 (m, Ar, 4H), 8.30-8.41 (m, Ar, 4H). GC-MS (m/z) 208.1[M⁺]. Bez katalizatora **8** klātbūtnes antracēna oksidēšanās netika novērota.

3.1.5. 8-Etinilkofeīnu sintēze un reakcijas ar selēna(IV) bromīdu

Kofeīna bromēšana. Apaļkolbā ar tikko destilētu CH₂Cl₂ (150 mL) pievieno kofeīnu (9.7 g, 0.05 mol) un NBS (17.6 g, 0.10 mol). Pēc izejvielu izšķīšanas, pievieno destilētu ūdeni (50 mL) un maisa 5 diennaktis. Tālāk pievieno 30 mL aukstu 2M NaOH šķīdumu un maisa līdz reakcijas masa kļūst bezkrāsaina. Atdala organisko slāni, mazgā ar ūdeni (2x200 mL), žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē šķīdinātāju, iegūstot tīru savienojumu **64** ar 99% iznākumu.

8-Brom-1,3,7-trimetil-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-dions (**64**)

Iznākums: 99%. ¹H KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 3.41 (s, 3H, -N1CH₃), 3.57 (s, 3H, -N3CH₃), 3.97 (s, 3H, -N7CH₃).

8-(3-Hidroksi-3-metilbut-1-īn-1-il)-1,3,7-trimetil-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-diona (**65**) sintēzes metodes.

Metode a. Reakcijas ampulā argona atmosfērā 10 mL sausa NMP vai DMF, enerģiski maisot un sildot 40 °C temperatūrā, suspendē pallādijs(II) hlorīdu (0.11 g, 0.64 mmol), trifenilfosfīnu (0.33 g, 1.27 mmol) un vara(I) jodīdu (0.24 g, 1.27 mmol) suspendēja maisot un sildot. Pēc 15 minūšu suspendēšanas pievieno 8-brom-1,3,7-trimetil-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-dionu (**64**) (1.73 g, 6.37 mmol) šķīdumu NMP (20 mL), 2-metilbut-3-īn-2-olu (0.80 g, 9.56 mmol) un sausu DIEA (3.6

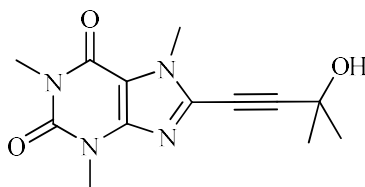
mL). Diennakti maisa 50 °C temperatūrā. Tālāk ampulu atdzesē līdz istabas temperatūrai un reakcijas maisījumu izlej 300 mL etilacetāta. Pievieno 80 mL piesātināta NaCl šķīduma, kam iepriekš pievienoti 0.5 mL 25% amonjāka šķīduma un 30 min maisa. Atdala organisko slāni un ūdens slāni papildus ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Ekstraktus un atdalīto organisko slāni apvieno un skalo ar 150 mL piesātināta NaCl šķīduma (3×80 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta, filtrē un ietvaicē. Sauso atlikumu sadala uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils) un ar 42% iznākumu iegūst tīru **65**.

Metode b. Pallādijs(II) acetāts (0.10 g, 0.45 mmol), vara(I) jodīds (0.17 g, 0.87 mmol) un trifenilfosfīns (0.23g, 0.89 mmol) maisījumam pievieno sausu NMP vai DMAC (10 mL) un 40 °C temperatūrā barbotē ar argonu. Pēc 15 minūtēm pievieno 8-brom-1,3,7-trimetil-1H-purīn-2,6(3H,7H)-dionu (1.21 g, 4.46 mmol) šķīdumu NMP vai DMAC (15 mL), 2-metilbut-3-īn-2-olu (0.65 mL, 6.69 mmol) un sausu DIEA (4 mL). Diennakti maisa 55 °C temperatūrā. Ar 31% iznākumu izdala savienojumu **65**, kā iepriekš aprakstīts metodē **a**.

Metode c. Pallādijs(II) acetāts (0.10 g, 0.45 mmol), vara(I) jodīds (0.17 g, 0.87 mmol) un trifenilfosfīns (0.23g, 0.89 mmol) maisījumam pievieno sausu NMP (10 mL) un 40 °C temperatūrā barbotē ar argonu. Pēc 15 min pievieno 8-brom-1,3,7-trimetil-1H-purīn-2,6(3H,7H)-dionu (1.21 g, 4.46 mmol) šķīdumu NMP un toluola maisījumā tilpumu attiecības 1:2 (30 mL), 2-metilbut-3-īn-2-olu (0.65 mL, 6.69 mmol) un sausu DIEA (4 mL). Turpina diennakti maisīt 55 °C temperatūrā. Savienojumu **65** izdala tāpat kā metodē **a** (72%).

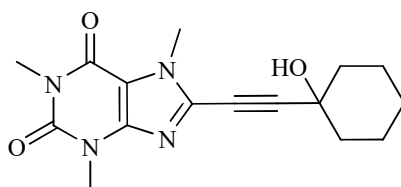
Metode d. Tetrakis(trifenilfosfīn)pallādijs(0) (0.35 g, 0.30 mmol), pallādijs(II) hlorīds (0.05 g, 0.30 mmol), trifenilfosfīns (0.16 g, 0.6 mmol), vara(I) jodīds (0.06 g, 0.3 mmol), 8-brom-1,3,7-trimetil-1H-purīn-2,6(3H,7H)-dionu (4.08 g, 15.0 mmol) un 2-metilbut-3-īn-2-olu (2.05 mL, 21.0 mmol) maisījumam pievieno etilacetātu (70 mL) un DIEA (5 mL). Maisa 40 °C temperatūrā, 15 minūtes barbotējot ar argonu. Tālāk 2-4 stundas turpina maisīt slēgtā sistēmā. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, laiž caur stikla filtru, kas pildīts ar silikagēlu un mazgā ar 200 mL EtOAc. Iztvaicē šķīdinātāju un sauso atlikumu sadala uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils) ar 55% iznākumu iegūstot tīru **65** un ar 26% iznākumu 8-[(E)-5-hidroksi-2-(1-hidroksi-1-metiletil)-5-metilheks-1-ēn-3-inil]-1,3,7-trimetil-1H-purīn-2,6(3H,7H)-dionu.

8-(3-Hidroksi-3-metilbut-1-īn-1-il)-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-dions (65)



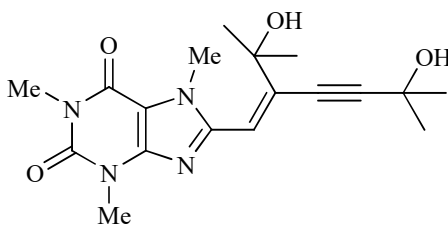
K.t. = 180-182 °C. ¹H KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ(m.d.): 1.63 (s, 6H, -C(CH₃)₂), 3.36 (s, 3H, -N1CH₃), 3.51 (s, 3H, -N3CH₃), 3.52 (pl s, 1H), 3.90 (s, 3H, -N7CH₃). ¹³C KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ(m.d.): 28.0, 29.8, 30.8, 32.9, 65.1, 69.6, 102.5, 107.5, 135.0, 147.4, 151.5, 154.6. MS (EI) *m/z*: 277.2 [M+1]⁺.

8-((1-Hidroksicikloheksil)etil)-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-dions (66)



Iznākums: 49% (metode **c**), 54% (metode **d**), 11% (metode **b**). K.t. = 194-196 °C. ¹H KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.24-1.33 (m, 1H, cikloheksāns), 1.48-1.57 (m, 3H, cikloheksāns), 1.66-1.75 (m, 4H, cikloheksāns), 1.94-2.02 (m, 2H, cikloheksāns), 3.30 (pl s, 1H, OH), 3.34 (s, 3H, -N1CH₃), 3.49 (s, 3H, -N3CH₃), 3.89 (s, 3H, -N7CH₃). ¹³C KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 22.9, 24.8, 27.9, 29.7, 32.9, 39.2, 68.6, 71.5, 102.0, 107.4, 135.1, 147.3, 151.4, 154.5. MS (EI) *m/z*: 317.5 [M+1]⁺.

8-[(E)-5-hidroksi-2-(1-hidroks-1-metiletil)-5-metilheks-1-ēn-3-īnil]-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-dions (67)

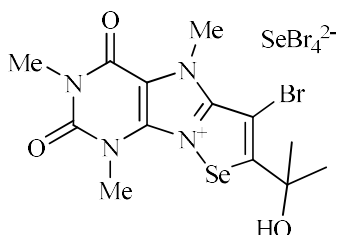


Iznākums: 26%, eļļa. ¹H KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.32 (s, 6H, -CC(CH₃)₂), 1.52 (s, 6H, , -CH=C)-C(CH₃)₂), 3.35 (s, 3H, -N1CH₃), 3.49 (s, 3H, -N3CH₃), 4.03 (s, 3H, -N7CH₃), 5.13 (pl s, 2H, OH), 6.65 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.1, 29.7,

29.9, 31.0, 33.7, 65.3, 70.7, 78.6, 95.9, 107.9, 109.6, 146.5, 147.3, 151.2, 155.0, 156.1. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $C_{18}H_{24}N_4O_4$ $[M+1]$: 361.1798, noteikts: 361.1868.

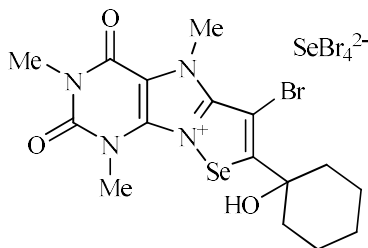
Selenofēnkofeīnu 68-69 iegūšana. Selēna dioksīda (0,44 g, 4,00 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (0,45 mL) piepilina etinilkofeīnu **65-66** (1,00 mmol) šķīdumu dioksānā (10 mL). 24 Stundas maisa istabas temperatūrā, reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH-MS metodi. Ietvaicē dioksānu un sauso atlikumu pārkristalizē no acetonitrila.

6-Brom-7-(2-hidroksipropān-2-il)-1,3,5-trimetil-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,2]selēnazol[3,2-*e*]purīn-9-ija selēna tetrabromīds (68)



Iznākums: 34%, $T_{kuš.} = 177-180$ °C. 1H KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.73 (s, 6H, 2CH₃), 3.28 (s, 3H, -N1CH₃), 3.67 (s, 3H, -N3CH₃), 4.33 (s, 3H, -N5CH₃). Aprēķināts $C_{13}H_{17}BrN_4O_3Se \cdot SeBr_4 \cdot MeCN$: C, 20,57; H, 2,30; N, 8,00. Noteikts: C, 21,16; H, 2,32; N, 7,32.

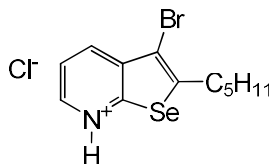
6-Brom-7-(1-hidroksicikloheksil)-1,3,5-trimetil-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,2]selēnazol[3,2-*e*]purīn-9-ija selēna tetrabromīds (69)



Iznākums: 54%, $T_{kuš.} = 160-162$ °C. 1H KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.21-1.30 (m, 1H, cikloheksāns), 1.61-1.71 (m, 5H, cikloheksāns), 1.91-1.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, cikloheksāns), 2.19-2.27 (m, 2H, cikloheksāns), 3.27 (s, 3H, -N1CH₃), 3.69 (s, 3H, -N3CH₃), 4.37 (s, 3H, -N5CH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.4, 23.9, 28.3, 30.3, 32.6, 33.8, 66.2, 77.8, 107.1, 148.3, 149.4, 153.8. Aprēķināts $C_{16}H_{22}BrN_4O_3Se \cdot SeBr_4 \cdot MeCN$: C, 23,58; H, 2,75; N, 7,04. Noteikts: C, 24,47; H, 2,64; N, 6,89.

3.1.6. 3-Etinilpiridīnu selēnhalogenēšanas reakciju izpēte

3-Brom-2-pentil-selenofēn[2,3-*b*]piridīnija hlorīds (70)



Selēna dioksīda (0,44 g, 4,00 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (2 mL) pievieno 2-metil-4-pirid-3-il-but-3-īn-2-olu **2a** (0,17 g, 1,00 mmol) dioksānā (10 mL). 48 Stundas maisa istabas temperatūrā. Pievieno etilacetātu (100 mL) un nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 9. Atdala organisko slāni un to mazgā ar ūdeni (2x50 mL). Žāvē virs bezūdens Na₂SO₄ un iztvaicē šķīdinātāju vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: metilēnhlorīds/etilacetāts, gradients no 1/0 līdz 10/1). Izdalīto savienojumu izšķīdina metilēnhlorīdā un pievieno ar sālsskābi piesātināto ēteri. Pēc 24 stundām nofiltrē izkritušos savienojuma **70** kristālus. Iznākums: 5%, k.t. 102-103 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.40 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.72 (m, 2H, CH₂), 2.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 7.54-7.57 (m, 1H, 5-CH), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4-CH), 8.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, 6-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 13.7, 21.7, 30.1, 30.5, 31.6, 104.2, 121.1, 131.9, 134.5, 145.9, 146.7, 160.1. ŠH-MS m/z 333 [M]. Aprēķināts (C₁₂H₁₅ClBrNSe): C, 39,21; H, 4,11; N, 3,81. Noteikts: C, 40,15; H, 4,25; N, 3,67.

3-Etinilpiridīna N-oksīdu 71-73 vispārēja iegūšanas metodika. 3-Etinilpiridīna (4,00 mmol) šķīdumam metilēnhlorīdā (50 mL) pa porcijām pievieno *m*-hlorperoksibenzoskābi (*m*-CPBA) (1,03 g, 6,00 mmol). Maisa istabas temperatūrā. Reakcijas gaitu kontrolē ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi, nepieciešamības gadījumā porcijās pa 3 mmol pievienojot papildus daudzumu *m*-CPBA. Kopējais papildus pievienotā *m*-CPBA daudzums 6 mmol un reakcijas ilgums 14 stundas. Reakcijai beidzoties pievieno Na₂S₂O₃ (3,47 g, 20,00 mmol) un maisa 15 min., filtrē, pievieno K₂CO₃ (1,00 g, 22,00 mmol) un maisa vēl 15 min. Atkārtoti filtrē un filtrātu iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra ar *flash* hromatogrāfu (eluent: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils, 95/5 līdz 30/70).

3-(3-hidroksiprop-1-īnil)piridīna N-oksīds (71)

Iznākums: 70%. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 4.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH₂), 5.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 7.36-7.43 (m, 2H, 2,6-CH), 8.22 (dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, 5-CH), 8.27-8.28 (m, 1H, 4-CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 49.2, 78.2, 94.3, 122.0,

126.6, 127.6, 138.9, 140.1. ŠH-MS m/z 149 [M]. Aprēķināts ($C_8H_7NO_2$): C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Noteikts: C, 65,01; H, 4,79; N, 9,32.

3-(3-hidroksi-3-metilbut-1-īnil)piridīna *N*-oksīds (72)

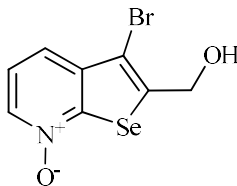
Iznākums: 77%, k.p. 138-140 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.46 (s, 6H, CH_3), 5.60 (pl s, 1H, OH), 7.32-7.35 (m, 1H, 6-CH), 7.38-7.42 (m, 1H, 4-CH), 8.19-8.23 (m, 2H, 2,5-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.1, 63.5, 75.2, 100.3, 122.2, 126.5, 127.5, 138.7, 139.9. ŠH-MS m/z 177 [M]. Aprēķināts ($C_{10}H_{11}NO_2$): C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90. Noteikts: C, 68,16; H, 6,33; N, 7,82.

3-((1-hidroksicikloheksil)etil)piridīna *N*-oksīds (73)

Iznākums: 50%. 1H -KMR ($CDCl_3/TMS$, 400 MHz,) δ (m.d.): 1.19-1.26 (m, 1H, cikloheksāns), 1.41-1.50 (m, 3H, cikloheksāns), 1.58-1.69 (m, 4H, cikloheksāns), 1.91-1.94 (m, 2H, cikloheksāns), 7.34-7.38 (m, 1H, 6-CH), 7.48- 7.50 (m, 1H, 5-CH), 8.27-8.33 (m, 1H, 4-CH), 9.00 (pl s, 1H, OH). ^{13}C -KMR (100.6 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (m.d.): 22.9, 24.8, 39.2, 68.3, 77.3, 100.8, 123.8, 126.1, 133.7, 138.5, 141.1. ŠH-MS m/z 177 [M]. Aprēķināts ($C_{13}H_{15}NO_2$): C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45. Noteikts: C, 72,36; H, 7,05; N, 6,37.

Selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīdu 74-76 sintēze. Etilpiridīna *N*-oksīda **71-73** (1,00 mmol) un cikloheksēna (0,04 g, 0,5 mmol) maisījumu dioksānā piepilina selēna dioksīda (0,13 g, 1,20 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (0,6 mL). 24-48 Stundas maisa istabas temperatūrā, reakcijas gaitu kontrolējot ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi. Pievieno etilacetātu (100 mL) un nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 9. Organisko slāni mazgā ar ūdeni un žāvē virs bezūdens Na_2SO_4 . Pēc šķīdinātāja iztvaicēšanas vakuumā, sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds/etilacetāts, gradients no 1/0 līdz 20/1). Bez cikloheksēna piedevas veidojas arī 3-etilpiridīna *N*-oksīda trīskāršās saites bromēšanas produkts **72a**.

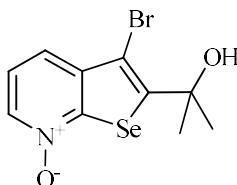
3-Brom-2-(hidroksimetil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīds (74)



Iznākums: 15%, k.t. 147-149 °C. 1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 4.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 6.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 7.58-7.62 (m, 1H, 6-CH), 7.66 (dd, $J = 1.0, 8.2$ Hz, 1H,

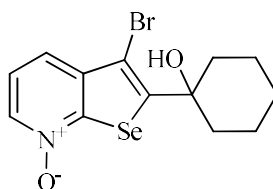
5-CH), 8.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 4-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 60.1, 99.6, 120.9, 123.6, 134.0, 138.0, 147.0, 151.7. ŠH-MS m/z 333 [M]. Aprēķināts ($\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_2\text{Se}$): C, 31,30; H, 1,97; N, 4,56. Noteikts: C, 32,07; H, 2,01; N, 4,47.

3-Brom-2-(2-hidroksi-2-metiletil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīds (75)



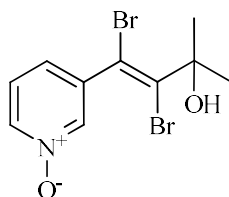
Iznākums: 52%, k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.82 (s, 6H, CH_3), 3.56 (pl s, 1H, OH), 7.36-7.40 (m, 1H, 6-CH), 7.64 (dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz, 1H, 5-CH), 8.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, 4-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.4, 74.4, 98.6, 122.3, 130.1, 135.9, 141.8, 150.2, 161.1. ŠH-MS m/z 335 [M]. Aprēķināts ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{Se}$): C, 35,85, H, 3,01, N, 4,18. Noteikts: C, 36,27, H, 3,09, N, 4,15.

3-Brom-2-(1-hidroksicikloheksil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīds (76)



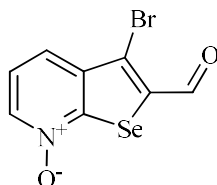
Iznākums: 28%, k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.21-1.33 (m, 1H, cikloheksāns), 1.57-1.75 (m, 7H, cikloheksāns), 2.30-2.39 (m, 2H, cikloheksāns), 6.61 (s, 1H, OH), 7.56-7.60 (1H, m, 6-CH), 7.65 (dd, $J = 1.0, 8,2$ Hz, 1H, 5-CH), 8.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 4-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.9, 24.5, 33.9, 73.6, 97.0, 121.5, 123.3, 133.9, 139.8, 146.5, 162.1. ŠH-MS m/z 375 [M]. Aprēķināts ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{Se}$): C, 41,62; H, 3,76; N, 3,73. Noteikts: C, 42,13; H, 3,81; N, 3,65.

(*E*)-3-(1,2-dibrom-3-hidroksi-3-metilbut-1-ēnil)piridīna *N*-oksīds (75a)



Iznākums: 52%, k.t. 160-161 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.72 (s, 6H, 2CH₃), 3.36 (s, 1H, OH), 7.15-7.18 (m, 1H, 6-CH), 7.27-7.31 (m, 1H, 2-CH), 8.12-8.14 (m, 2H, 4,5-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.5, 76.0, 106.5, 125.9, 134.8, 138.7, 138.7, 139.2, 142.6. Aprēķināts (C₁₀H₁₁Br₂NO₂): C, 35,64; H, 3,29; N, 4,16. Noteikts: C, 35,97; H, 3,03; N, 4,41.

3-Brom-selenofēn[2,3-*b*]piridīn-*N*-oksīda-2-karbaldehīds (77)



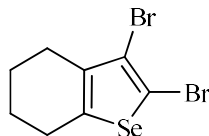
3-Brom-2-(hidroksimetil)-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīda **74** (0,10 g, 0,32 mmol) šķīdumu sausā CH₂Cl₂ pievieno iepriekš līdz 0 °C atdzesētai MnO₂ (0,11 g, 1,30 mmol) suspensijai sausā CH₂Cl₂. Maisa 12 stundas, reakcijas gaitu kontrolējot ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi. Filtrē caur silikagela slāni un iztvaicējot šķīdinātāju vakuumā, iegūst tīru savienojumu **77**.

Iznākums: 80%, k.t. 147-149 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 7.46-7.49 (m, 1H, 6-CH), 8.30 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5-CH), 8.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 4-CH), 10.21 (s, 1H, CHO). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 117.3, 121.1, 134.4, 135.2, 140.4, 150.7, 163.6, 186.0. ŠH-MS *m/z* 305 [M]. Aprēķināts (C₈H₄BrNO₂Se): C, 31,50; H, 1,32; N, 4,59. Noteikts: C, 32,04; H, 1,41; N, 4,52.

3.2. Klopidoģrēls un tā selēna analoga sintēze

3.2.1. Selenofēna cikla konstruēšana pie cikloheksēna gredzena

2,3-Dibrom-4,5,6,7-tetrahidrobenz[*b*]selenofēns (79)



Selēna dioksīdu (0,10 g, 0,94 mmol) izšķīdina koncentrētā HBr (0,5 mL), atdzesē līdz 0 °C temperatūrai un piepilina etinilcikloheksēna (0,10 g, 0,94 mmol) **78** šķīdumu dioksānā. Noņem ledus vannu un maisa 24 stundas. Reakcijai beidzoties, maisījumu izlej glāzē, pievieno 100 mL etilacetāta un neitralizē ar nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 7-8. Ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (50 mL x 2). Apvienoto organisko slāni žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta

un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: petrolēteris). Iznākums: 64 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.76-1.85 (m, 4H, 2CH₂), 2.47-2.51 (m, 2H, CH₂), 2.71-2.76 (m, 2H, CH₂). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 22.5, 23.6, 27.7, 28.4, 107.9, 117.4, 136.1, 142.9. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 76.36 MHz) δ (m.d.): 677.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 342 (90) [M-1], 316 (58), 263 (100).

3.2.2. Klopidoģrēla selēna analoga sintēze

1-Benzil-3-trimetilsilaniletinilpiridīnija jodīds (81)

3-Trimetilsilaniletinilpiridīnu (**80**) (1,80 g, 10,28 mmol) izšķīdina metilēnhlorīdā. Šķīdumam pievieno benzilbromīdu (1,35 mL, 11,31 mmol) un maisa 24 stundas. Šķīdinātāju iztvaicē vakuumā un sausam atlikumam pievieno 50 mL dietilētera, nofiltrē, izžāvē vakuumā, iegūstot tīru savienojumu **81**. Iznākums: 60 %, k.p. > 200 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.21 (s, 9H, 3CH₃), 6.39 (s, 2H, CH₂), 7.33-7.34 (m, 3H, Ar), 7.65-7.67 (m, 2H, Ar), 8.05-8.09 (m, 1H, 5-CH-Py), 8.25-8.27 (m, 1H, 4-CH-Py), 9.03 (s, 1H, 2-CH-Py), 9.87-9.89 (m, 6-CH-Py). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): -0.7, 64.3, 95.8, 106.5, 124.8, 128.2, 129.5, 129.6, 129.9, 132.5, 144.6, 145.5, 147.1. ŠH-MS m/z 267 [M]. Aprēķināts (C₁₇H₂₀BrNSi): C, 58,95; H, 5,82; N, 4,04. Noteikts: C, 58,54, H, 5,71; N, 3,98.

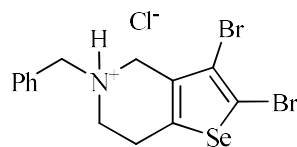
1-Benzil-5-trimetilsilaniletinil-1,2,3,6-tetrahidropiridīna (82) sintēze. Etinilpiridīnija sāli **81** (1,38 g, 4,00 mmol) izšķīdina 200 mL metanolā. Šķīdumu ledus-sāls vannā atdzesē līdz -10 °C. Intensīvi maisot, lēni pievieno nātrija borhidrīdu (0,53 g, 14,00 mmol). Pēc stundas maisīšanu turpina istabas temperatūrā. Reakcijai beidzoties, uzmanīgi vakuumā ietvaicē aptuveni 160 mL šķīdinātāja un atlikumam pievieno 150 mL etilacetāta. Iegūto reakcijas maisījumu mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (2X100 mL). Atdala organisko slāni un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: petrolēteris/EtOAc, 20/1 līdz 1/1).

Iznākums: 63 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.17 (s, 9H, 3CH₃), 2.20-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.03-3.06 (m, 2H, CH₂), 3.60 (s, 2H, CH₂), 6.19-6.22 (m, 1H, CH), 7.24-7.36 (m, 5H, Ph). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 0.0, 26.1, 48.5, 55.2, 62.1, 92.6, 104.5, 119.8, 127.0, 128.2, 128.9, 133.8, 138.1.

Tetrahidroselenofēnpiridīnu 83, 90 vispārēja iegūšanas metode. Selēna dioksīda (0,11 g, 1,00 mmol) šķīdumu koncentrētā HBr (0,5 mL) ledus vannā atdzesē līdz 0 °C. Maisot, piepilina etiniltetrahidropiridīna **82, 89** (1,00 mmol) šķīdumu dioksānā. Pēc etiniltetrahidropiridīna **82, 89** pievienošanas, reakcijas maisījumam ļāva uzsilt līdz istabas temperatūrai. Pēc 24 stundām

maisījumu izlej glāzē, pievieno 100 mL etilacetāta un maisot neutralizē ar nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 7-8. Ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2x50 mL). Apvienoto organisko slāni žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils, 95/5 līdz 40/60, **70**), (90/10 līdz 50/50, **77**)).

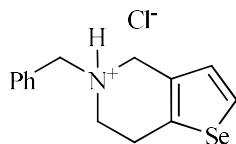
2,3-Dibrom-5-benzil-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[3,2-c]piridīna hidrohlorīds (**83**)



Iznākums: 50 %, k.t. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(m.d.): 3.16-3.23 (m, 2H, CH₂), 3.27-3.39 (m, 1H, CH₂), 3.61-3.64 (m, 1H, CH₂), 3.97-4.09 (m, 2H, CH₂), 4.49 (s, 2H, CH₂), 7.47-7.49 (m, 3H, 2,4,6-ArH), 7.65-7.68 (m, 2H, 3,5-ArH), 11.52 (br s, 1H, NH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 24.7, 48.3, 51.0, 57.9, 112.4, 112.7, 128.7, 129.5, 131.2, 140.4, 162.3, 164.7. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 704.0. ŠH-MS *m/z* 436 [M+2]. HRMS (ESI) *m/z* aprēķināts priekš C₁₄H₁₃Br₂NSe [M+1]: 433.8580. Noteikts: 433.8645. Aprēķināts (C₁₄H₁₄Br₂ClNSe): C, 35,74; H, 3,00; N, 2,98. Noteikts: C, 35,45; H, 3,08; N, 2,91.

Tetrahidroselenofēnpiridīnu 84, 91 vispārēja iegūšanas metode. Savienojumu **83, 90** (0,55 g, 1,20 mmol) izšķīdina EtOH-THF (50 mL-20 mL) maisījumā un pievieno 2 mL skudrskābes. Šķīdumam pievieno Pd(C) (0,70 g, 6,60 mmol) suspensiju etanolā (10 mL) un stundu barbotē ar ūdeņradi. Reakcijas maisījumu filtrē, filtrātu ietvaicē vakuumā līdz 20 mL, pievieno EtOAc (150 mL) un neutralizē ar nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 8. Atdala organisko slāni, ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2x100 mL). Apvienoto organisko slāni žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē šķīdinātāju. Sauso atlikumu attīra ar *flash* hromatogrāfu (eluent: paskābināta ar HCl ūdens(pH 4)/acetonitrils, 95/5 līdz 30/70).

5-Benzil-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[3,2-c]piridīnija hlorīds (**84**)

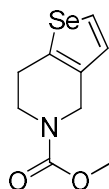


Iznākums: 45%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(m.d.): 3.14-3.29 (m, 3H, CH₂), 3.60-3.65 (m, 1H, CH₂), 4.10 (s, 2H, CH₂), 4.32-4.50 (m, 2H, CH₂), 7.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-

CH), 7.44-7.48 (m, 3H, 2,4,6-ArH), 7.68-7.71 (m, 2H, 3,5-ArH), 8.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-CH), 11.54 (pl s, 1H, NH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.9, 48.9, 50.4, 57.9, 127.7, 128.6, 128.7, 129.4, 129.6, 130.4, 131.2, 136.7. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 616.6. ŠH-MS m/z 278 [M+2]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NSe}$ [M+1] 278.0370, Noteikts: 278.0391. Aprēķināts ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNSe}$): C, 53,77; H, 5,16; N, 4,48. Noteikts: C, 53,58; H, 5,11; N, 4,43.

Dihidroselenofēnpiridīnu 85 un 92 vispārēja iegūšanas metode. Savienojumu **84** vai **91** izšķīdina etilacetātā (150 mL), ar nātrija karbonāta ūdens šķīdumu neitralizē līdz vides pH 8-9. Ūdens slāni ekstrahē ar EtOAc (3x50 mL). Visus organiskos šķīdumus apvieno, 24 stundas žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta, filtrē un iztvaicē vakuumā. Atlikumam pievieno sausu metilēnhlorīdu (20 mL) un iztvaicē, šo procedūru atkārto 3 reizes. Tālāk sauso atlikumu izšķīdina 1,2-dihloretānā, šķīdumu ledus vannā atdzesē līdz 0 °C, un pievieno MeOOCCl (0,34 g, 3,55 mmol). 24 Stundas maisa istabas temperatūrā. Šķīdinātāju iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīrā uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds).

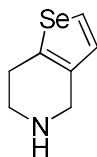
Metil 6,7-dihidroselenofēn[3,2-*c*]piridīn-5(4*H*)-karboksilāts (85)



Iznākums: 73%, eļļa. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 2.86-2.92 (m, 2H, CH_2), 3.71-3.73 (m, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.47-4.51 (m, 2H, CH_2), 6.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.9, 41.6, 45.1, 52.5, 127.7, 133.4, 133.8, 138.3, 155.9. GH-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 245 (40) [M+1], 230 (50), 158 (100), 78 (90).

Tetrahidroselenofēnpiridīnu 86 un 93 vispārēja iegūšanas metode. Savienojumu **85** vai **92** (0,10 g, 0,39 mmol) izšķīdina metanolā (12 mL) un maisot pievieno 2M NaOH ūdens šķīdumu (3,9 mL). Maisa 24 stundas. Ekstrahē ar Et_2O (3x100 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīrā ar *flash* hromatogrāfu (eluents: paskābināta ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils, 95/5 līdz 50/50). Rezultātā iegūst savienojumu **86** vai **93** hidrohlorīda sāls veidā. Brīvā veidā savienojumus **86** un **93** iegūst sāļu šķīdumus etilacetātā neitralizējot ar nātrija karbonātu līdz vides pH8.

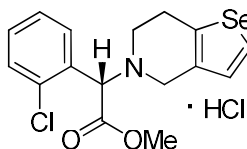
4,5,6,7-Tetrahidroselenofēn[3,2-*c*]piridīns (86)



Iznākums: 98%, eļļa. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 2.19 (pl s, 1H, NH), 2.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, CH_2), 6.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.1, 43.9, 46.7, 126.7, 128.3, 136.0, 138.9. ESI-MS m/z 187 [M+1].

Dihidroselenofēnpiridīnu 87 un 94 vispārēja iegūšanas metode. 86 vai 93 (0.10 g, 0.53 mmol) šķīdumam metilēhlorīdā (10 mL), pievieno 30% K_2CO_3 (1.0 g) un (*R*)-4-nitrobenzulfoniloksi-2-(2-hlorfenil)acetāta (0.30 g, 0.76 mmol) šķīdumu metilēhlorīdā (10 mL). Enerģiski maisot vāra 24 stundas. Atdzesē līdz istabas temperatūrai un atdala organisko un ūdens slāni; ūdens slāni ekstrahē ar metilēhlorīdu (2×100 mL). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs bezūdens Na_2SO_4 . Filtrē, filtrātam pievieno 1 mL 1M HCl šķīdumu ēterī. Pēc šķīdinātāja iztvaicēšanas, sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluent: paskābināta ar HCl ūdens (pH 4)/acetonitrils, 95/5 līdz 60/40).

(*S*)-Metil 2-(2-hlorfenil)-2-(6,7-dihidroselenofēn[3,2-*c*]piridīn-5(4*H*)-il)acetāta hidrohlorīds (87)



Iznākums: 81%, putas. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 3.18-3.24 (m, 2H, CH_2), 3.46-3.52 (m, 1H, CH_2), 3.67-3.73 (m, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 4.27-4.37 (m, 2H, CH_2), 5.61 (s, 1H, CH), 6.91 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-CH), 7.41-7.44 (m, 2H, 4,6-ArH), 7.48-7.51 (m, 1H, 5-ArH), 7.81-7.83 (m, 1H, 3-ArH), 7.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-CH), 12.71 (pl s, 1H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.5, 48.3, 50.8, 53.6, 63.6, 127.0, 127.7, 128.4, 130.3, 130.6, 130.7, 131.9, 135.3, 135.9, 167.1. IS (plēve) 3379, 2954, 2926, 2767, 2457, 1751, 1467, 1436, 1218, 1041, 755, 579 cm^{-1} . ESI-MS m/z 370 [M+2]. HRMS (ESI) aprēķināts priekš $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{Se}$ [M+1]: 370.0035, noteikts: 370.0057.

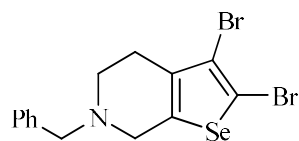
1-Benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-4-il trifluormetānsulfonskābes esteris (88)

1-Benzilpiperidīn-4-onu (2,00 g, 10,58 mmol) izšķīdina sausā THF (40 mL) un atdzesē līdz -78 °C temperatūrai, izmantojot dzesēšanas iekārtu. Maisot, lēni pievieno 0,8 M LHMDs šķīdumu dietilēterī (16 mL, 12,67 mmol). Reakcijas maisījumam ļauj uzsilt līdz -20 °C un iztur vienu stundu. Tālāk atkārtoti atdzesē līdz -78 °C un pievieno PhN(Tf)₂ (4,50 g, 12,67 mmol) šķīdumu sausā THF (80 mL). Izslēdz dzesēšanas iekārtu un atstāj maisīties uz nakti. Reakcijas maisījumam pievieno piesātinātu amonija hlorīda ūdens šķīdumu (100 mL) un 80 mL dietilētera. Atdala organisko slāni, ūdens slāni ekstrahē ar dietilēteri (1x100 mL). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar ūdeni (1x150 mL), žāvē virs bezūdens Na₂SO₄ un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds). Iznākums: 82 %. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.42-2.48 (m, 2H, CH₂), 2.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 3.11-3.14 (m, 2H, CH₂), 5.71-5.73 (m, 1H, CH), 7.20-7.36 (m, 5H, Ph).

1-Benzil-4-((trimetilsilil)etinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridīns (89)

Savienojuma **88** (1.50 g, 4.66 mmol), tetrakis(trifenilfosfīno)pallādijs(0) (0.53 g, 0.46 mmol) un vara(I) jodīds (0.15 g, 0.80 mmol) maisījumu suspendē sausā DMF (4 mL) un barbotē ar argonu. Pēc 5 minūtēm pievieno trimetilsililacetilēnu (0.91 g, 9.31 mmol) un 2 mL DIPEA. Uz nakti atstāj maisīties. Nākamajā rītā reakcijas maisījumu izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 1 mL 25% amonjāka šķīdumu un 100 mL ūdens, maisa 15 min. Atdala organisko slāni, un ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2x100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīdumu (3x150 mL) un iztvaicē. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: petrolēteris/EtOAc, 20/1). Iznākums: 65 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 0.13 (s, 9H, 3CH₃), 2.20-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 2.97-2.99 (m, 2H, CH₂), 3.52 (s, 2H, CH₂), 6.01-6.04 (m, 1H, CH), 7.18-7.30 (m, 5H, Ph). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 0.0, 29.8, 49.2, 52.7, 62.4, 92.3, 105.7, 119.2, 127.0, 128.2, 128.9, 133.1, 138.1. ŠH-MS *m/z* 270 [M+1].

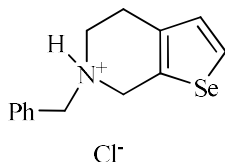
6-Benzil-2,3-dibrom-4,5,6,7-tetrahidroselenofēn[2,3-*c*]piridīns (90)



Iznākums: 44 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.61-2.65 (m, 2H, CH₂), 2.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.60-3.61 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 2H, CH₂), 7.27-7.39 (m, 5H, Ph). ¹³C-

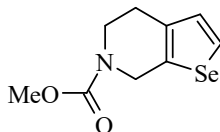
KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.1, 49.8, 53.5, 61.3, 109.0, 116.8, 127.4, 128.4, 129.1, 134.8, 137.6, 139.5. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 76.36 MHz) δ (m.d.): 669.8. ŠH-MS m/z 436 [M+2].

6-Benzil-4,5,6,7-tetrahydroselenofēn[2,3-c]piridīnija hlorīds (91)



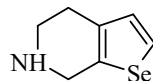
Iznākums: 83 %, k.t. = 210 °C sublimējas. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 2.88-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.46-3.66 (m, 2H, CH₂), 4.34-4.37 (m, 4H, 2CH₂), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 3-CH), 7.44-7.49 (m, 3H, 2,4,6-ArH), 7.65-7.68 (m, 2H, 3,5-ArH), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 2-CH), 11.40 (br s, 1H, NH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.3, 48.3, 50.9, 57.8, 128.6, 128.7, 129.4, 129.4, 130.9, 131.3, 133.6, 134.0. ⁷⁷Se-KMR (DMSO-d₆, 76.36 MHz) δ (m.d.): 611.9. ŠH-MS m/z 278 [M+2]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš C₁₄H₁₅NSe [M+1]: 278.0370. Noteikts: 278.0449. Aprēķināts (C₁₄H₁₆ClNSe): C, 53,77; H, 5,16; N, 4,48. Noteikts: C, 53,41; H, 5,09; N, 4,42.

4,7-Dihidro-5H-selenofēn[2,3-c]piridīna 6-karbonskābes metil esteris (92)



Iznākums: 83 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 2.69-2.74 (m, 2H, CH₂), 3.67-3.73 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 4.69-4.73 (m, 2H, CH₂), 7.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 2-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.9, 41.0, 45.3, 52.6, 126.8, 127.4, 127.9, 130.1, 155.7. ESI-MS m/z 246 [M+2].

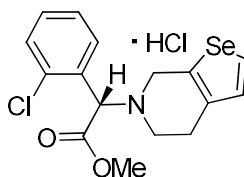
4,5,6,7-Tetrahydroselenofēn[2,3-c]piridīns (93)



Iznākums: 95%. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.96 (pl s, 1H, NH), 2.63-2.67 (m, 2H, CH₂), 3.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.06-4.08 (m, 2H, CH₂), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 3-CH),

7.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.2, 40.3, 43.4, 129.7, 130.3, 131.2, 134.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 187 (100) [M+1], 158 (100), 106 (70), 78 (65).

(S)-Metil 2-(2-hlorfenil)-2-(4,5-dihidroselenofēn[2,3-*c*]piridīn-6(7H)-il)acetāta hidrohlorīds (94)



Iznākums: 83%, k.t. = 90-92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 2.97-3.02 (m, 2H, CH_2), 3.50-3.58 (m, 1H, CH_2), 3.70-3.78 (m, 1H, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.53-4.56 (m, 2H, CH_2), 5.66 (s, 1H, CH), 7.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3-CH), 7.42-7.45 (m, 2H, 4,6-ArH), 7.49-7.51 (m, 1H, 5-ArH), 7.80-7.83 (m, 1H, 3-ArH), 7.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-CH), 11.50 (br s, 1H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 22.7, 48.0, 51.0, 53.8, 63.2, 126.6, 128.5, 129.4, 129.5, 130.6, 130.7, 132.2, 133.2, 135.3, 166.8. IS (plēve): 3383, 2953, 2931, 2449, 1749, 1448, 1216, 754 cm^{-1} . ESI-MS m/z 370 [M+2]. HRMS (ESI) aprēķināts priekš $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{Se}$ [M+1] 370.0035, noteikts: 370.0043. Aprēķināts ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Se}$): C, 47,43; H, 4,23; N, 3,46. Noteikts: C, 47,03; H, 4,15; N, 3,41.

3.3. Selenofēn[3,2-*c*]- un selenofēn[2,3-*c*]hinolonu sintēze

3-Etinilhinolonu 96-98 vispārēja iegūšanas metode. Trifenilfosfīna (0,06 g, 0,24 mmol), vara(I) jodīda (0,02 g, 0,12 mmol) un pallādijs(II) hlorīda (0,02g, 0,12 mmol) maisījumu suspendē sausā DMF (4 mL), barbotē ar argonu un 10 minūtes silda 40° C temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 3-brom-1-metil-2-hinolona (0,3 g, 1,26 mmol) (**95**) un 2,14 mmol alkīna šķīdumu sausā DMF (7 mL). Pievieno 2 mL trietilamīna. Turpina maisīt, 24 stundas sildot 50 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka šķīdumu un maisa 15 min. Atdala organisko slāni, ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma (3×150 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluenti: metilēnhlorīds/etilacetāts/metanols, 10/5/1).

3-(3-Hidroksi-3-metilbut-1-īnil)-1-metil-2-hinolons (96)

Iznākums: 60%, putas. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.65 (s, 6H, 2CH₃), 2.04 (pl s, 1H, OH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 7.22-7.24 (m, 1H, 7-CH), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 5-CH), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 8-CH), 7.57 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.5 Hz, 6-CH), 7.87 (s, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 30.0, 31.3, 65.5, 99.6, 114.2, 116.4, 120.0, 122.5, 128.7, 131.1, 139.5, 141.6, 161.0. Aprēķināts (C₁₅H₁₅NO₂): C, 74,67; H, 6,27; N, 5,81. Noteikts: C, 74,63; H, 6,12; N, 5,72.

1-Metil-3-[3-(piperidīn-1-il)prop-1-īnil]-2-hinolons (97)

Iznākums: 62%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.42-1.49 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.62-1.68 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.59-2.62 (m, 4H, N(CH₂)), 3.58 (s, 2H, CH₂N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 7.23 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2, 7.8 Hz, 7-CH), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, 5-CH), 7.52 (dd, 1H, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 8-CH), 7.57 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2, 8.4 Hz, 6-CH), 7.89 (s, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.7, 25.8, 29.9, 48.5, 53.2, 80.6, 90.8, 113.9, 116.6, 119.8, 122.2, 128.4, 130.8, 139.3, 141.4, 160.9. Aprēķināts (C₁₈H₂₀N₂O): C, 77,11; H, 7,19; N, 9,99. Noteikts: C, 77,16; H, 7,11; N, 9,82.

1-Metil-3-[3-morfolīn-4-il]prop-1-īnil]-2-hinolons (98)

Iznākums: 57 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 2.66 (t, *J* = 4.6 Hz, (CH₂)₂N), 3.57 (s, 2H, CH₂N), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.76 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz, O(CH₂)₂), 7.20-7.24 (m, 1H, 7-CH), 7.31 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, 5-CH), 7.50 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 8-CH), 7.53-7.57 (m, 1H, 6-CH), 7.87 (s, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.7, 47.9, 52.0, 66.6, 80.9, 89.6, 113.9, 116.2, 119.6, 122.1, 128.3, 130.8, 139.2, 141.4, 160.6. Aprēķināts (C₁₇H₁₈N₂O₂): C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92. Noteikts: C, 72,18; H, 6,48; N, 10,02.

1-Metil-4-trifluormetānsulfonil-1H-2-hinolons (102)

4-Hidroksi-1-metil-2-hinolonu (**101**) (1,00 g, 5,71 mmol) suspendē sausā metilēnchlorīdā (20 mL). Maisot, pievieno sausu trietilamīnu līdz izveidojas homogēns šķīdums. Šķīdumu dzesēšanas iekārtā atdzesē līdz -78° C, un piepilina trifluormetānsulfonskābes anhidrīdu (1,3 mL, 7,43 mmol). Maisījumam ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un atstāj maisīties 12 stundas. Pievieno 150 mL etilacetāta un mazgā ar piesātinātu nātrija hlorīda šķīdumu (2x10 mL). Atdala slāņus, organisko slāni žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un šķīdinātāju iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: petrolēteris/EtOAc, 1/2). Iznākums: 85%,

k.t. 69-70 °C. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 3.73 (s, 3H, CH₃), 6.76 (s, 1H, 3-CH), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2, 8.0 Hz, 7-CH), 7.45 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 5-CH), 7.71 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 8.5 Hz, 6-CH), 7.81 (dd, 1H, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 8-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.8, 111.8, 114.7, 116.9, 120.1, 122.9, 123.3, 132.8, 140.1, 153.7, 161.4. Aprēķināts (C₁₁H₈F₃NO₄S): C, 43,00; H 2,62; N, 4,56. Noteikts: C, 42,97; H, 2,72; N, 4,61.

4-Etilil-1-metil-2-hinolonu 103-105 vispārēja iegūšanas metode. Argona atmosfērā tetrakis(trifenilfosfīn)pallādijs(0) (0,11 g, 0,10 mmol), pallādijs(II) acetāts (0,01 g, 0,05 mmol), vara(I) jodīds (0,04 g, 0,20 mmol) un trifenilfosfīns (0,03 g, 0,10 mmol) šķīdumam sausā DMF (2mL) pievieno 1-metil-4-trifluormetānsulfonil-1*H*-2-hinolonu (**102**) (0,30 g, 0,10 mmol) un 1,46 mmol terminālā alkīna šķīdumu DMF (4 mL) un trietilamīnu (2 mL). 24 Stundas maisa 50 °C temperatūrā. Maisījumu izlej 100 mL etilacetāta un pievieno 50 mL 2 % amonjaka šķīdumu. Organisko slāni pēc atdalīšanas mazgā ar piesātinātu nātrija hlorīda šķīdumu (3x50 mL) un žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta. Iztvaicē šķīdinātāju vakuumā un sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnhlorīds/etilacetāts/metanols, 10/5/1).

4-(3-Hidroksi-3-metilbutīnil)-1-metil-2-hinolons (103)

Iznākums: 65%, putas. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.70 (s, 6H, 2CH₃), 3.64 (s, 3H, CH₃), 3.90 (pl s, 1H, OH), 6.83 (s, 1H, 3-CH), 7.17-7.21 (m, 2H, 5,7-CH), 7.44-7.48 (m, 1H, 6-CH), 7.82-7.86 (m, 1H, 8-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.4, 31.1, 65.2, 76.5, 104.6, 114.1, 120.0, 122.1, 124.4, 127.0, 130.9, 132.3, 139.3, 161.7. Aprēķināts (C₁₅H₁₅NO₂): C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80. Noteikts: C, 74,45; H, 6,33; N, 5,77.

1-Metil-4-[3-(piperidīnil)prop-1-īnil]-2-hinolons (104)

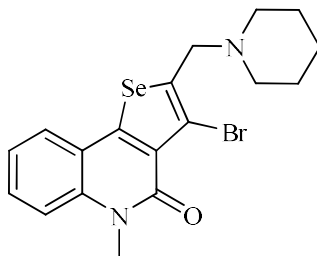
Iznākums: 59%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.45-1.49 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.64-1.70 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.60-2.62 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, CH₂N), 3.71 (s, 3H, CH₃), 6.88 (s, 1H, 3-CH), 7.28 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2, 8.0 Hz, 7-CH), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 5-CH), 7.59 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.2, 8.5 Hz, 6-CH), 8.03 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 8-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.8, 25.9, 29.4, 53.5, 80.0, 95.3, 114.2, 120.2, 122.2, 124.9, 127.5, 131.0, 132.6, 139.8, 161.5. Aprēķināts (C₁₈H₂₀N₂O): C, 77,11; H 7,19; N, 9,99. Noteikts: C, 77,08; H, 6,97; N, 9,81.

1-Metil-4-[3-(morfolīn-4-il)prop-1-īnil]-2-hinolons (105)

Iznākums: 70 %, eļļa. ^1H -KMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 2.68 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3.65 (s, 2H, CH_2N), 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.78 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 6.87 (s, 1H, 3-CH), 7.28 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 7-CH), 7.36 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 5-CH), 7.59 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.5$ Hz, 6-CH), 8.00 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 8-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.4, 48.1, 52.4, 66.8, 80.5, 94.1, 114.3, 120.0, 122.3, 125.0, 127.3, 131.1, 132.3, 139.8, 161.4. Aprēķināts ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$): C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92. Noteikts: C, 72,18; H, 6,43; N, 9,81.

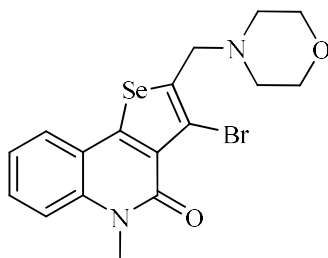
Selenofēn[3,2-*c*] un [2,3-*c*]hinolonu 99-100, 106-108 vispārēja iegūšanas metode. Selēna dioksīda (0,44 g, 4,00 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (4 mL) pievieno etinil-1-metil-2-hinolona (96-98, 103-105) (1 mmol) šķīdumu dioksānā (12 mL) un maisa 24 stundas. Maisījumu izlej 100 mL metilēnhlorīda un neitralizē ar nātrija karbonāta ūdens šķīdumu līdz vides pH 8. Organisko slāni mazgā ar ūdeni (2x50 mL) un žāv virs bezūdens nātrija sulfāta. Šķīdinātāju iztvaicē vakuumā un sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluentis: petrolēteris/EtOAc, 2/1; vai metilēnhlorīds/EtOAc, 10/1).

3-Brom-5-metil-2-piperidīn-1-ilselenofēn[3,2-*c*]hinolons (99)



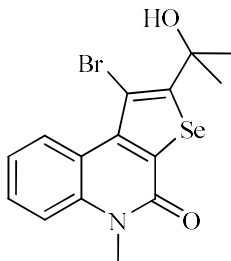
Iznākums: 77%, k.t. 154-156 °C. ^1H -KMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.46-1.51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60-1.67 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.58-2.63 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.74 (s, 2H, CH_2N), 3.76 (s, 3H, CH_3), 7.21-7.27 (m, 1H, 7-CH), 7.38 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 9-CH), 7.53 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.4$ Hz, 8-CH), 7.66 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 6-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.9, 22.8, 29.5, 52.4, 55.4, 114.8, 117.1, 118.4, 122.7, 125.6, 126.4, 128.3, 131.0, 136.8, 154.6, 157.4. Aprēķināts ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$): C, 49,34; H, 4,37; N, 6,39. Noteikts: C, 49,28; H, 4,12; N, 6,21.

3-Brom-5-metil-2-(morfolīn-4-ilmetil)selenofēn[3,2-c]hinolons (100)



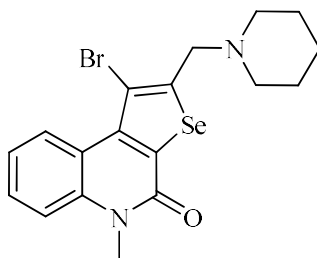
Savienojums iegūts tīrā veidā pēc ekstrakcijas. Iznākums: 75%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 2.68 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, (CH₂)₂N), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.76 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, O(CH₂)₂), 3.81 (s, 2H, CH₂N), 7.22 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 7.8$ Hz, 7-CH), 7.36 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 7.52 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.5$ Hz, 8-CH), 7.62 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 29.5, 54.0, 59.0, 67.0, 114.9, 119.4, 122.4, 125.2, 128.5, 129.9, 136.7, 145.0, 146.9, 150.2, 157.9. Aprēķināts (C₁₇H₁₇BrN₂O₂Se): C, 46,39; H, 3,89; N, 6,36. Noteikts: C, 46,27; H, 3,87; N, 6,23.

1-Brom-2-(1-hidroksi-1-metiletil)-5-metilselenofēn[2,3-c]hinolons (106)



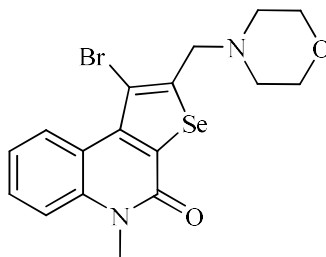
Savienojums iegūts tīrā veidā pēc ekstrakcijas. Iznākums: 99%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.71 (s, 6H, 2CH₃), 3.71 (s, 3H, NCH₃), 6.57 (pl s, 1H, OH), 7.35-7.39 (m, 1H, 7-CH), 7.64-7.65 (m, 2H, 8,9-CH), 9.40 (dd, 1H, $J = 0.9, 8.2$ Hz, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 27.7, 29.7, 73.1, 98.9, 116.0, 118.8, 121.5, 122.2, 129.2, 132.5, 138.8, 139.1, 157.2, 168.0. Aprēķināts (C₁₇H₁₇BrN₂O₂Se): C, 45,14; H, 3,54; N, 3,51. Noteikts: C, 45,17; H, 3,52; N, 3,49.

1-Brom-5-metil-2-(piperidīn-1-ilmetil)selenofēn[2,3-*c*]hinolons (107)



Iznākums: 80%, k.t. 168-170 °C. ^1H -KMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.45-1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.62-1.67 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.61-2.65 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.73 (s, 2H, CH_2N), 3.80 (s, 3H, CH_3), 7.30 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 7-CH), 7.44 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 7.55 (ddd, 1H, $J = 1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 8-CH), 9.37 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 6-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.9, 26.1, 29.9, 55.3, 60.4, 102.7, 115.1, 119.6, 121.6, 123.8, 128.8, 134.3, 139.0, 139.5, 157.6, 158.5. Aprēķināts ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Se}$): C, 49,34; H, 4,37; N, 6,39. Noteikts: C, 49,22; H, 4,18; N, 6,28.

1-Brom-5-metil-2-(morfolīn-4-ilmetil)selenofēn[2,3-*c*]hinolons (108)



Iznākums: 75%, k.t. = 188-190 °C. ^1H -KMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 2.71 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3.78 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.80 (s, 2H, CH_2N), 3.81 (s, 3H, CH_3), 7.33 (ddd, 1H, $J = 1.0, 7.2, 8.2$ Hz, 7-CH), 7.47 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 7.56-7.60 (m, 1H, 8-CH), 9.39 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.2$ Hz, 6-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 30.1, 54.2, 60.1, 67.0, 103.6, 115.2, 119.6, 121.7, 123.8, 129.0, 134.5, 139.1, 139.6, 156.0, 158.5. Aprēķināts ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$): C 46.39; H 3.89; N 6.36. Noteikts: C 46.28; H 3.94; N 6.22.

3.4. Selenofēn[3,2-*c*] un [2,3-*c*]kumarīnu sintēze

Izejvielu sintēze

3-Etinilkumarīnu 110-113 vispārēja iegūšanas metode. Argona atmosfērā pallādijs(II) hlorīdu (0,04 g, 0,22 mmol), trifenilfosfīnu (0,12 g, 0,44 mmol) un vara(I) jodīdu 40 °C temperatūrā

suspendē sausā NMP (4 mL). Pēc 10 minūtēm pievieno 3-bromkumarīna **109** (0,50 g, 2,20 mmol) un terminālā acetilēna (3,30 mmol) šķīdumu NMP (5 mL). Pievieno 1 mL trietilamīna un 20 stundas maisa 55 °C temperatūrā. Ampulu ar reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka šķīduma un maisa 15 min. Atdala organisko slāni, ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl šķīdumu (3×150 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluenti: metilēnhlorīds/metanols, 10/1).

4-(3-hidroksi-3-metilbut-1-īnil)hromēn-2-ons (110) [230]

Iznākums: 46%. ¹H-KMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (m.d.): 1.64 (s, 6H, 2CH₃), 2.50 (pl s, 1H, OH), 7.23-7.34 (m, 3H, ArH), 7.40-7.57 (m, 2H, ArH).

3-(3-(Piperidīn-1-il)prop-1-īnil)hromēn-2-ons (111)

Iznākums: 42%, k.t. 95-97 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.44-1.49 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.60-1.63 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.55-2.58 (m, 4H, NCH₂), 3.53 (s, 2H, CH₂N), 7.25-7.32 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.44 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 5-CH), 7.50 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.6, *J* = 8.4 Hz, 7-CH), 7.84 (1H, s, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.8, 25.9, 48.5, 53.4, 78.9, 92.4, 112.9, 116.7, 118.7, 124.7, 127.5, 131.9, 144.8, 153.2, 159.5. Aprēķināts (C₁₇H₁₇NO₂): C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24. Notekts: C, 76,11; H, 6,33; N, 5,07.

3-(3-(Morfolīn-4-il)prop-1-īnil)hromēn-2-ons (112)

Iznākums: 41 %, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.64 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz, CH₂N), 3.56 (s, 2H, CH₂N), 3.76 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz, OCH₂), 7.27-7.31 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.45 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 5-CH), 7.52 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.6, 8.4 Hz, 1H, 7-CH), 7.85 (s, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 48.1, 52.3, 66.8, 79.4, 91.2, 112.6, 116.7, 118.6, 124.7, 127.6, 132.1, 145.1, 153.2, 159.4. Aprēķināts (C₁₆H₁₅NO₃): C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Notekts: C, 71,24; H, 5,50; N, 5,13.

3-(3-(4-Metilpiperazīn-1-il)-prop-1-īnil)hromēn-2-ons (113)

Iznākums: 40%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.58 (m, 4H, CH₂NCH₃), 2.65-2.74 (m, 4H, NCH₂), 3.58 (s, 2H, CH₂N), 7.25-7.32 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.44 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 5-CH), 7.51 (ddd, 1H, *J* = 1.4, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 7-CH), 7.85 (s, 1H, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 45.9, 47.7, 51.9, 54.9, 79.3, 91.6,

112.7, 116.7, 118.7, 124.7, 127.6, 132.1, 145.1, 153.2, 159.4. Aprēķināts (C₁₇H₁₈N₂O₂): C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92. Notekts: C, 72,16; H, 6,47; N, 9,59.

Etinilkumarīnu 119-122 vispārēja iegūšanas metode. Argona atmosfērā kumarīnu **118** (0,50 g, 1,70 mmol), tetrakis(trifenilfosfīn)pallādiju(0) (0,10 g, 0,09 mmol) un vara(I) jodīdu suspensijā sausa DMF (5 mL). Pievieno trietilamīnu (0,7 mL, 5,1 mmol) un terminālā alkīna (2,50 mmol) šķīdumu DMF (2 mL). Maisa 20 stundas istabas temperatūrā, izlej 150 mL etilacetāta. Pievieno 50 mL 2% amonjaka šķīdumu un maisa 15 min. Atdala organisko slāni, ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (2×100 mL). Apvienoto organisko slāni skalo ar 150 mL piesātināta NaCl šķīduma (3×150 mL), žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta un iztvaicē vakuumā. Sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnchlorīds/metanols, 10/1).

4-(3-Hidroksi-3-metilbut-1-īnil)hromēn-2-ons (119) [231]

Iznākums: 98%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.69 (s, 6H, CH₃), 2.88 (pl s, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, 3-CH), 7.23-7.28 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.50 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 5-CH), 7.75 (dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.0, 65.6, 75.5, 107.3, 116.8, 118.2, 118.6, 124.5, 126.5, 132.3, 137.0, 153.3, 160.3.

4-(3-(Piperidīn-1-il)-prop-1-īnil)hromēn-2-ons (120)

Iznākums: 75%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.44-1.50 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.63-1.69 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.58-2.62 (m, 4H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, CH₂N), 6.54 (s, 1H, 3-CH), 7.29-7.34 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.54 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 5-CH), 7.85 (dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.7, 25.9, 48.6, 53.5, 78.9, 99.2, 116.9, 118.4, 118.9, 124.4, 126.7, 132.2, 137.3, 153.5, 160.1. Aprēķināts (C₁₇H₁₇NO₂): C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24. Notekts: C, 76,27; H, 6,44; N, 5,19.

4-(3-(Morfolīn-4-il)prop-1-īnil)hromēn-2-ons (121)

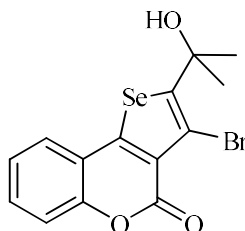
Iznākums: 76%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.66 (t, 4H, J = 4.6 Hz, CH₂N), 3.67 (s, 2H, CH₂N), 3.79 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂), 6.54 (s, 1H, 3-CH), 7.29-7.33 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.55 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 5-CH), 7.83 (dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 48.1, 52.4, 66.8, 79.3, 97.9, 117.0, 118.3, 119.1, 124.4, 126.5, 132.3, 136.9, 153.5, 160.0. Aprēķināts (C₁₆H₁₅NO₃): C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Notekts: C, 71,33; H, 5,67; N, 5,19.

4-(3-(4-Metilpiperazīn-1-il)prop-1-īnil)hromēn-2-ons (122)

Iznākums: 67%, eļļa. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.29 (s, 1H, CH₃), 2.42-2.57 (m, 4H, CH₂NCH₃), 2.65-2.76 (m, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 2H, CH₂N), 6.51 (s, 1H, 3-CH), 7.25-7.30 (m, 2H, 6-CH, 8-CH), 7.52 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 5-CH), 7.81 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 7-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 45.8, 47.5, 51.9, 54.7, 78.9, 98.3, 116.6, 118.1, 118.7, 124.2, 126.5, 132.0, 136.9, 153.2, 159.8. Aprēķināts (C₁₇H₁₈N₂O₂): C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92. Notekts: C, 72,24; H, 6,40; N, 9,69.

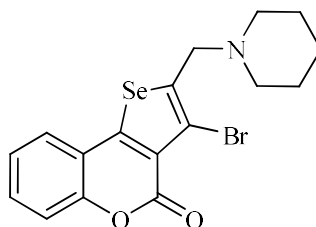
Selenofēnkumarīnu 114-117, 123-126 vispārēja iegūšanas metode. Selēna dioksīda (0.22 g, 2.00 mmol) šķīdumam koncentrētā HBr (2 mL) pievieno etinilkumarīna (**110-113, 119-122**) (1 mmol) šķīdumu dioksānā (8-10 mL) un maisa 24-48 stundas. Maisījumu izlej 100 mL metilēnchlorīda un neitralizē ar nātrija karbonāta šķīdumu līdz vides pH 8. Organisko slāni mazgā ar ūdeni (2x50 mL) un žāvē virs bezūdens nātrija sulfāta. Šķīdinātāju iztvaicē vakuumā un sauso atlikumu attīra uz hromatogrāfiskās kolonnas (eluents: metilēnchlorīds/EtOAc).

3-Brom-2-(1-Hidroksi-1-metiletil)selenofēn[3,2-*c*]hromēn-4-ons (114)



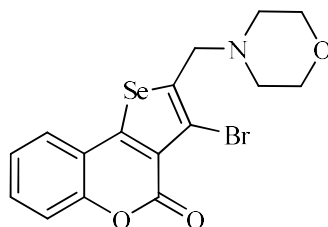
Iznākums: 71%, k.t. = 224-225 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.84 (s, 6H, CH₃), 2.86 (pl s, 1H, OH), 7.26 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 6-CH), 7.35 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 8-CH), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 7-CH), 7.57 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.7, 74.8, 102.7, 117.1, 118.6, 124.2, 124.6, 125.4, 130.8, 150.1, 152.5, 155.8, 156.2. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 39.74 MHz) δ (m.d.): 605.9. ŠH-MS *m/z* 387 [M+1]. Aprēķināts (C₁₄H₁₁BrO₃Se): C, 43,55; H, 2,87. Notekts: C, 43,46; H, 2,88.

3-Brom-2-piperidīn-1-ilmetilselenofēn[3,2-*c*]hromēn-4-ons (115)



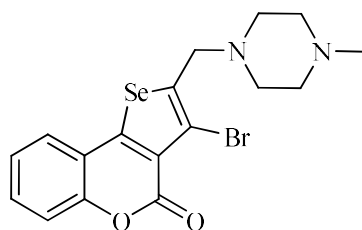
Iznākums: 72%, k.t. = 224-226 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.46-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.60-1.66 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.58-2.65 (m, 4H, NCH₂), 3.72 (s, 2H, CH₂N), 7.25 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 6-CH), 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 8-CH), 7.45 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 7-CH), 7.55 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.9, 26.0, 55.1, 59.1, 117.1, 118.9, 124.2, 124.6, 130.7, 150.1, 155.6, 158.9. ŠH-MS *m/z* 426 [M+1]. Aprēķināts (C₁₇H₁₆BrNO₂Se): C, 48,02; H, 3,79; N, 3,29. Notekts: C, 48,00; H, 3,95; N, 3,01.

3-Brom-2-morfolīn-4-il-metilselenofēn[3,2-*c*]hromēn-4-ons (116)



Iznākums: 75%, k.t. = 215-216 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.68 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz, CH₂N), 3.75 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz, OCH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂N), 7.26 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.35 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 8-CH), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 7-CH), 7.54 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 1H, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 53.9, 58.8, 67.0, 106.7, 117.1, 118.8, 124.2, 124.6, 130.9, 146.9, 150.2, 154.1, 155.5. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 39.74 MHz) δ (m.d.): 616.4. ŠH-MS *m/z* 428 [M+1]. Aprēķināts (C₁₆H₁₄BrNO₃Se): C, 44,99; H, 3,30; N, 3,28. Notekts: C, 44,91; H, 3,22; N, 3,17.

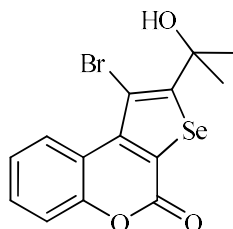
3-Brom-2-(4-metilpiperazīn-1-il)metilselenofēn[3,2-*c*]hromēn-4-ons (117)



Iznākums: 68%, k.t. > 230 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.42-2.56 (m, 4H, CH₂NCH₃), 2.64-2.78 (m, 4H, NCH₂), 3.77 (s, 2H, CH₂N), 7.25 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 6-CH), 7.34 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 8-CH), 7.46 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.2, 8.4 Hz, 7-CH), 7.54 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 1H, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 46.0, 53.6, 55.2, 58.4, 106.2, 117.1, 118.9, 124.2, 124.6, 130.8, 148.1, 150.2, 154.0, 155.5. ⁷⁷Se-

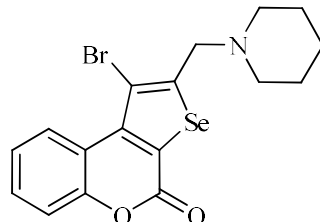
KMR (CDCl₃/TMS, 39.74 MHz) δ (m.d.): 618.2. ŠH-MS m/z 441 [M+1]. Aprēķināts (C₁₇H₁₇BrN₂O₂Se): C, 46,38; H, 3,89; N, 6,36. Notekts: C, 46,30; H, 3,71; N, 6,00.

1-Brom-2-(1-hidroksi-1-metiletil)selenofēn[2,3-c]hromēn-4-ons (123)



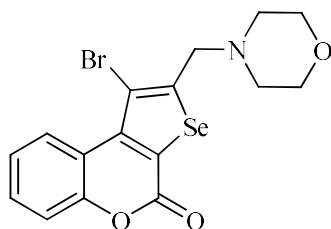
Iznākums: 70%, k.t. > 200 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.87 (s, 6H, CH₃), 2.94 (pl s, 1H, OH), 7.33 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 6-CH), 7.42 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 1H, 8-CH), 7.52 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 7-CH), 9.23 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 28.3, 75.3, 100.8, 117.9, 118.7, 122.9, 123.8, 126.7, 130.1, 143.9, 153.0, 157.9, 169.9. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 39.74 MHz) δ (m.d.): 624.4. ŠH-MS m/z 387 [M+1]. Aprēķināts (C₁₄H₁₁BrO₃Se): C, 43,55; H, 2,87. Notekts: C, 43,51; H, 2,82.

1-Brom-2-piperidīn-1-il-metilselenofēn[2,3-c]hromēn-4-ons (124)



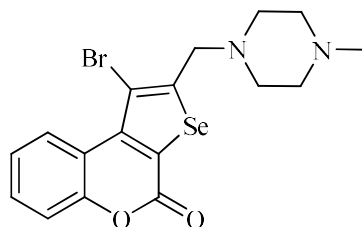
Iznākums: 64%, k.t. = 193-195 °C. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.46-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.62-1.67 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.62-2.67 (m, 4H, NCH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂N), 7.33 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 6-CH), 7.43 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 8-CH), 7.52 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 7-CH), 9.12 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 9-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.8, 26.2, 55.4, 60.4, 117.8, 118.5, 123.4, 123.8, 130.0, 143.8, 153.1, 158.0. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃/TMS, 39.74 MHz) δ (m.d.): 638.2. ŠH-MS m/z 426 [M-1]. Aprēķināts (C₁₇H₁₆BrNO₂Se): C, 48,02; H, 3,79; N, 3,29. Notekts: C, 47,88; H, 3,61; N, 3,11.

1-Brom-2-morfolīn-4-il-metilselenofēn[2,3-c]hromēn-4-ons (125)



Iznākums: 65%, k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 2.73 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz, CH_2N), 3.76-3.79 (m, 6H, CH_2N , OCH_2), 7.34 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 1H, 6-CH), 7.43 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 8-CH), 7.52 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 7-CH), 9.12 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 9-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 54.2, 60.1, 67.0, 103.8, 117.8, 123.3, 123.9, 130.2, 143.5, 153.0, 157.8, 160.9. ^{77}Se -KMR (CDCl_3/TMS , 39.74 MHz) δ (m.d.): 616.4. ŠH-MS m/z 428 [$\text{M}+1$]. Aprēķināts ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{Se}$): C, 44,99; H, 3,30; N, 3,28. Notekts: C, 44,79; H, 3,14; N, 3,22.

1-Brom-2-(4-metilpiperazīn-1-il)-metilselenofēn[2,3-c]hromēn-4-ons (126)



Iznākums: 67%, k.t. > 200 °C. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.46-2.57 (m, 4H, CH_2NCH_3), 2.72-2.80 (m, 4H, NCH_2), 3.77 (s, 2H, CH_2N), 7.34 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 6-CH), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 8-CH), 7.53 (ddd, 1H, $J = 1.4, 7.2, 8.4$ Hz, 7-CH), 9.14 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 9-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 45.9, 53.8, 55.2, 59.6, 103.4, 117.8, 118.4, 123.4, 123.9, 127.6, 130.1, 143.5, 153.1, 157.9, 162.0. ^{77}Se -KMR (CDCl_3/TMS , 39.74 MHz) δ (m.d.): 635.6. ŠH-MS m/z 441 [$\text{M}+1$]. Aprēķināts ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Se}$): C, 46,38; H, 3,89; N, 6,36. Notekts: C, 46,27; H, 3,81; N, 6,20.

3.5. Propargilpiridīnu un propargiltiazola reakcijas ar selēna un telūra bromīdiem

Propargilpiridīnu 127a-e vispārēja iegūšanas metode. Termināla alkīna (0.02 mol) vai hidroksilgrupu saturošā alkīna (0.04 mol) šķīdumu sausā THF atdzesē līdz -20 °C un lēni pievieno 2.2 N (0.02 mol vai 0.04 mol) *n*-BuLi. Maisa 30 min, tālāk reakcijas maisījumu atdzesē līdz -78 °C un pievieno acetilpiridīnu (1.24 g, 0.01 mol) vai benzoilpirīnu (2 g, 0.01 mol), pa nakti atstāj maisīties. Nākamajā dienā pievieno piesātināto NH_4Cl ūdens šķīdumu (150 mL) un

200 mL etilacetāta. Atdala organisko slāni, to žāvē virs bezūdens Na₂SO₄ un iztvaicē. Sauso atlikumu pārkristalizē no dietilētera vai attīra hromatogrāfiski.

Lai iegūtu 2-(Piridīn-2-il)but-3-īn-2-olu **127e**, 2-(piridīn-2-il)-4-(trimetilsilil)but-3-īn-2-olu saturošo reakcijas maisījumu bez attīrīšanas izšķīdina metanolā un pievieno K₂CO₃ pārākumu. Pēc 12 stundām iztvaicē metanolu, atlikumam pievieno etilacetātu (150 mL) un ūdeni (100 mL), atdala organisko slāni, to žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, iztvaicē šķīdinātāju un sauso atlikumu attīra hromatogrāfiski (eluents: metilēnhlorīds/etilacetāts, 10/1).

1-(3-Hidroksi-3-(piridīn-2-il)but-1-inil)cikloheksānols (127a)

Iznākums: 71%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1.15-1.25 (m, 1H, cikloheksānols), 1.42-1.58 (m, 5H, cikloheksānols), 1.62-1.68 (m, 2H, cikloheksānols), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.84-1.91 (m, 2H, cikloheksānols), 2.40 (pl s, 1H, OH), 5.43 (pl s, 1H, OH), 7.22 (ddd, 1H, $J = 1.1, 4.8, 7.6$ Hz, 5-CH), 7.57 (dt, 1H, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 3-CH), 7.72 (ddd, 1H, $J = 1.8, 7.6, 8.0$ Hz, 4-CH), 8.49 (ddd, 1H, $J = 1.1, 1.8, 4.8$ Hz, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 23.3, 25.1, 32.4, 39.8, 68.4, 68.5, 87.3, 87.6, 119.9, 122.7, 137.3, 147.3, 161.9.

4-Fenil-2-(piridīn-2-il)but-3-īn-2-ols (127b) [232]

Iznākums: 79%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1,87 (s, 3H, CH₃), 7,27-7,31 (m, 4H, Ph, 5-CH), 7,43-7,45 (m, 2H, Ph), 7,68 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 3-CH), 7,77 (ddd, 1H, $J = 1,6, 7,2, 8,0$ Hz, 4-CH), 8,54 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,6, 4,9$ Hz, 6-CH).

1-(3-Hidroksi-3-fenil-3-(piridīn-2-il)prop-1-inil)cikloheksānols (127c)

Iznākums: 87%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 1,15-1,21 (m, 1H, cikloheksānols), 1,44-1,64 (m, 7H, cikloheksānols), 1,80-1,84 (m, 2H, cikloheksānols), 6,75 (s, 1H, OH), 7,19-7,25 (m, 2H, Ph), 7,28-7,32 (m, 2H, Ph, 5-CH), 7,59-7,62 (m, 2H, Ph), 7,74 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 3-CH), 7,79 (ddd, 1H, $J = 1,8, 7,2, 8,0$ Hz, 4-CH), 8,45 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,8, 4,7$ Hz, 6-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃/TMS, 100.6 MHz) δ (m.d.): 22,6, 24,9, 66,7, 73,7, 86,0, 90,1, 119,4, 122,2, 126,1, 126,9, 127,6, 136,8, 145,4, 148,1, 163,3. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš C₂₁H₁₈NOSe [M+1]: 307.1572, noteikts: 307.1564.

1,3-Difenil-1-(piridīn-2-il)prop-2-īn-1-ols (127d) [233]

Iznākums: 89%. ¹H-KMR (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ (m.d.): 7.23-7.38 (m, 7H, Ph), 7.47-7.53 (m, 3H, Ph), 7.67-7.72 (m, 3H, piridīns), 8.55 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,6, 4,9$ Hz, 6-CH).

2-(Piridīn-2-il)but-3-īn-2-ols (127e) [234]

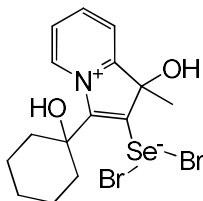
Iznākums: 72%. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 1.79 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, 1H, CH), 5.47 (pl s, 1H, OH), 7.26 (ddd, 1H, $J = 1.0, 4.9, 7.4$ Hz, 5-CH), 7.61 (dt, 1H, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 3-CH), 7.75 (ddd, 1H, $J = 1.6, 7.4, 8.0$ Hz, 4-CH), 8.52 (ddd, 1H, $J = 1.0, 1.6, 4.9$ Hz, 6-CH).

4-Fenil-2(tiazol-2-il)but-3-īn-2-ols (128). Fenilacetilēna (2,73 g, 26,77 mmol) un 18-krauna-6 ētera (0,83 g, 3,15 mmol) šķīdumam sausā toluolā pievieno tikko izkarsētu CsF (0,5 g, 3,15 mmol) un trimetilsililacetilēnu (2,62 g, 26,77 mmol). Maisa 3 stundas 50°C temperatūrā. Tālāk reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un pievieno 2-acetiltiazolu (2 g, 15,75 mmol) sausā toluolā un turpina maisīt līdz rītam. Nākamajā dienā iztvaicē toluolu un sauso atlikumu izšķīdina metanolā. Pievieno K_2CO_3 pārākumu un maisa 12 stundas. Pēc šķīdinātāja iztvaicēšanas, atlikumu attīra hromatogrāfiski (eluents: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 3/1).

Iznākums: 44%. $T_k = 114-115^\circ\text{C}$. ^1H -KMR (CDCl_3/TMS , 400 MHz) δ (m.d.): 2.05 (s, 3H, CH_3), 4.02 (pl s, 1H, OH), 7.27-7.34 (m, 4H, Ph), 7.44-7.47 (m, 2H, Ph, 4-CH), 7.77 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, 5-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3/TMS , 100.6 MHz) δ (m.d.): 31.7, 68.9, 84.9, 90.5, 119.8, 121.9, 128.2, 128.7, 131.8, 142.5, 174.9.

Indolizīnij selenātu 129a-b, 130 iegūšanas vispārēja metodika. Pulverveida selēna (98 mg, 0.62 mmol) suspensijai sausā CCl_4 (2 mL) aptumšotos apstākļos (kolbu ietin follijā) pievieno 1M Br_2 šķīdumu CCl_4 (0.62 mL) un maisa 24 stundas. Izveidojušajam SeBr_2 pievieno propargilpiridīnu **127a-d** (0.41 mmol) vai tiazolu **128** (94 mg, 0.41 mmol) šķīdumu sausā dioksānā. Izveidojušās nogulsnes nofiltrē un pārkristalizē no sausa acetonitrila, iegūstot tīrus **129a-b** un **130** savienojumus. Iegūt atiecīgos **129c-d** savienojumus neizdevās.

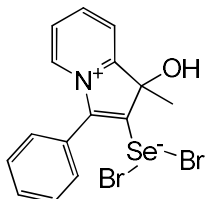
Dibrom(1-hidroksi-3-(1-hidroksicikloheksil)-1-metil-1H-indolizīnij-2-il)selenāts (129a)



Iznākums: 50%. $T_k = 176-178^\circ\text{C}$. ^1H -KMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (m.d.): 1.25-1.35 (m, 1H, cikloheksānols), 1.60-1.87 (m, 5H, cikloheksānols), 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.23-2.27 (m, 2H, cikloheksānols), 2.56-2.71 (m, 2H, cikloheksānols), 8.05 (ddd, 1H, $J = 1.0, 6.4, 7.8$ Hz, 5-CH),

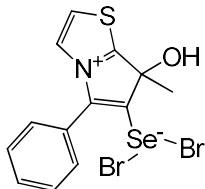
8.34 (dd, 1H, $J = 1.0, 6.4$ Hz, 7-CH), 8.60 (dt, 1H, $J = 1.0, 7.8$ Hz, 6-CH), 9.88 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, 4-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.4, 22.4, 24.7, 26.3, 33.9, 34.3, 72.4, 83.6, 122.7, 126.7, 137.3, 140.3, 145.1, 160.9. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 490.6.

Dibrom(1-hidroksi-1-metil-3-fenil-1H-indolizīnij-2-il)selenāts (129b)



Iznākums: 60%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.87 (s, 3H, CH_3), 7.67-7.70 (m, 3H, Ph), 7.91-7.94 (m, 2H, Ph), 7.98 (ddd, 1H, $J = 1.4, 6.4, 7.6$ Hz, 5-CH), 8.43 (dd, 1H, $J = 1.0, 6.4$ Hz, 7-CH), 8.62-8.67 (m, 2H, 4,6-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 25.2, 83.2, 122.9, 125.8, 127.3, 128.7, 130.3, 130.9, 136.3, 144.5, 144.7, 145.8, 159.9. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 450.7.

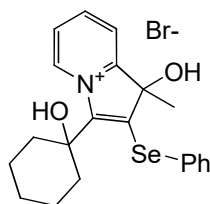
Dibrom(7-hidroksi-7-metil-5-fenil-7H-pirol[2,1-b]tiazol-4-ij-6-il)selenāts (130)



Iznākums: 50%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.92 (s, 3H, CH_3), 7.64-7.67 (m, 3H, Ph), 8.01-8.04 (m, 2H, Ph), 8.34 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, 4-CH), 8.41 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, 5-CH). ^{13}C -KMR (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 35.8, 93.0, 128.5, 136.2, 137.4, 138.3, 139.2, 150.0, 151.8, 187.8. ^{77}Se -KMR (DMSO- d_6 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 479.9.

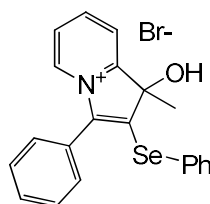
2-Fenilselanil-indolizīnija bromīdu 131a-e, 132 vispārēja iegūšanas metodika. Ledus vannā atdzesētam PhSeBr (0,354 g, 1,5 mmol) šķīdumam sausā metilēnhlorīdā piepilina **127a-e** (1 mmol) vai 4-fenil-2-(tiazol-2-il)but-3-īn-2-ola (**128**) (0,229 g, 1 mmol) šķīdumu CH_2Cl_2 . Pēc 30 min iztvaicē šķīdinātāju un maisījumu sadala hromatogrāfiski (eluents: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1) vai pārkristalizē no $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 1/3 maisījuma.

1-Hidroksi-3-(1-hidroksicikloheksil)-1-metil-2-(fenilselanil)-1H-indolizīnija bromīds (131a)



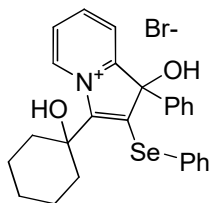
Iznākums: 62%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (m.d.): 1.11-1.22 (m, 1H, cikloheksānols), 1.50-1.62 (m, 2H, cikloheksānols), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.69-1.72 (m, 1H, cikloheksānols), 1.84-1.94 (m, 2H, cikloheksānols), 2.01-2.08 (m, 1H, cikloheksānols), 2.19-2.28 (m, 2H, cikloheksānols), 2.30-2.38 (m, 1H, cikloheksānols), 7.34-7.38 (m, 3H, Ph), 7.64-7.67 (m, 2H, Ph), 8.03 (ddd, 1H, $J = 1.1, 6.4, 7.7$ Hz, 5-CH), 8.25 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.7$ Hz, 7-CH), 8.56 (dt, 1H, $J = 1.1, 7.7$ Hz, 6-CH), 10.00 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, 4-CH). ^{13}C -KMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.8, 21.9, 25.2, 26.3, 37.0, 37.5, 73.7, 84.2, 123.8, 127.8, 129.5, 130.1, 130.7, 134.5, 135.9, 141.9, 146.0, 148.8, 163.1. ^{77}Se -KMR (CD_3OD , 76.36 MHz) δ (m.d.): 302.3. ŠH-MS m/z 402 [M+1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Se}$ [M+1]: 402.0967, noteikts: 402.0976.

1-Hidroksi-1-metil-3-fenil-2-(fenilselanil)-1H-indolizīnija bromīds (131b)



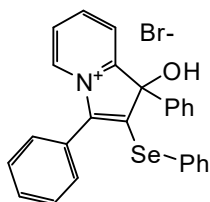
Iznākums: 59%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (m.d.): 1.86 (s, 3H, CH_3), 7.09-7.13 (m, 2H, Ph), 7.20-7.24 (m, 1H, Ph), 7.37-7.45 (m, 6H, Ph), 7.45-7.52 (m, 1H, Ph), 7.96 (ddd, 1H, $J = 1.3, 6.4, 8.0$ Hz, 5-CH), 8.36-8.43 (m, 2H, 4,7-CH), 8.57 (dt, 1H, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 6-CH). ^{13}C -KMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ (m.d.): 25.1, 83.6, 123.9, 126.0, 126.3, 128.5, 129.9, 130.4, 130.6, 131.9, 132.2, 135.9, 136.3, 140.9, 142.8, 145.8, 161.9. ^{77}Se -KMR (CD_3OD , 76.36 MHz) δ (m.d.): 303.8. ŠH-MS m/z 380 [M+1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NOSe}$ [M+1]: 380.0548, noteikts: 380.0562.

1-Hidroksi-3-(1-hidroksicikloheksil)-1-fenil-2-(fenilselanil)-1*H*-indolizīnija bromīds (131c)



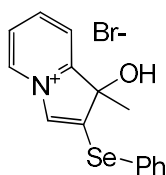
Iznākums: 90%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.28-1.39 (m, 1H, cikloheksānols), 1.67-2.06 (m, 6H, cikloheksānols), 2.33-2.42 (m, 2H, cikloheksānols), 2.51-2.54 (m, 1H, cikloheksānols), 3.96 (s, 1H, OH), 5.29 (s, 1H, OH), 6.93-6.97 (m, 2H, Ph), 7.00-7.02 (m, 2H, Ph), 7.09-7.19 (m, 4H, Ph), 7.27-7.29 (m, 2H, Ph), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 7-CH), 7.69 (ddd, 1H, $J = 1.1, 6.4, 8.0$ Hz, 5-CH), 8.03 (dt, 1H, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 6-CH), 9.78 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, 4-CH). ^{13}C -KMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.8, 20.9, 35.1, 37.6, 67.1, 72.3, 86.3, 123.2, 123.5, 124.4, 125.5, 128.0, 128.5, 128.8, 135.7, 137.9, 138.7, 138.9, 141.9, 142.2, 162.7. ^{77}Se -KMR (CDCl_3 , 76.36 MHz) δ (m.d.): 374.4. ŠH-MS m/z 464 [M+1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BNO}_2\text{Se}$ [M+1]: 464.1123, noteikts: 464.1119.

1-Hidroksi-1,3-difenil-2-(fenilselanil)-1*H*-indolizīnija bromīds (131d)



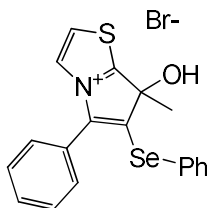
Iznākums: 94%. $T_k > 200$ °C. ^1H -KMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (m.d.): 6.96-7.00 (m, 2H, Ph), 7.14-7.18 (m, 3H, Ph), 7.38-7.40 (m, 3H, Ph), 7.48-7.58 (m, 7H, Ph), 7.95-7.99 (m, 2H, 5,7-CH), 8.47 (dt, 1H, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 6-CH), 8.51 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, 4-CH). ^{13}C -KMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ (m.d.): 87.1, 124.9, 125.1, 126.5, 128.8, 130.0, 130.2, 130.4, 130.8, 131.9, 132.4, 136.4, 137.2, 137.3, 140.7, 144.1, 146.0, 162.2. ^{77}Se -KMR (CD_3OD , 76.36 MHz) δ (m.d.): 325.7. ŠH-MS m/z 442 [M+1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NOSe}$ [M+1]: 442.0705, noteikts: 442.0724.

1-Hidroksi-1-metil-2-(fenilselanil)-1*H*-indolizīnija bromīds (131e)



Iznākums: 29%. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.71 (s, 3H, CH₃), 6.37 (pl s, 1H, OH), 6.98 (s, 1H, 3-CH), 7.38-7.43 (m, 3H, Ph), 7.71-7.74 (m, 2H, Ph), 7.81-7.86 (m, 1H, 5-CH), 8.24-8.26 (m, 2H, 6,7-CH), 9.02 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 4-CH). ¹³C-KMR (CD₃OD, 100.6 MHz) δ (m.d.): 25.8, 82.3, 123.3, 123.8, 124.6, 127.1, 129.9, 130.3, 135.6, 142.3, 151.0, 160.9. ŠH-MS m/z 304 [M+1]. Aprēķināts (C₁₅H₁₄BrNOSe): C, 47,02; H, 3,68; N, 3,66. Noteikts: C, 47,11; H, 3,71; N, 3,62.

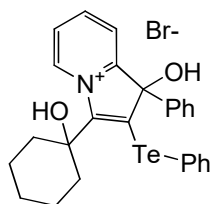
7-Hidroksi-7-metil-5-fenil-6-(fenilselanil)-7*H*-pirol[2,1-*b*]tiazol-4-ija bromīds (132)



Iznākums: 29%. $T_k = 182-183$ °C. ¹H-KMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (m.d.): 1.81 (s, 3H, CH₃), 7.07-7.17 (m, 3H, Ph), 7.36-7.47 (m, 5H, Ph), 7.51-7.53 (m, 2H, Ph), 7.60 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 5-CH), 8.47 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 4-CH). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (m.d.): 25.6, 82.5, 125.3, 125.7, 125.8, 128.3, 129.1, 129.2, 129.8, 130.9, 131.0, 134.4, 138.7, 139.6, 177.3. ⁷⁷Se-KMR (CDCl₃, 76.36 MHz) δ (m.d.): 305.4. ŠH-MS m/z 386 [M+1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš C₁₉H₁₆BrSNOSe [M+1]: 386.0112, noteikts: 386.0110.

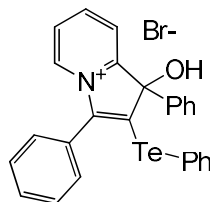
2-Feniltellanil-indolizīnija bromīdu 133c,d un 134 vispārēja iegūšanas metodika. Difeniltelurīda (0,37 g, 0,9 mmol) šķīdumam sausā CH₂Cl₂ pievieno 1M Br₂ (0,72 mmol, 0,72 mL) šķīdumu CH₂Cl₂. Pēc 30 minūtēm izveidojušajam PhTeBr maisījumam piepilina **127c,d** vai **128** (0,54 mmol) šķīdumu CH₂Cl₂. Pēc 12 stundām, iztvaicē šķīdinātāju un maisījumu sadala hromatogrāfiski (eluents: paskābināts ūdens/acetoniitrils, 40/60), iegūstot tīrus **133c,d** un **134**.

1-Hidroksi-3-(1-hidroksicikloheksil)-1-fenil-2-(feniltellanil)-1*H*-indolizīnija bromīds (133c)



Iznākums: 73%. $T_k = 196-197\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-KMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m.d.): 1.23-1.34 (m, 1H, cikloheksānols), 1.54-1.94 (m, 6H, cikloheksānols), 2.03-2.10 (m, 2H, cikloheksānols), 2.18-2.26 (m, 1H, cikloheksānols), 6.44 (s, 1H, OH), 6.98-7.02 (m, 2H, Ph), 7.12-7.28 (m, 6H, Ph), 7.39-7.42 (m, 2H, Ph), 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, 7-CH), 7.98 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, 6-CH), 8.34 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, 5-CH), 9.59 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, 4-CH). $^{13}\text{C-KMR}$ (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 20.3, 20.4, 23.9, 33.3, 71.6, 85.9, 114.8, 123.3, 124.6, 126.8, 128.0, 128.2, 128.4, 136.4, 136.5, 138.0, 140.7, 143.5, 163.0. ŠH-MS m/z 512 [M+1]. Aprēķināts ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{Te}$): C, 52,75; H, 4,43; N, 2,37. Noteikts: C, 52,61; H, 4,41; N, 2,35.

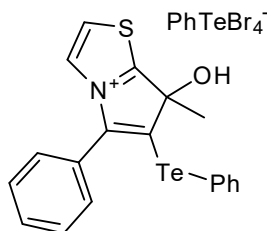
1-Hidroksi-1,3-difenil-2-(feniltellanil)-1*H*-indolizīnija bromīds (133d)



Iznākums: 92%. $T_k = 139-140\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-KMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (m.d.): 6.89-6.93 (m, 2H, Ph), 7.11-7.16 (m, 1H, Ph), 7.29-7.36 (m, 3H, Ph), 7.39-7.48 (m, 9H, Ph), 7.72 (ddd, 1H, $J = 1.0, 6.2, 7.8$ Hz, 5-CH), 7.86 (dt, 1H, $J = 1.0, 7.8$ Hz, 7-CH), 8.02 (dt, 1H, $J = 1.0, 6.2$ Hz, 4-CH), 8.08 (pl s, 1H, OH), 8.18-8.23 (m, 1H, 6-CH). $^{13}\text{C-KMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (m.d.): 87.1, 109.4, 124.6, 125.1, 125.8, 126.2, 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 131.0, 133.5, 135.9, 141.2. ŠH-MS m/z 492 [M+2].

7-Hidroksi-7-metil-5-fenil-6-(fenilteluranil)-7H-pirol[2,1-b]tiazol-4-ija tetrabromīds (134)

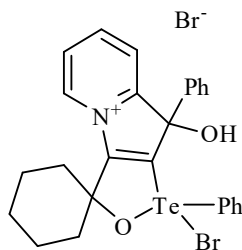
feniltelūra



Iznākums: 40%, eļļa. $^1\text{H-KMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ (m.d.): 1.84 (s, 3H, CH_3), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.23-7.28 (m, 1H, Ph), 7.46-7.57 (m, 5H, Ph), 7.61-7.64 (m, 2H, Ph), 8.06 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, 5-CH), 8.32 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, 4-CH). $^{13}\text{C-KMR}$ (CD_3OD , 100.6 MHz) δ (m.d.): 26.8, 85.4, 112.5, 128.2, 128.4, 128.8, 129.9, 130.3, 130.4, 130.5, 131.1, 132.3, 143.7. ŠH-MS m/z 434 [M].

1'-Brom-9'-hidroksi-1',9'-difenil-1',9'-dihidro-1' λ '⁴-spiro[cikloheksān-1,3-

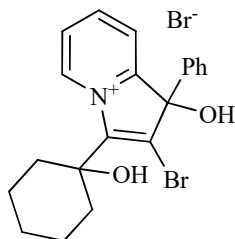
[1,2]oksatelurolo[3,4-*b*]indolizīn]-4'-ija bromīda (135) iegūšana. Ledus vannā atdzesētām difenilditelurīda (0,3 g, 0,7 mmol) šķīdumam sausā CH_2Cl_2 , pievieno 1M Br_2 (0,7 mmol, 0,7 mL) šķīdumu CH_2Cl_2 . Pēc 30 minūtēm izveidojušajam $\text{PhTeBr}_2\text{TePh}$ maisījumam piepilina **127c** (0,4 mmol, 0,12 g) šķīdumu CH_2Cl_2 . Pēc 4 stundām, iztvaicē šķīdinātāju, sauso atlikumu pārkristalizē no acetonitrila, iegūstot **133c** un **135** maisījumu, attiecībā 1:1. No deiterēta metanola izkrīt savienojuma **135** monokristāli.



Iznākums: 76%. $^1\text{H-KMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$, 400 MHz) δ (m.d.): 1.46-1.86 (m, 6H, cikloheksāns), 1.97-2.17 (m, 4H, cikloheksāns), 7.14-7.32 (m, 4H, Ph), 7.37-7.51 (m, 4H, Ph), 7.82-7.86 (m, 2H, Ph), 8.03 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.54 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 9.29 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$, 100.6 MHz) (m.d.): 22.0, 25.5, 37.4, 38.1, 85.8, 125.7, 125.9, 126.3, 127.4, 128.9, 130.3, 130.6, 132.3, 134.5, 135.3, 148.9, 165.9, 167.5, 167.9. ŠH-MS m/z 626 [M+HCOH].

2-Brom-1-hidroksi-3-(1-hidroksicikloheksil)-1-fenil-1H-indolizīnija bromīds (136).

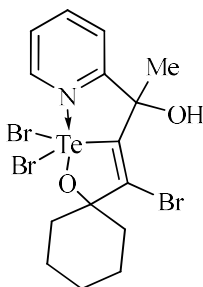
Difenilditelurīda (0,36 mmol, 0,15 g) šķīdumam hloroformā pievieno Br₂ tik ilgi kā mēr veidojas nogulsnes, turpina maisīt vēl 10-15 minūtes. Nogulsnes nofiltrē un mazgā ar sausu heksānu un žāvē. Iegūto PhTeBr₃ izšķīdina dioksānā un pievieno **127c**. Reakcijas gaitu kontrolē ar ŠH-MS analīzes metodi. Tikko novēro pilnīgu izejvielas konversiju, iztvaicē šķīdinātāju un sauso atlikumu attīra hromatogrāfiski, kā eluentu izmantojot CH₂Cl₂/MeOH maisījumu gradientā līdz 15/1.



Iznākums: 78%. t. kuš. = 183-184 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.27-1.38 (m, 1H, cikloheksāns), 1.62-1.95 (m, 6H, cikloheksāns), 2.20-2.33 (m, 3H, cikloheksāns), 6.29 (pl s, 1H, OH), 7.42-7.45 (m, 8H, Ph), 8.05 (ddd, 1H, J = 1.0, 1.4, 7.8 Hz, 7-CH), 8.12 (ddd, 1H, J = 1.4, 6.5, 7.8 Hz, 5-CH), 8.54 (dt, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz, 6-CH), 8.61-8.64 (m, 2H, Ph), 9.96 (d, 1H, J = 6.5 Hz, 4-CH). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) (m.d.): 20.3, 20.4, 34.9, 36.1, 71.3, 84.0, 123.9, 125.1, 127.5, 128.0, 128.9, 129.2, 129.8, 135.6, 135.7, 141.0, 143.5, 143.7, 145.7, 159.2. ŠH-MS m/z 386 [M-1]. HRMS (ESI) m/z aprēķināts priekš C₂₀H₂₁BrNO₂ [M+2]: 388.0750, noteikts: 388.0740.

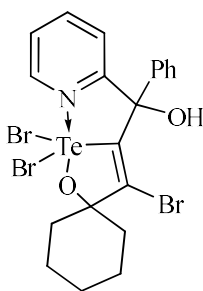
1-oksa--teluraspīro[4,5]dec-3-ēnu 137a, c vispārēja iegūšanas metodika. Telūra tetrabromīda (0,98 mmol, 0,44g) šķīdumam sausā dioksānā pievieno propargilpiridīnu **127a, c** (0,49 mmol) dioksānā. Pēc 24 stundām iztvaicē šķīdinātāju, sauso atlikumu pārkristalizē no metanola (**137a**), vai hloroforma (**137c**).

1-(Pīridīn-2-il)-1-(2,2,4-tribrom-1-oksa-2λ⁴-teluraspīro[4,5]dec-3-ēn-3-il)etanols (137a)



Iznākums: 60%, Tk. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.12-1.23 (m, 1H, cikloheksāns), 1.63-1.75 (m, 7H, cikloheksāns), 1.84-1.96 (m, 2H, cikloheksāns), 1.89 (s, 3H, CH₃), 7.78 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 5.2, 8.0 Hz, 5-CH-piridīns), 8.01 (dt, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 3-CH-piridīns), 8.37 (td, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 4-CH-piridīns), 8.82 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 6-CH-piridīns). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.2, 21.3, 24.4, 31.4, 34.1, 35.9, 78.7, 89.2, 123.5, 125.6, 142.4, 142.9, 145.9, 160.4. ŠH-MS *m/z* 470 [M+2]. HRMS (ESI) *m/z* aprēķināts priekš C₁₅H₁₉BrNO₃Te [M+1]: 531.9689, noteikts: 531.9750. Aprēķināts (C₁₅H₁₈Br₃NO₂Te*0,5 MeOH): C, 29,66; H, 3,21; N, 2,23. Noteikts: C, 29,35; H, 3,20; N, 2,24.

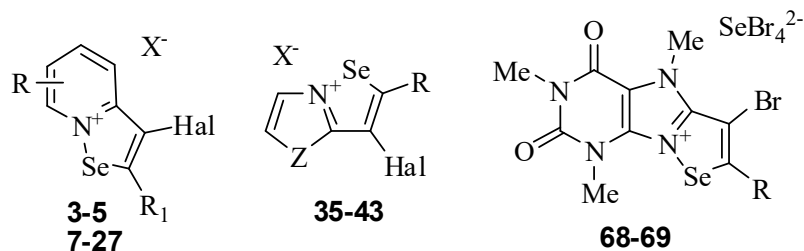
Fenil(piridīn-2-il)(2,2,4-tribrom-1-oksa-2λ⁴-teluraspiro[4,5]dec-3-ēn-3-il)metanols (137c)



Iznākums: 62%, Tk. >200 °C. ¹H-KMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (m.d.): 1.08-1.19 (m, 1H, cikloheksāns), 1.60-1.85 (m, 9H, cikloheksāns), 7.25-7.37 (m, 3H, Ph), 7.43 (m, 1H, 5-CH-piridīns), 7.76 (ddd, 1H, *J* = 1.0, 5.2, 8.0 Hz, 3-CH-piridīns), 7.85-7.88 (m, 2H, Ph), 8.21 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 7.6, 8.0 Hz, 4-CH-piridīns), 8.88 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 5.2, 7.6 Hz, 6-CH-piridīns). ¹³C-KMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ (m.d.): 21.1, 21.2, 24.3, 34.4, 35.0, 82.0, 89.1, 125.9, 126.4, 127.9, 129.0, 137.2, 142.4, 142.6, 143.5, 149.9, 158.1. ŠH-MS *m/z* 532 [M+2] priekš: C₂₀H₂₀BrNO₃Te. HRMS (ESI) *m/z* aprēķināts priekš C₂₀H₂₀BrNO₃Te [M+1]: 531.9689, noteikts: 531.9750.

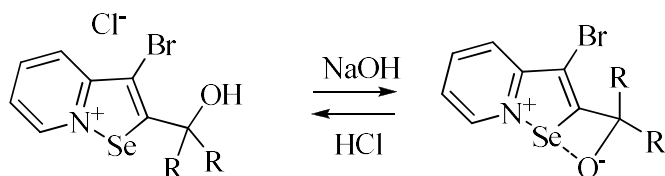
SECINĀJUMI

- Promocijas darba rezultātā iegūti 123 iepriekš nezināmi savienojumi. 83 savienojumi ir selēna un telūra halogenīdu pievienošanas produkti etinil- un propargilheterocikliskajiem savienojumiem.
- Selēna (II, IV) halogenīdi reģioselektīvi reaģē ar 2-etinil-*N*-hetarēniem veidojot selēnazolija sāļus. Iegūta jaunu selēnazolpiridīnija **3-5**, **7-27** selēnazolimidazolija, selēnazoltiazolija **35-43** un selēnazolpurīnija **68-69** heterociklisko savienojumu rinda.

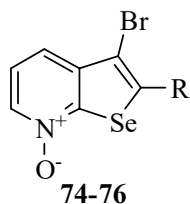


Hal = Cl, Br; X = Cl, Br; Z = N(Me), S

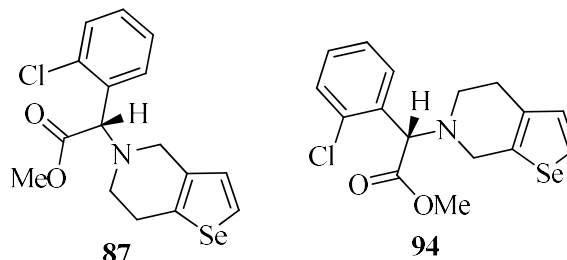
- Selēnazolpiridīnija sāļi atgriezeniski veido stabilus iekšējos sāļus.



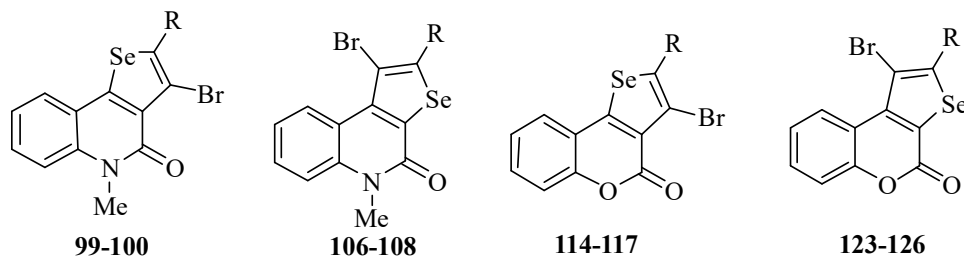
- Selēnazolija sāļi katalitiskās devās iniciē oksidēšanas reakcijas. Sēru saturošas aminoskābes – cisteīns un metionīns oksidējas attiecīgi līdz cistinam un metionīnam. 2-Aminofenols, 1,4-hidrohinons, E vitamīna sintētiskais analogs (Troloks-C) un antracēns oksidējas attiecīgi līdz 2-amino-3*H*-fenoksazīn-3-onam (Kvestiomicīns A), 1,4-hinonam, 2-hidroksi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioksocikloheksa-1,4-diēn-1-il)butanoil skābei un antracēn-9,10-dionam. Selēnazolija Se-oksīds, kas veidojas selēnazolija reakcijā ar H₂O₂, ļauj iegūt produktus ar augstākiem iznākumiem salīdzinot ar plaši izmantojamo ebselēnu.
- 3-Etinilpiridīni slikti reaģē selēnhalogenēšanas reakcijās. 3-Etinilpiridīnu pārvēršana par *N*-oksīdiem paaugstina šo reaģētspēju, ar selēna tetrabromīdu veidojot 3-brom-selenofēn[2,3-*b*]piridīna *N*-oksīdus **74-76** (15-52%) .



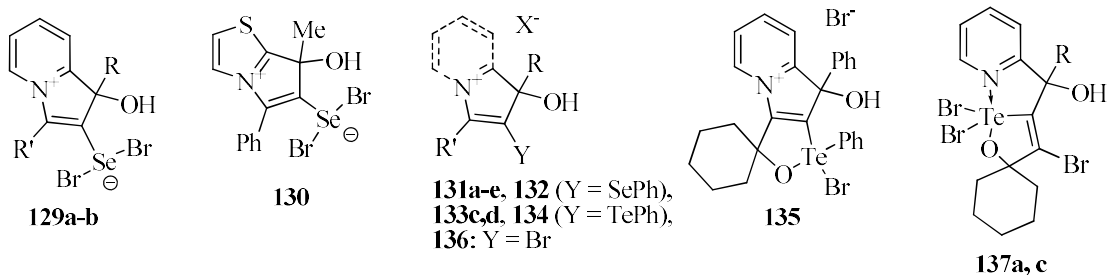
6. Selēnhalogenēšanas apstākļos, veidojot selenofēna ciklu, Klopidoģrēla selēna analogi (*S*)-Metil 2-(2-hlorfenil)-2-(6,7-dihidroselenofēn[3,2-*c*]piridīn-5(4*H*)-il)acetāta hidrohlorīds (**87**) un tā izomērs (*S*)-Metil 2-(2-hlorfenil)-2-(4,5-dihidroselenofēn[2,3-*c*]piridīn-6(7*H*)-il)acetāta hidrohlorīds (**94**) iegūti 7-8 reakciju stādijās attiecīgi ar 8.9 % un 11% iznākumu.



7. Pievienojot selēna tetrabromīdu nearomatiskajiem etinilhinoloniem un etinilkumarīniem sintezēti selenofēn[3,2-*c*]hinoloni **99-100** (75-77%), selenofēn[2,3-*c*]hinoloni **106-108** (87-99%), selenofēn[3,2-*c*]kumarīni **114-117** (68-75%) un selenofēn[2,3-*c*]kumarīni **123-126** (64-70%).



8. Pētīta telūra un selēna halogenīdu reakcija ar propargilpiridīniem. Iegūti ar selēnu un telūru aizvietoti indolizīnija cikliskie savienojumi dibrom-1-metil-1*H*-indolizīnij-2-il)selenāti **129a-b**, 1-hidroksi-2-(fenilselanil)-1*H*-indolizīnija bromīdi **131a-e**, 1-hidroksi-2-(feniltelanil)-1*H*-indolizīnija bromīdi **133c,d**, un iepriekš neapraktīti Se un Te saturoši heterocikliskie savienojumi 7-hidroksi-pirol[2,1-*b*]tiazol-4-ija sāļi **130**, **132**, **134**, 1'-brom-9'-hidroksi-1',9'-difēnil-1',9'-dihidro-1' λ^4 -spiro[cikloheksān-1,3-[1,2]oksatelurolo[3,4-*b*]indolizīn]-4'-ija bromīda (**135**) un 1-(piridīn-2-il)-1-(2,2,4-tribrom-1-oksa-2 λ^4 -teluraspiro[4,5]dec-3-ēn-3-il spirti **137a,c**.



LITERATŪRAS SARAKSTS

1. R.F.Schumacher, A.R.Rosario, A.C.G. Souza, P.H. Menezes, G. Zeni. Synthesis of 2,3-dihydro-selenophene and selenophene derivatives by electrophilic cyclization of homopropargyl selenides. *Org. Lett.*, **2010**, *12(9)*, 1952-1955.
2. J.T.Rotruck, A.L.Pope, H.E.Ganther. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.*, **1973**, *179*, 588-590.
3. D.Behne, A.Kyriakopoulos. Mammalian selenium-containing proteins. *Annual Review of Nutrition.*, **2001**, *21*, 453-473.
4. R.A. Sunde. Selenium. In: *Present Knowledge in Nutrition*; B.Bowman, R.Russell, 9th ed.; Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2006; pp. 480-497.
5. M.P. Rayman. Selenium and human health. *Lancet*, **2012**, *379*, 1256-1268. [tiešsaite] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381456?dopt=Abstract>
6. M.P. Rayman, S. Stranges. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radic. Biol. Med.*, **2013**, *65*, 1557-1564. [tiešsaite] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597503>
7. Т.Н. Родионова. Фармакодинамика селеноорганических препаратов и их применение в животноводстве. Диссертация, КГАУ, Краснодар, 2004.
8. *Вредные вещества в промышленности*. Под ред. Н.В.Лазарева, И.Д.Гадаскиной; Ленинград, издательство Химия, 1977, 608 стр.
9. V.Y.Mortikov, V.P.Litvinov, A.M.Shestopalov, Y.A.Sharanin, E.Apenova, G.A.Galegov, I.I.Abdullaev, T.B.Asadullaev, F.I.Abdullaev. Synthesis and antiviral activity of 3-cyano-2(1H)pyridine selenones. *Pharm. Chem. J.*, **1991**, *25*, 312-317.
10. J.R.Hwu, L.L.Lai, G.H.Hakimelahi, H.Davari. Synthesis of the first selenium-containing bicyclic β -lactams as potent antimicrobial agents. *Helv. Chim. Acta.*, **1994**, *77*, 1037-1045.
11. Z.Li, L.Carrier, A.Belame, A.Thiyagarajah, V.A.Salvo, M.E.Burow, B.G. Rowan. Combination of methylselenocysteine with tamoxifen inhibits MCF-7 breast cancer xenografts in nude mice through elevated apoptosis and reduced angiogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, **2008**, *118*, 33-43.
12. C.I.Ackera, R.Brandaoa, A.R.Rosarioa, C.W.Nogueira. Antioxidant effect of alkynylselenoalcohol compounds on liver and brain of rats in vitro. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **2009**, *28*, 280-287.

13. G.Zeni, D.S.Ludtke, C.W.Nogueira, R.B.Panatieri, A.L.Braga, C.C.Silveira, H.A.Stefani, J.B.T.Rocha. New acetylenic furan derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8927-8930.
14. C.E.P.Goncales, D.Araldi, R.B.Panatieri, J.B.T.Rocha, G.Zeni, C.W.Nogueira. Antinociceptive properties of acetylenic thiophene and furan derivatives: Evidence for the mechanism of action. *Life Sci.*, **2005**, *76*, 2221-2234.
15. V.G.Lendel, V.I.Pak, V.V.Petrus, M.Yu.Kiyak, Yu.V.Migalina. Preparative synthesis of benzo[*b*]thio-(seleno,telluro)phene derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1990**, *26*, 1106-1109.
16. S.A.Mbogo, T.S.Lobana, W.R.McWhinnie, M.R.Greaves. 2-(2-Pyridyl)phenyl selenium compounds: synthesis and properties. The crystal structure of 2(2-pyridyl)phenyl-selenium(II) tribromomercurate(II). *J. Organometal. Chem.*, **1990**, *395*, 167-175.
17. F.Jr.Gerald, S.B.Combs. *The Role of Selenium in Nutrition*. Academic press, New York, NY, USA, 1986, p. 525.
18. S.Himeno, N.Imura. New aspects of physiological and pharmacological roles of selenium. *J. Health Sci.* **2000**, *46*, 1–6.
19. M.P.Rayman. The importance of selenium to human health. *Lancet*, **2000**, *356*, 233–241.
20. D.L.Hatfield, M.J.Berry, V.N.Gladyshev (Eds.). *Selenium: Its molecular biology and role in human health*, 2nd edn. Springer, New York, 2006, pp. 99-114.
21. G.V.Kryukov, S.Castellano, S.V.Novoselov, A.V.Lobanov, O.Zehtab, R.Guigó, V.N.Gladyshev. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, **2003**, *300*, 1439–1443.
22. S.J.Fairweather-Tait, R.Collings, R.Hurst. Selenium bioavailability: Current knowledge and future research requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2010**, *91*(suppl), 1484–S1491.
23. Y.Yamashita, M.Yamashita. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J. Biol. Chem.*, **2010**, *285*, 18134–18138.
24. Kim Se-Kwon (Ed.). M.Yamashita, Y.Yamashita. *Springer Handbook of Marine Biotechnology*. Springer, New York, 2015, pp. 1059-1069.
25. S.W.May. Selenium-based drug design: rationale and therapeutic potential. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **1999**, *8*, 1017-1030.

26. S.W.May. Selenium-based pharmacological agents: an update. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2002**, *11*, 1261-1269.
27. G.Mugesh, W.W. du Mont, H.Sies. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2125-2179.
28. H.Ito, J.Z.Wang, K.Shimura, J.Sakakihara and T.Ueda. Antitumor effect of a new organic selenium compound, 6-phenyl-7 (6H)-isoselenazolo [4,3-d] pyrimidone (ISP), on the growth of P388 mouse leukemia. *Anticancer Res.*, **1990**, *10*, 891-895.
29. S.H.Pollock, H.H.Herman, L.C.Fowler, A.S.Edwards, C.O.Evans, S.W.May. Demonstration of the antihypertensive activity of phenyl-2-aminoethyl selenide. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988**, *246*, 227-234.
30. M.Koketsu, H.Ishihara and M.Hatsu. Novel compounds, 1,3-selenazine derivatives, as antibacterial agents against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **1998**, *101*, 179-186.
31. Azad GK, Tomar RS. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. *Mol. Biol., Rep.* **2014**, *41*(8), 4865-4879.
32. L.Lan, F.Zhao, Y.Wang, H.Zeng. The mechanism of apoptosis induced by a novel thioredoxin reductase inhibitor in A549 cells: possible involvement of nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, **2007**, *555*, 83-92.
33. Z.F.Peng, L.X.Lan, F.Zhao, J.Li, Q.Tan, H.W.Yin, H.H.Zeng. A novel thioredoxin reductase inhibitor inhibits cell growth and induces apoptosis in HL-60 and K562 cells. *J. Zhejiang Univ. (Sci. B.)*, **2008**, *9*, 16-21.
34. C.Shi, L.Yu, F.Yang, J.Yan, H.Zeng. A novel organoselenium compound induces cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, *309*, 578-583.
35. C.J.Shi, H.H.Zeng, H.W.Li, F.G.Yang, X.Q.Wu, L.Z.Yu. Induction of apoptosis in prostate cancer cell line PC-3 by BBSKE, a novel organoselenium compound, and its effect in vivo. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, **2003**, *83*, 1984-1988.

36. F.Zhao, J.Yan, S.Deng, L.Lan, F.He, B.Kuang, H.Zeng. A thioredoxin reductase inhibitor induces growth inhibition and apoptosis in five cultured human carcinoma cell lines. *Cancer Lett.*, **2006**, 236, 46-53.
37. M.Liu, J.Fu, L.Wang, Q.Tan, X.Ren, Z.Peng, H.Zeng. Preparation of tri-block copolymer micelles loading novel organoselenium anticancer drug BBSKE and study of tissue distribution of copolymer micelles by imaging in vivo method. *Int. J. Pharm.*, **2010**, 391, 292-304.
38. R.W.Sidwell, J.H.Huffman, E.W.Call, H.Alaghamandan, P.D.Cook, and R.K.Robins. Activity of selenazofurin against influenza A and B viruses in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985**, 28(3), 375-377.
39. G.H.R.Kumar, K.R.Asha, H.N.KiranKumar, L.S.Inamdar, G.M.Advi Rao. Cell cycle arrest and induction of apoptosis in colon adenocarcinoma cells by a DNA intercalative quinoline derivative, 4-morpholinopyrimido[4',5':4,5]selenolo(2,3-*b*)quinoline. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2015**, 34, 525-543.
40. H.S.Shiah, W.S.Lee, S.H.Juang, P.C.Hong, C.C.Lung, C.J.Chang, K.M.Chou, J.Y.Chang. Mitochondria-mediated and p53-associated apoptosis induced in human cancer cells by a novel selenophene derivative, D-501036. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 610-619.
41. S.H.Juang, C.C.Lung, P.C.Hsu, K.S.Hsu, Y.C.Li, P.C.Hong, H.S.Shiah, C.C.Kuo, C.W.Huang, Y.C.Wang, L.Huang, T.S.Chen, S.F.Chen, K.C.Fu, C.L.Hsu, M.J.Lin, C.J.Chang, C.L.Ashendel, T.C.Chan, K.M.Chou, J.Y.Chang. D-501036, a novel selenophene-based triheterocycle derivative, exhibits potent in vitro and in vivo antitumoral activity which involves DNA damage and ataxia telangiectasia-mutated nuclear protein kinase activation. *Mol. Cancer Ther.*, **2007**, 6, 193-202.
42. Y.N.Yang, K.M.Chou, W.Y.Pan, Y.W.Chen, T.C.Tsou, S.C.Yeh, C.H.Cheung, L.T.Chen, J.Y.Chang. Enhancement of non-homologous end joining DNA repair capacity confers cancer cells resistance to the novel selenophene compound, D-501036. *Cancer Lett.*, **2011**, 309, 110-118.
43. T.Chen, W.Zheng, Y.S.Wong, F.Yang. Mitochondria-mediated apoptosis in human breast carcinoma MCF-7 cells induced by a novel selenadiazole derivative. *Biomed. Pharmacother.*, **2008**, 62, 77-84.

44. T.Chen, Y.S.Wong, W.Zheng, J.Liu. Caspase- and p53-dependent apoptosis in breast carcinoma cells induced by a synthetic selenadiazole derivative. *Chem. Biol. Interact.*, **2009**, *180*, 54-60.
45. L.S.Jeong, D.K.Tosh, W.J.Choi, S.K.Lee, Y.J.Kang, S.Choi, J.H.Lee, H.Lee, H.W.Lee, H.O.Kim. Discovery of a new template for anticancer agents; 2'-deoxy-2'-fluoro-4'selenoarabinofuranosyl-cytosine (2'-F-4'-seleno-ara-C). *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 5303-5306.
46. L.Lin, J.Sheng, R.K.Momin, Q.Du, Z.Huang. Facile synthesis and anti-tumor cell activity of Se-containing nucleosides. *Nucleosides Nucleotides Nucliec Acids.*, **2009**, *28*, 56-66.
47. M.Kim, K.H.Lee, I.S.Hong, p38 mitogen-activated protein kinase is a key regulator of 5-phenylselenyl- and 5-methylselenyl-methyl-2'-deoxyuridine induced apoptosis in human HL-60 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2012**, *417*, 237-244.
48. P.C.Srivastava, R.K.Robins. Synthesis and antitumor activity of 2-beta-D-ribofuranosylselenazole-4-carboxamide and related derivatives. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 445-448.
49. P.Franchetti, L.Cappellacci, G.A.Sheikha, H.N.Jayaram, V.V.Gurudutt, T.Sint, B.P.Schneider, W.D.Jones, B.M.Goldstein, G.Perra, A.De Montis, A.G.Loi, P.La Colla, M.Grifantini. Synthesis, structure, and antiproliferative activity of selenophenfurin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor analogue of selenazofurin. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1731-1737.
50. T.J.Boritzki, D.A.Berry, J.A.Besserer, P.D.Cook, D.W.Fry, W.R.Leopold, R.C.Jackson. Biochemical and antitumor activity of tiazofurin and its selenium analog (2-beta-D-ribofuranosyl-4-selenazolecaroxamide). *Biochem. Pharmacol.*, **1985**, *34*, 1109-1114.
51. E.Vasiljeva, P.Arsenyan. Synthesis of Selenophenes Condensed with Six-membered Nitrogen Heterocycles (Review). *Химия гетероцикл. соед.* **2012**, *7 (541)*, 1057-1068; *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2012**, *48(7)*, 981-992.
52. F.Outurquin, G.Ah-Kow, C.Paulmier. Syntheses de thieno-[3,2-*b*], selenolo-[2,3-*b*] et selenolo-[3,2-*b*] pyridines. *C. R. Acad. Sci., Ser. C: Sci. Chim.*, **1973**, *277*, 29-32.
53. F.Outurquin, G.Ah-Kow, C.Paulmier. Thieno- et selenolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*]pyridines. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, *5-6*, 883-888.
54. J.J.Li. *Name reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, USA, 2009; p. 248.

55. S.Gronowitz, C.Westerlund, A.B.Hornfeldt. The Synthetic Utility of Heteroaromatic Azido Compounds. II. Preparation of Some Furo-, Thieno-, and Selenolo[3,2-*a*]pyridines. *Acta. Chem. Scand., Ser. B*, **1975**, 29, 233-238.
56. D.Thomae, G.Kirsch, P.Seck, Synthesis of Selenophene Analogues of the Tacrine Series: Comparison of Classical Route and Microwave Irradiation. *Synthesis*, **2008**, 1600- 1606.
57. P.Seck, D.Thomae, E.Perspicace, S.Hesse, G.Kirsch Synthesis of new selenophene and thiazole analogues of the Tacrine series. *Arkivoc* **2012**, (iii) 431-441.
58. J.J.Li. *Name reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, USA, 2009; p. 48.
59. J.J.Li. *Name reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, USA, 2009; p. 444.
60. F.Outurquin, C.Paulmier, J.Morel, P.Pastour. Selenolo-[2,3-*c*] et selenolo-[3,2-*c*] pyridines. *C. R. Acad. Sci., Ser. C: Sci. Chim.*, **1972**, 274, 1696-1699.
61. F.Outurquin, C.Paulmier, J.Morel, P.Pastour. Selenolo(2,3-*c*) et (3,2-*c*) pyridines. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 12, 3039-3044.
62. S.Deprets, G.Kirsch, New synthesis of substituted 6-methylbenzo[*b*]furo-, -thieno-, and -seleno[2,3-*c*]quinolines, and heterocyclic analogues. *ARKIVOC*, **2002**, (i), 40-48.
63. J.J.Li. *Name reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, USA, 2009; p. 546.
64. V.P.Litvinov, V.Y.Mortikov, Y.A. Sharanin, A.M.Shestopalov, Condensed Pyridines; 1. A Convenient Method for Synthesis of Novel 3-Cyanopyridine-2(1*H*)-selenones and 3-Aminoselenolo [2,3-*b*]pyridines. *Synthesis*, **1985**, 98-99.
65. В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, А.В.Туров, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Реакции циклизации нитрилов. XXXXIX. Синтез и превращения 6-гидрокси-3-циано-2(1*H*)-пиридинхалькогенов. *ЖОХ*, **1990**, 60, 2384-2392.
66. В.Ю.Мортиков, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Е.Э.Апенова, Г.А.Галегов, И.И.Абдуллаев, Т.Б.Асадуллаев, Ф.И.Абдуллаев. Синтез и противовирусная активность 3-циано-2(1*H*)-пиридинселенонов. *Хим.-фарм. журнал*, **1991**, 25, 41-44.
67. Е.Э.Апенова, Ю.А.Шаранин, Б.М.Золотарев, В.П.Литвинов. Heteroaryladamantanes. 5. Synthesis of 6-(1-adamantyl)-3-цианопыридин-2(1*H*)-селенон и замещенных селенопиридинов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **1986**, 406-412.
68. А.М.Шестопапов, В.Ю.Мортиков, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, Л.А.Родиновская, В.К.Промоненков. Синтез 3-циано-2(1*H*)-халькогенонов. *ЖОХ*, **1985**, 55, 1656-1657.
69. В.А.Артемов, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов.

- Региоселективный синтез замещенных тиено(селенофено)[3,2-*b*]пиридинов и пиридо(3',2':4,5)тиено(селенофено)[3,2-*d*]пиримидинов на основе 3-цианопиридин-2(1H)-тионов, -селенонов и N-цианохлорацетоамидина. *XTC*, **1994**, *1*, 122-132.
70. M.E.Khalifa, S.H.Abdel-Hafez, A.A.Gobouri, and M.I.Kobeasy. Synthesis and biological activity of novel arylazothiazole disperse dyes containing selenium for dyeing polyester fibers. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2015**, *190*, 461-476.
71. M.Aadil and G.Kirsch. Synthèse de nouveaux dérivés 3-amino thieno et selenolo[2,3-*b*]pyridiniques. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1993**, *82*, 91-97.
72. Sh.H.Abdel-Hafez, R.A.Ahmed, M.A.Abdel-Azim, K.M.Hassan. Selenium-containing heterocycles: Part 2. Reactions of 3-amino-4,6-dimethylselenolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile and related fused tetracyclic systems. *J. Chem. Res.*, **2009**, *1*, 56-59.
73. Sh.H.Abdel-Hafez, R.A.Ahmed, M.A.Abdel-Azim, K.M.Hassan. Selenium containing heterocycles: Part 1. Synthesis of some new substituted pyrido[3',2':4,5]selenolo[3,2-*d*]pyrimidines and related fused tetracyclic systems. *J. Chem. Res.*, **2007**, *10*, 580-584.
74. Sh.H.Abdel-Hafez, S.A.Abdel-Mohsen, Y.A.El-Ossaily. Selenium-Containing Heterocycles: Synthetic Investigation of 3-Amino-2-Ethylselenopyridine Carboxylate Using Sodium Borohydride. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2006**, *181*, 2297-2305.
75. V.A.Artyomov, L.A.Rodinovskaya, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. N-Cyanochloroacetamide - a convenient reagent for the regioselective synthesis of fused diaminopyrimidines. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1011-1026.
76. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. Reaction of cyanoselenoacetamide with 1,3-dicarbonyl compound anilino-methylene derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2013**, *49*, 1301-1307.
77. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Химия природ. Соединений.*, **1988**, 138 стр.
78. Sh.H.Abdel-Hafez. Selenium Containing Heterocycles: Synthesis and Pharmacological Activities of Some New Selenolo[2,3-*b*]quinoline Derivatives and Related Pentacyclic Systems *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2010**, *185*, 2543-2550.
79. S.K.Nandeeshaiyah, S.Y.Ambekar. Synthesis of Pyrimido[4¹,5¹-4,5]selenolo [2,3-*b*]quinolin-4(3H)-ones. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 451-459.
80. Sh.H.Abdel-Hafez, M.A.Hussein. Selenium containing Heterocycles: Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic and Ulcerogenic Activities of Some New 3-Cyano-4-ethylquinoline-2(1)-Selenone Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, *341*, 240-246.

81. B.Wu, N.Yoshikai. Versatile Synthesis of Benzothiophenes and Benzoselenophenes by Rapid Assembly of Arylzinc Reagents, Alkynes, and Elemental Chalcogens. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 10496-10499.
82. P.Pirson, L.Christiaens. Synthèse de la selenolo(2,3-*b*) pyridine. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2, 704-707.
83. П.И.Абраменко, В.Г.Жиряков, *XTC*, **1972**, 1541. [Synthesis of methyl-substituted benzofuro-, benzothieno-, and benzoselenopheno[2,3-*b*]pyridines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1972**, 8, 1392-1394.
84. П.И.Абраменко, В.Г.Жиряков, Л.А.Балькова, Т.К.Пономарева. *XTC*, **1974**, 796. [Synthesis of methyl-substituted benzofuro-, benzothieno-, and benzoselenopheno[2,3-*b*]pyridines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1974**, 10, 691-692.
85. U.N.Rao, R.Sathunuru, J.A.Maguire, E.Biehl. The reaction of acetic acid 2-selenoxo-2*H*-pyridin-1-yl esters with benzynes: A convenient route to Benzo[*b*]seleno[2,3-*b*]pyridines. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 13-21.
86. R.Sathunuru, E.Biehl. Facile synthesis of 4*H*-naphtho[2,3-*e*] derivatives of 1,3-thiazines and 1,3-selenazines and naphtho[2',3':4,5] derivatives of selenolo[2,3-*b*]pyridines and thieno[2,3-*b*]pyridines via 2,3-didehydronaphthalene. *ARKIVOC*, **2004**, (xiv), 51-60.
87. В.И.Дуленко, Н.Н.Алексеев, С.Н.Баранов, *XTC*, **1971**, 997. [The selenopheno[3,2-*c*]pyrylium cation — A new heteroaromatic system. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1971**, 7, 934-935.
88. В.И.Дуленко, Н.Н.Алексеев. *XTC*, **1973**, 9, 918-922. [Selenopheno [3,2-*c*]pyrylium salts synthesis and some reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1973**, 9, 1101-1104.
89. S.V.Tolkunov, A.I.Khizhan, S.I.Simonova, N.S.Semenov, S.N.Lyashchuk. Condensed pyridine bases synthesis of some benzo[*b*]furo[2,3-*c*]-, benzo[*b*]- thieno[2,3-*c*]-, and benzo[*b*]selenopheno[2,3-*c*]-quinolines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1994**, 30, 283-288. *XTC*, **1994**, #3, 321 – 326.
90. G.Ah-Kow, C.Paulmier, P.Pastour. Synthesis of thieno[3,2-*d*]- and selenolo[3,2-*d*]pyrimidines. *C. R. Acad. Sci., Ser. C: Sci. Chim.*, **1974**, 278, 1513.
91. G.Ah-Kow, C.Paulmier, P.Pastour. Synthèses et propriétés chimiques de thiophènes et de selenophènes aminés et carbonyles. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 151-160.
92. Y.Kotaiah, K.Nagaraju, N.Harikrishna, C.Venkata Rao, L.Yamini, M.Vijjulatha. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4- triazol[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)selenopheno[2,3-*d*]pyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 75, 195-202.

93. Y.Kotaiah, N.Harikrishna, K.Nagaraju, D.V.R.Sai Gopal, V.Taranath and C.Venkata Rao. Synthesis and antiviral activity of 1,3,4-oxadiazolyl selenopheno[2,3-*d*]pyrimidines as novel Bluetongue virus inhibitors. *JCPR*, **2013**, 5, 359-369.
94. S.Hesse, C.Chenet, D.Thomae, G.Kirsch. Microwave-assisted synthesis and functionalization of selenopyrimidines. *Synthesis*, **2009**, 1204-1208.
95. B.Decroix, J.Morel, C.Paulmier, P.Pastour. Synthesis of furo-, thieno-, and selenolopyridazine derivatives. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 3453-3462.
96. Sh.H.Abdel-Hafez. Selenium containing heterocycles: Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and anti-microbial activities of some new 4-cyanopyridazine-3(2H)selenone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1971-1977.
97. Sh.H.Abdel-Hafez, M.I.Abdel-Monem, M.G.Mohamed, F.M.Abdelrazek, S.A.M. Metwally. Synthesis and reactions of some new selenolo[2,3-*c*]pyridazines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2011**, 47, 363-370.
98. B.Dyck, S.Markison, L.Zhao, J.Tamiya, J.Grey, M.W.Rowbottom, M.Zhang, T.Vickers, K.Sorensen, C.Norton, J.Wen, C.E.Heise, J.Saunders, P.Conlon, A.Madan, D.Schwarz, and V.S.Goodfellow. A thienopyridazinone-based melanin-concentrating hormone receptor I antagonist with potent in vivo anorectic. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3753-3756.
99. J.-H.Zhang, Y.Cheng. The [2+3] cycloaddition reaction of thiazole carbene-derived C-C-Se 1,3-dipoles: a concise and highly efficient strategy for the construction of multifunctional dihydroselenophenes and selenopheno[2,3-*b*]pyrazines. *Org. and Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3264-3270.
100. S.S.Racharlawar, D.Shankar, M.V.Karkhelikar, B.Sridhar, P.R.Likhar. Intramolecular heterocyclisation and cyclopalladation of selenoanisole substituted propargyl imines: synthesis and reactivity of Pd-C bond towards alkynes. *J. Organometall. Chem.*, **2014**, 757, 14-20.
101. Sh.H.Abdel-Hafez. Selenium-containing heterocycles. Synthesis and reactions of 2-amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1-benzoselenophene-3-carbonitrile with anticipated biological activity. *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 41, 396-401. *ЖОрХ*, **2005**, 41, 406-410.
102. P.Arsenyan, E.Paegle, S.Belyakov, I.Shestakova, E.Jaschenko, I.Domracheva, J.Popelis. Synthesis, structure and cytotoxicity of 3-C, N, S, Se substituted benzo[*b*]selenophene derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3434
103. J.J.Li. *Name reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, USA, 2009; p. 80.

104. S.H.Abdel-Hafez, M.I.Abdel-Monem, M.G.Mohamed, and S.A.M.Metwally. Selenium-containing heterocycles 3. Synthesis and reactions of selenolo[2,3-*b*]pyridine derivatives and related fused tricyclic systems. *Chem. Het. Comp.*, **2011**, *47*, 371-376.
105. E.Aqad, M.V.Lakshmikantham, M.P.Cava. Synthesis of stable seleno[3,4-*b*]quinoxaline derivatives. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4089-4092.
106. H.R.Heyman, R.R.Frey, P.F.Bousquet, G.A.Cunha, M.D.Moskey, A.A.Ahmed, N.B.Soni, P.A.Marcotte, L.J.Pease, K.B.Glasser, M.Yates, J.J.Bouska, D.H.Albert, C.L.Black-Schaefer, P.J.Dandliker, K.D.Stewart, P.Rafferty, S.K.Davidsen, M.R.Michaelides, M.L.Curtin. Thienopyridine urea inhibitors of KDR kinase. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2007**, *17*, 1246-1249.
107. J.P.Wu, R.Fleck, J.Brickwood, A.Capolino, K.Catron, Z.Chen, C.Cywin, J.Emeigh, M.Foerst, J.Ginn, M.Hrapchak, E.Hickey, M.H.Hao, M.Kashem, J.Li, W.Liu, T.Morwick, R.Nelson, D.Marshall, L.Martin, P.Nemoto, Ian Potocki, M.Liuzzi, G.W.Peet, E.Scouten, D.Stefany, M.Turner, S.Weldon, C.Zimmiti, D.Spero, T.A.Kelly. The discovery of thienopyridine analogues as potent I κ B kinase β inhibitors. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2009**, *19*, 5547-5551.
108. T.K.Sasikumar, L.Qiang, D.A.Burnett, W.J.Greenlee, C.Li, L.Heimark, B.Pramanik, M.Grilli, R.Bertorelli, G.Loza, A.Reggiani. Tricyclic thienopyridine-pyrimidones/thienopyrimidene-pyrimidones as orally efficacious mGluR1 antagonists for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2009**, *19*, 3199-3203.
109. G.Mugesh, A.Panda, H.B.Singh, N.S.Punekar, R.J.Butcher. Glutathione Peroxidase-like Antioxidant Activity of Diaryl Diselenides: A Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839-850.
110. E.E.Alberto, V. do Nascimento, A.L.Braga. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 2032-2041.
111. V.P.Singh, H.B.Singh, R.J.Butcher. Synthesis and Glutathione Peroxidase-Like Activities of Isoselenazolines. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *28*, 5485-5487.
112. V.Nascimento, N.L.Ferreira, R.F.S.Canto, K.L.Schott, E.P.Waczuk, L.Sancineto, C.Santi, J.B.T.Rocha, A.L.Braga. Synthesis and biological evaluation of new nitrogen-containing diselenides. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *87*, 131-139.
113. J.Yan, Y.Guo, Y.Wang, F.Mao, L.Huang, X.Li. Design, synthesis, and biological evaluation of benzoselenazole-stilbene hybrids as multi-target-directed anti-cancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *95*, 220-229.

114. N.Kamigata, M.Takata, H.Matsuyama, M.Kobayashi. Oxidation of thiols and sulfides by 2-aryl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one 1-oxide. *Sulfur Letters*, **1986**, 5, 1-7.
115. Г.И.Еремеева, Б.Х.Стрелец, Л.С.Эфрос. Соли 1-метил-2,1,3-бензотиа(селено)диазолия. *ХТС*, **1975**, 276.
116. M.Mbuyi, L.Christiaens, M.Renson. Synthese de derives oxo de la benzoselenazine-1,3. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, 98, 395-403.
117. J.L.Dutton, J.J.Tindale, M.C.Jennings, P.J.Ragnona. The direct reaction of the ^tBu-DAB ligand with SeCl₄: a redox route to selenium–nitrogen heterocycles. *Chem. Commun.*, **2006**, 2474-2476.
118. J.L.Dutton, A.Sutrisno, R.W.Schurko, P.J.Ragnona. Synthesis and characterization of cationic selenium–nitrogen heterocycles from tert-butyl- DAB (DAB = 1,4-di-tert-butyl-1,3-diazabutadiene) and SeX₄ via the reductive elimination of X₂ (X = Cl, Br): a distinct contrast with tellurium. *Dalton Trans.*, **2008**, 3470-3477.
119. G.Berionni, B.Pegot, J.Marrot and R.Goumont. Supramolecular association of 1,2,5-chalcogenadiazoles: an unexpected self-assembled dissymmetric [Se/N]₂ four-membered ring. *Cryst. Eng. Comm.*, **2009**, 11, 986-988.
120. Y.Ma, C.Song, W.Jiang, Q.Wu, Y.Wang, X.Liu, M.B.Andrus. Sonogashira coupling using bulky palladium-phenanthryl imidazolium carbene catalysis. *Org. Lett.*, **2003**, 5(18), 3317-3319.
121. T.Hundertmark, A.F.Littke, S.L.Buchwald, G.C.Fu. Pd(PhCN)₂Cl₂/P(*t*-Bu)₃: A versatile catalyst for Sonogashira reactions of aryl bromides at room temperature. *Org. Lett.*, **2000**, 2(12), 1729-1731.
122. S.J.Havens. Synthesis of arylacetylenes by the sodium hydride catalyzed cleavage of 4-aryl-2-methyl-3-butyn-2-ols. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1763-1765.
123. R.Singh, G.Just. Rates and regioselectivities of the palladium-catalyzed ethynylation of substituted bromo- and dibromobenzenes. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4453–4457.
124. M.Lautens, M.Yoshida. Rhodium-Catalyzed addition of arylboronic acids to alkynyl aza-heteroaromatic compounds in water. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 762–769.
125. D.Chernyak, S.B.Gadamsetty, V.Gevorgyan. Low Temperature Organocopper-Mediated Two-Component Cross Coupling/Cycloisomerization Approach Toward N-Fused Heterocycles. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2307–2310.
126. B.-N.Lin, S.-H.Huang, W.-Y.Wu, C.-Y.Mou and F.-Y.Tsai. Sonogashira Reaction of Aryl and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes Catalyzed by a Highly Efficient

- and Recyclable Nanosized MCM-41 Anchored Palladium Bipyridyl Complex. *Molecules* **2010**, *15*(12), 9157-9173.
127. M.S.Shvartsberg, I.L.Kotlyarevskii, A.N.Kozhevnikova, V.N. Andrievskii. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1970**, *5*, 1144-1149.
128. [P.C.Chua](#), [J.Y.Nagasawa](#), [L.S.Bleicher](#), [B.Munoz](#), [E.J.Schweiger](#), [L.Tehrani](#), [J.J.Anderson](#), [M.Cramer](#), [J.Chung](#), [M.D.Green](#), [C.D.King](#), [G.Reyes-Manalo](#), [N.D.P.Cosford](#). Cyclohexenyl- and dehydropiperidinyl-alkynyl pyridines as potent metabotropic glutamate subtype 5 (mGlu5) receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4589-4593.
129. Y.-W.Dong, G.-W.Wang, L.Wang. Solvent-free synthesis of naphthopyrans under ball-milling conditions. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10148–10154.
130. J.Moon, M.Jang, S.Lee. Palladium-Catalyzed decarboxylative coupling of alkynyl carboxylic acids and aryl halides. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1403–1406.
131. L.S.Bleicher, N.D.P.Cosford, A.Herbaut, J.S. McCallum, and L. A.McDonald. A Practical and Efficient Synthesis of the Selective Neuronal Acetylcholine-Gated Ion Channel Agonist (S)-(-)-5-Ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine Maleate (SIB-1508Y). *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109-1118.
132. J.G.Rodríguez, R.Martín-Villamil, F.H.Cano, I.Fonseca. Synthesis of 1,4-di(n-pyridyl)buta-1,3-diyne and formation of charge-transfer complexes. X-Ray structure of 1,4-di(3-pyridyl)buta-1,3-diyne. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, *5*, 709-714.
133. M.Csekeia, Z.Novaka, A.Kotschy. Ethynyl-cyclohexanol: an efficient acetylene surrogate in Sonogashira coupling. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 975-982.
134. P.Arsenyan, K.Rubina, J.Vasiljeva J, S.Belyakov. A copper-free, cross-coupling of terminal alkynes with hetaryl halides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*(48), 6524-6528.
135. G.Fan, X.Xie, Y.Liu, Y.Li. Unusual Regioselectivity in the Aldehyde Addition Reactions of Allenyl/Propargyl Zirconium Complexes Derived from γ -(2-Pyridyl)propargyl Ethers: Synthesis of Multisubstituted α - Hydroxyallenes. *Organometallics*, **2013**, *32*, 1636-1642.
136. A.M.Moiseenkoy, A.V.Lozanova. Selenyl chloride as an active chlorinating agent *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1986**, 2615-2617.
137. M.Witanowski, L.Stefaniak, G.A.Webb. Nitrogen NMR Spectroscopy. *Ann. Rep. NMR Spectr.*, **1982**, *11B*, 335-340.

138. M.Redlich. Thiazoles and Imidazoles. *Aldrich ChemFiles*, **2010**, 10.3, 14. [tiešsaiste] <http://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/articles/chemfiles/thiazoles-and-imidazoles.html>.
139. A.Geronikaki, S.Vasilevsky, D.Hadjipavlou-Litina, A.Lagunin, B.V.Poroikov. Synthesis and anti-inflammatory activity of ethynylthiazoles. *Chem. Het. Comp.*, **2006**, 42, 675-680.
140. M. El Borai, A.H.Moustafa, M.Anwar, F.I. Abdel Hay. Synthesis of halogen derivatives of N-methylimidazole. *Polish J. Chem.*, **1981**, 55(7-8), 1659-1665.
141. P.Arsenyan, J.Vasiljeva, S.Belyakov, E.Liepinsh, M.Petrova. Fused selenazolinium salt derivatives with Se-N⁺ bond: preparation and properties. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 26, 5842-5855.
142. D.Singh, A.M.Deobald, L.R.S.Camargo, G.Tabarelli, O.E.D.Rodrigues, and A.L.Braga. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides from Halides with CuO Nanopowder/Se0 or Te0/Base. *Organic Letters*, **2010**, 12(15), 3288-3291.
143. L.Johansson, G.Gafvelin, E.S.J.Arner. Selenocysteine in proteins-properties and biotechnological use. *BBA*, **2005**, 1726, 1-13.
144. L.Flohe, R.Brigelius-Flohe. Selenoproteins of the glutathione peroxidase family. In: *Selenium, its molecular biology and role in human health*, Ed. D.L.Hartfield, M.J.Berry, V.N.Gladyshev, 3rd Ed, Springer, ISBN 978-1-4614-1024-9, **2012**, 167-180.
145. C.Meplan, J.Hesketh. Selenium and Cancer: A Story that Should not be Forgotten- Insights from Genomics. *Cancer Treat. Res.*, **2014**, 159, 145-166.
146. K.Socha, J.Kochanowicz, E.Karpinska, J.Soroczynska, M.Jakoniuk, Z.Mariak, M.H. Borawska. Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutr. J.* **2014**, 13:62/1-62/11.
147. G.Batist, A.G.Katki, R.W.Klecker, Jr., C. E. Myers. Selenium-induced cytotoxicity of human leukemia cells; interaction with reduced glutathione. *Cancer Res.*, **1986**, 46, 5482-5485.
148. M.Le Roes-Hill, C.Goodwin, S.Burton. Phenoxazinone synthase: what's in a name? *Trends Biotechnol.* **2009**, 27, 248-258.
149. C.Eggert, U.Temp, J.F.D.Dean, K.-E.L.Eriksson. Laccase-mediated formation of the phenoxazinone derivative, cinnabarinic acid. *FEBS Lett.* **1995**, 376, 202-206.

150. A.Bolognese, G.Correale, M.Manfra, A.Lavecchia, O.Mazzoni, E.Novellino, V.Barone, A.Pani, E.Tramontano, P. La Colla, C.Murgioni, I.Serra, G.Setzu, R.Loddo. Antitumor Agents. 1. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of 5H-Pyrido[3,2-a]phenoxazin-5-one, a Compound with Potent Antiproliferative Activity. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5205–5216.
151. E.L.Estlin, G.J.Veal. Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, 253–273.
152. U.Hollstein. Actinomycin: Chemistry and Mechanism of Action. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 625–652.
153. I.S.Fomsgaard, A.G.Mortensen, S.C.K.Carlsen. Microbial transformation products of benzoxazinone and benzoxazinone allelochemicals – a review. *Chemosphere* **2004**, *54*, 1025–1038.
154. K.Anzai, K.Isono, K.Ohkuma, S.Suzuki. The new antibiotics, Questiomycin A and B. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1960**, *A13*, 125–132.
155. A.Iwata, T.Yamaguchi, K.Sato, R.Izumi, A.Tomoda. Antiviral activity of 2-amino-4,4 α -dihydro-4 α -7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one on poliovirus. *Tohoku J. Exp. Med.* **2003**, *200*, 161–165.
156. T.Schimamoto, A.Tomoda, R.Ishida, K.Ohyashiki. Antitumor effects of a novel phenoxazine derivative on human leukemia cell lines in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 704–708.
157. Y.Igarashi, K.Takagi, T.Kajiura, T.Furumai, T.Oki. Glucosylquestiomycin, a novel antibiotic from *Microbispora* sp. TP-A0184: fermentation, isolation, structure determination, synthesis and biological activities. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 915–920.
158. S.Shimizu, M.Suzuki, A.Tomoda, S.Arai, H.Taguchi, T.Hanawa, S.Kamiya. Phenoxazine compounds produced by the reactions with bovine hemoglobin show antimicrobial activity against non-tuberculosis mycobacteria. *Tohoku Exp. Med.* **2004**, *203*, 47–52.
159. M.Giurg, K.Piekielska, M.Gebala, B.Ditkowski, M.Wolanski, W.Peczynska-Czoch, J.Młochowski. Catalytic oxidative cyclocondensation of o-aminophenols to 2-amino-3H-phenoxazin-3-ones. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 1779–1789.
160. R.Mirsafaei, M.M.Heravi, T.Hosseinejad, S.Ahmadi. Copper(II) nanoparticles: an efficient and reusable catalyst in green oxidation of benzyl alcohols to benzaldehydes in water. *Appl. Organometal. Chem.*, **2016**, *30*, 823-830.

161. F.Derikvand, F.Bigi, R.Maggi, C.G.Piscopo, G.Sartori. Oxidation of hydroquinones to benzoguinones with hydrogen peroxide using catalytic amount of silver oxide under batch and continuous-flow conditions. *J. Catal.*, **2010**, *271*, 99-103.
162. K.N.Engin. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis.* **2009**, *15*, 855-860.
163. M.Kolahdoozan, R.J.Kalbasi, and M.Hossaini. Synthesis of Heterogeneous Copper Catalyst Based on Amino-Functionalized Triazine Rings Supported by Silica-Gel for Oxidation of Alcohols. *J. Chem.*, **2013**, 1-7.
164. F.Derikvand, F.Bigi, R.Maggi, C.G.Piscopo, G.Sartori. Oxidation of hydroquinones to benzoquinones with hydrogen peroxide using catalytic amount of silver oxide under batch and continuous-flow conditions. *J. Catalysis.* **2010**, *271*, 99-103.
165. A.C.Estrada, M.Q.Simoes, I.C.M.S.Santos, M.Neves, P.M.S.Graca, J.A.S.Cavaleiro, A.M.V.Cavaleiro. Oxidation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons with Hydrogen Peroxide in the Presence of Transition Metal Mono-Substituted Keggin-Type Polyoxometalates. *Chem. Cat. Chem*, 2011, *3*, 771-779.
166. A.Conde, M.Diaz-Requejo Mar, P.Perez. Direct, copper-catalyzed oxidation of aromatic C-H bonds with hydrogen peroxide under acid-free conditions *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8154-8156.
167. P.K.Tandon, R.Baboo, A.K.Singh, and Gayatri. Simple and economical conversion of organic compounds with H₂O₂ catalyzed by ruthenium (III) chloride. *Appl. Organometal. Chem.* **2006**, *20*, 20–23.
168. J.Młochowski, M.Brząszcz, M.Chojnacka, M.Giurg, and H.Wójtowicz. Diaryl diselenides and benzeneselenazol-3(2H)-ones as oxygentransfer agents. *ARKIVOC*, **2004** (iii), 226-248.
169. E.Lech-Maranda, A.Korycka, T.Robak. Pharmacological and clinical studies on purine nucleoside analogs- new anticancer agents. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 575-581.
170. T.Robak, A.Korycka, E.Lech-Maranda, P.Robak. Current status of older and new purine nucleoside analogues in the treatment of lymphoproliferative diseases. *Molecules*, **2009**, *14*, 1183-1226.
171. S.Richards, CLL Trialists' collaborative group. Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: lessons for future trials. *Haematologica*, **2012**, *97*, 428-436.
172. G.Gumina, Y.Choi, C.Chu. Recent advances in antiviral nucleosides. In *Antiviral Nucleosides: Chiral Synthesis and Chemotherapy*. C.K.Chu, Ed.; Elsevier, **2003**; lpp.1.

173. D.S.Michaud, V.Gallo, B.Schlehofer, A.Tjonneland, A.Olsen, K.Overvad, C.C.Dahm, B.Teucher, A.Lukanova, H.Boeing. Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *92*, 1145-1150.
174. S.S.Kang, K.-S.Han, B.M.Ku, Y.K.Lee, J.Hong, H.Y.Shin, A.G.Almonte, D.H.Woo, D.J.Brat, E.M.Hwang. Caffeine-mediated inhibition of calcium release channel inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtype 3 blocks glioblastoma invasion and extends survival. *Cancer. Res.* **2010**, *70*, 1173-1183.
175. M.N.S.Rad, S.Behrouz, A.-R.Nekoei. 8-Bromocaffeine (8-BC): a new versatile reagent for conversion of aldoximes into nitriles. *Synlett*, **2012**, *23*, 1191-1198.
176. P.Arsenjans, J.Vasiljeva, I.Domracheva, I.Shestakova, A.Gulbe, I.Kanepe-Lapsa, V.Kauss, I.Kalvins. I.Ethynylxanthines, preparation and use for cancer treatment. WO/2016/159745 (Oct 6, 2016).
177. P.Arsenyan, J.Vasiljeva, S.Belyakov, M.Petrova, E.Liepinsh. Preparation and characterization of selenopheno[2,3-*b*]pyridine *N*-oxides. *Mendeleev Commun.*, **2016**, *26*, 317-319.
178. E.Paegle, S.Belyakov, P.Arsenyan. An approach to the selenobromination of aryl(thienyl)alkynes: Access to 3-Bromobenzo[*b*]selenophenes and Selenophenothiophenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3831-3840.
179. a) S.Corrick, R.Burg, G.Glasberg, S.Baker, A.Well, B.Materazzi, A.Humphreys, S.Fedder, S.Arriola, D.Strohm, A.Ellison, K.Stannard. Top 500 prescription medicines, UBM Canon, Newtown, **2011**, 6 lpp. b) So Long, Plavix, What a Ride! Clopidogrel Patent Expires. <http://www.medscape.com/viewarticle/764052>. c) E.J.Topol, N.J.Schork. *Nat. Med.*, **2011**, *17*, 40-41.
180. L.Yin, W.Shan, X.Jia, X.Li, A.S.C.Chan. Ru-catalyzed enantioselective preparation of methyl (*R*)-*o*-chloromandelate and its application in the synthesis of (*S*)-Clopidogrel. *J. Organometallic. Chem.*, **2009**, *694*, 2092-2095.
181. S.F.Zhu, Y.Cai, H.X.Mao, J.H.Xie, Q.L.Zhou. Enantioselective iron-catalysed O-H bond insertions. *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 546-551.
182. J.Shan, B.Zhang, Y.Zhu, B.Jiao, W.Zheng, X.Qi, Y.Gong, F.Yuan, F.Li, H.Sun. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 3342-3352.

183. V.Gressler, C.Z.Stueker, G. de O.C.Dias, I.I.Dalcol, R.A.Burrow, J.Schmidt, L.Wessjohann, A.F.Morel. Quinolone alkaloids from *Waltheria douradinha*. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 994-999.
184. T.Sripisut, T.Ritthiwigrom, T.Promgool, K.Yossathera, S.Deachathai, W.Phakhodee, S.Cheenpracha, S.Laphookhieo. Glycopentaphyllone: The first isolation of hydroperoxyquinolone from the fruits of *Glycosmis pentaphylla*. *Phytochem. Lett.*, **2012**, *5*, 379-381.
185. A.Gafter-Gvili, A.Fraser, M.Paul, M.D. van de Wetering, L.C.M. Kremer, L.Leibovici. *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy* (Review). John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
186. B.S.Jayashree, S.Thomas, Y.Nayak. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: A rational approach. *Med. Chem. Res.*, **2010**, *19*, 193-209.
187. D.E.King, R.Malone, S.H.Lilley. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am. Fam. Physician.*, **2000**, *61*, 2741-2748.
188. T.Ohashi, Y.Oguro, T.Tanaka, Z.Shiokawa, S.Shibata, Y.Sato, H.Yamakawa, H.Hattori, Y.Yamamoto, S.Kondo, M.Miyamoto, H.Tojo, A.Baba, S.Sasaki. Discovery of pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-4-one derivatives as novel hedgehog signaling inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 5496-5506.
189. K.Goerlitzer, B.Gabriel, P.Frohberg, I.Wobst, G.Drutkowski, J.Wiesner, H.Jomaa. Thieno[2,3-*c*]hinoline – Synthese und biologische Prüfung. *Pharmazie*, **2004**, *59*, 439-442.
190. А.В.Полищук, Э.Т.Карасева, М.А.Медков, В.Е.Карасев. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства. *Вестник ДВО РАН*, **2005**, № 2, 128-137.
191. Y.L.Chen. 4-anilinofuro [3,2-*c*] quinoline derivatives, and preparation processes and uses of the same. US Pat. 6656949 B1, Dec 2, 2003.
192. N.C.Becknell, J.A.Lyons, L.D.Aimone, J.A.Gruner, J.R.Mathiasen, R.Raddatz, R.L.Hudkins. Synthesis and evaluation of pyridone-phenoxypropyl-R-2-methylpyrrolidine analogues as histamine H3 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 7076-7080.
193. P.Arsenyan, J.Vasiljeva, I.Shestakova, I.Domracheva, S.Belyakov. The Synthesis and cytotoxic properties of selenopheno[3,2-*c*]- and selenopheno[2,3-*c*]quinolones. *XTC*, **2013**, *11* (557), 1804-1811; *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2013**, *49*(11), 1674-1680.

194. I.Kostova. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, **2005**, *5*, 29-46.
195. B.Porwal, B.S. Jayashree, M.Attimarad Synthesis of Some New 3-Coumarinoyl Pyridinium and Quinolinium Bromides for their Antimicrobial Activity. *J Basic Clin Pharm.* **2009**, *1*, 29-32.
196. D.Dastan, P.Salehi, A.Reza Gohari, S.N.Ebrahimi, A.Aliahmadi, M.Hamburger. Bioactive Sesquiterpene Coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Planta Med.*, **2014**, *80(13)*, 1118-1123.
197. K.N.Venugopala, V.Rashmi, and B.Odhav. Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Research International Volume*, **2013**, Article ID 963248, 14 pages.
198. F.D'Angiolillo, L.Pistellia, C.Noccioli, B.Ruffoni, S.Piaggi, R.Scarpato, L.Pistelli. In vitro cultures of *Bituminaria bituminosa*: pterocarpan, furanocoumarin and isoflavone production and cytotoxic activity evaluation. *Nat Prod Commun.*, **2014**, *9(4)*, 477-80.
199. J.Choi, K.T.Lee, H.Ka, W.T.Jung, H.J.Jung, H.J.Park. Constituents of the essential oil of the *Cinnamomum cassia* stem bark and the Biological Properties. *Arch. Pharm. Res.*, **2001**, *24*, 418-423.
200. L.Gavara, T.Boisse, B.Rigo, J.-P.Hénichart. A new method of bromination of aromatic rings by an iso-amyl nitrite/HBr system. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4999-5004.
201. [J.-T.Pierson](#), [A.Dumètre](#), [S.Hutter](#), [F.Delmas](#), [M.Laget](#), [J.-P.Finet](#), N.Azas, [S.Combes](#). Synthesis and antiprotozoal activity of 4-arylcoumarins. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, *45*, 864-869.
202. P.Arsenyan, J.Vasiljeva, I.Shestakova, I.Domracheva, E.Jaschenko, N.Romanchikova, A.Leonchiks, Z.Rudevica, S.Belyakov. Selenopheno[3,2-*c*]- and [2,3-*c*]coumarins: Synthesis, Cytotoxicity, Angiogenesis Inhibition and Antioxidant Properties. *Comptes Rendus Chimie*, **2015**, *18*, 399-409.
203. E.Abele, K.Rubina, R.Abele, J.Popelis, I.Mazeika, E.Lukevics. Fluoride-ion-mediated reactions of trimethylsilylacetylene with carbonyl compounds and terminal acetylenes. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *586 (2)*, 184-189.
204. C.-W.Perkins, J.-C.Martin, A.-J.Arduengo, W.Law, A.Alegria, J.K.Kochi. An electrically neutral σ -sulfuranyl radical from the homolysis of a perester with neighboring sulfenyl sulfur: 9-S-3 species. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.

205. E.Paegle, S.Belyakov, G.Kirsch, P.Arsenyan. Addition of selenium(II) bromide to arylalkynylamides – a route to hypervalent T-shaped 10–Se–3 systems. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56(30), 4554–4557.
206. S.T.Manjare, S.Yadav, H.B.Singh, R.J.Butcher. Redox Reaction between Main-Group Elements (Te, Sn, Bi) and N-Heterocyclic-Carbene-Derived Selenium Halides: A Facile Method for the Preparation of Monomeric Halides. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 5344–5357.
207. C.G.Hrib, F.Ruthe, E.Seppaelae, M.Baetcher, C.Druckenbrodt, C.Wismach, P.G.Jones, W.-W.du Mont, V.Lippolis, F.A.Devillanova. The bromination of bulky trialkylphosphane selenides R₂R'PSe (R, R' = iPr or tBu) studied by physical and computational methods. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1, 88–100.
208. P.D.Boyle, S.M.Godfrey. The reactions of sulfur and selenium donor molecules with dihalogens and interhalogens. *Coord. Chem Rev.* **2001**, 223, 265–299.
209. G.Roy, K.-P.Bhabak, G.Mugesh. Interactions of Antithyroid Drugs and Their Analogues with Halogens and their Biological Implications. *Cryst. Growth Des.* **2011**, 11, 2279–2286.
210. G.Roy, P.N.Jayaram, G.Mugesh. Inhibition of Lactoperoxidase-Catalyzed Oxidation by Imidazole-Based Thiones and Selones: A Mechanistic Study. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 1910–1921.
211. N.Kuhn, R.Fawzi, T.Kratz, M.Steima. Derivatives of imidazoles. 15. Oxidation of 2-selenoimidazolines with iodine. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1996**, 112, 225–233.
212. M.C.Aragoni, M.Arca, F.Demartin, F.A.Devillanova, A.Garau, F.Isaia, V.Lippolis, G.Verania. DFT calculations, structural and spectroscopic studies on the products formed between IBr and N,N'-dimethylbenzimidazole-2(3H)-thione and -2(3H)-selone. *Dalton Trans.* **2005**, 2252–2258.
213. M.C.Aragoni, M.Arca, F.Demartin, F.A.Devillanova, A.Garau, P.Grimaldi, F.Isaia, F.Lelj, V.Lippolis, G.Verani, G. First ICN adduct with a selenium donor (R = Se): Is it an ionic [RSeCN]⁺I⁻ or a "T-shaped" R(I)SeCN hypervalent compound? *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2363–2368.
214. G.Roy, D.Das, G.Mugesh. Bioinorganic chemistry aspects of the inhibition of thyroid hormone biosynthesis by anti-hyperthyroid drugs. *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, 360, 303–316.
215. J.P.Michael. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, 24, 191–222.

216. A.Ivanova, P.Arsenyan. Synthesis of indolizinium salts (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*, **2017**, 53(3), 313-315.
217. J.Choi, G.H.Lee, I.Kim. Efficient Synthesis of Highly Substituted Indolizinones via Iodocyclization and 1,2-Shift. *Synlett*, **2008**, 8, 1243-1249.
218. G.K.O'Quinn, M.D.Rudd, J.A.Kautz. Synthesis and characterization of complexes of Te(IV) with sulfur and selenium containing ligands: crystal and molecular structure of trichloro(4-methoxyphenyl)-tellurium(IV)*N-methylbenzothiazole-2-(3H)-thione. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2002**, 177, 853-862.
219. J.Beckmann, M.Hesse, H.Poleschner, K.Seppelt. Formation on mixed-valent aryltellurenyl halides RX_2TeTeR . *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8277-8280.
220. A.F.Cozzolino, Q.Yang, I.Vargas-Baca. Engineering Second-Order Nonlinear Optical Activity by Means of a Noncentrosymmetric Distortion of the $[Te-N]_2$ Supramolecular Synthons. *Cryst. Growth Des.*, **2010**, 10, 4959-4964.
221. N.A.Semenov, I.Yu. Pushkarevsky, J.Beckmann, P.Finke, E.Lork, R.Mews, I.Yu.Bagryanskaya, Y.V.Gatilov, S.N.Konchenko, V.G.Vasiliev, A.V. Zibarev. Tellurium-Nitrogen n-Heterocyclic Chemistry- Synthesis, Structure, and Reactivity Toward Halides and Pyridine of 3,4-Dicyano-1,2,5-telluradiazole. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 3693-3703.
222. A.F.Cozzolino, J.F. Britten, I. Vargas-Baca. The Effect of Steric Hindrance on the Association of Telluradiazoles through Te-N Secondary Bonding Interactions. *Cryst. Growth Des.*, **2006**, 6, 181-186.
223. M.R.Greaves, T.A.Hamor, B.J. Howlin, T.S. Lobana, S.A. Mbogo, W.R.McWhinnie, D.C.Povey. Te crystal structures of 2-(2'-pyridyl)phenyltellurium(II) bromide and of the inclusion compound bis[2-(2'-pyridyl)phenyltellurium(II) chloride]p-ethoxyphenylmercury(II) chloride. *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 420, 327-335.
224. A.V.Borisov, Zh.V.Matsulevich, G.K.Fukin, E.V.Baranov. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (Russ.)(Russ. Chem. Bull.)*, **2010**, 568.
225. J.Beckmann, J. Bolsinger, A.Duthie, P. Finke. Synthesis and Structure of an Intramolecularly Coordinated Diaryltelluronic Acid and Its Dimethyl Ester. *Organometallics*, **2012**, 31, 289-293.
226. M.Abe, M.R.Detty, O.O.Gerlits, D.K.Sukumaran. 21-Telluraporphyrins. 3. Synthesis, Structure, and Spectral Properties of a 21,21-Dihalo-21-telluraporphyrin. *Organometallics*, **2004**, 23, 4513-4518.

227. A.A.Maksimenko, I.D.Sadekov, A.G.Maslakov, O.E.Kompan, A.I.Yanovsky, Yu.T.Struchkov, V.I.Minkin. *Zh. Strukt. Khim. (Russ.) (J. Struct. Chem.)*, **1991**, *32*, 104.
228. B.F.Hoskins, P.J.Oliver, G.Winter. The crystal structure of the hemiaadduct of tellurium(II) ethylxanthate with 4,4'-bipyridyl: an example of unusual five-coordinate pentagonal planar geometry. *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, *86*, 21-23.
229. M.Erdelyi, A.Gogoll. Rapid homogeneous-phase Sonogashira coupling reactions using controlled microwave heating. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66* (12), 4165-4169.
230. A.K.Mitra, A.De, N.Karchaudhuri, J.Mitra. Palladium-catalysed Synthesis of 3-Substituted Coumarins. *J. Chem. Res. (Synop.)*, **1998**, 766-767.
231. N.P.Cheval, A.Dikova, A.Blanc, J.-M.Weibel, P.Pale. Vinyl Nosylates: An Ideal Partner for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 8765-8768.
232. H.Cho, I.Kim. Palladium-catalyzed construction of poly-substituted indolizinones. *Tetrahedron*, **2012**, *68* (27-28), 5464-5480.
233. B.Yan, Y.Zhou, H.Zhang, J.Chen, and Y.Liu. Highly Efficient Synthesis of Functionalized Indolizines and Indolizinones by Copper-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Pyridines. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72* (20), 7783-7786.
234. G.-S.Nguyen, R.Kourist, M.Paravidino, A.Hummel, J.Rehdorf, R.V.A.Orru, U.Hanefeld, U.T.Bornscheuer. An Enzymatic Toolbox for the Kinetic Resolution of 2-(Pyridin-*x*-yl)but-3-yn-2-ols and Tertiary Cyanohydrins. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *14*, 2753-2758.