Міністерство освіти і науки україни

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

**Матійчук
Василь Степанович**

УДК 547.789.7+547.556.7

**АРИЛ- І БЕНЗИЛЗАМІЩЕНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ НА ОСНОВІ РЕАГЕНТІВ, ОДЕРЖАНИХ З ВИКОРИСТАННЯМ АРЕНДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ**

02.00.03 – органічна хімія

## А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора хімічних наук

Львів – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України

**Науковий консультант**: доктор хімічних наук, професор

**Обушак Микола Дмитрович**,

Львівський національний університет

імені Івана Франка,

завідувач кафедри органічної хімії

**Офіційні опоненти**: доктор хімічних наук, професор

**Шермолович Юрій Григорович**,

Інститут органічної хімії НАН України,

заступник директора з наукової роботи,

завідувач відділу хімії органічних сполук сірки

доктор хімічних наук, професор

**Броварець Володимир Сергійович**,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, заступник директора з наукової роботи,

завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

доктор хімічних наук, професор

**Братенко Михайло Калінінович**,

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної хімії

Захист відбудеться "20" жовтня 2014 року о 1200 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, ауд. 240.

 З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий 19 вересня 2014 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Д 35.052.01, д.х.н., доц. O.Г. Будішевська

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хімія гетероциклічних сполук останнім часом інтенсивно розвивається, що зумовлено як формуванням теоретичних узагальнень в цій області, так і практичною цінністю досліджень. Особливий інтерес представляють біологічно активні гетероциклічні сполуки, які застосовують не лише в медицині, а й у ветеринарії, сільському господарстві та інших галузях. За різними даними на початок XXI століття приблизно дві третини найчастіше вживаних синтетичних лікарських препаратів належать до гетероциклів, більшість із яких – п’яти- та шестичленні. Вони є складовими таких первинних метаболітів як білки та нуклеїнові основи. Серед вторинних метаболітів також знайдено велику кількість сполук, що містять згадані цикли. Крім того, багато синтетичних речовин цього класу мають практичне застосування.

### В кінці минулого століття було сформульовано концепцію привілейованих структур для відбору перспективних речовин, їх цілеспрямованого синтезу та біологічного скринінгу. Зокрема, Bemis G.W. та Murcko M.A. [*J. Med. Chem.* 1996, *39*, 2887] проаналізували 5120 структур лікарських засобів з бази даних Comprehensive Medicinal Chemistry та ідентифікували серед них 1179 топологічних молекулярних каркасів. Виявилось, що 32 них представляють більше половини лікарських засобів. Вони отримали назву привілейованих. Сполуки, що відповідають п’яти таким молекулярних каркасам[[1]](#footnote-1)\* (конденсовані, арил- і бензилзаміщені гетероцикли), синтезували і досліджували у цій дисертаційній роботі:



Незважаючи на значні успіхи у розробці методів синтезу гетероциклів та вивченні їх хімічних властивостей, подальші дослідження в цій галузі є актуальними. Становлення медичної хімії, поява комбінаторної хімії поставили перед хіміками-органіками нові задачі. Зокрема, це синтез великих масивів органічних сполук однотипної будови, розробка простих методів конструювання функціональних та структурних скафолдів. Це практично можна реалізувати лише при використанні легкодоступних вихідних реагентів. До таких належать діазонієві солі, які за одну стадію з майже кількісними виходами можуть бути отримані з комерційно доступних і, як правило, дешевих ароматичних амінів. Таким чином, розробка нових підходів до конструювання арил- та бензилзаміщених гетероциклів на основі арендіазонієвих солей, вивчення їх хімічних та біологічних властивостей є актуальною задачею, що має важливе теоретичне і практичне значення.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась у рамках проектів "Розробка методів синтезу гетероциклів з біофорними групами на основі продуктів арилювання ненасичених сполук" (№ держреєстрації 0106U001305), "Гетероциклізації продуктів арилювання ненасичених сполук", (№ держреєстрації 0109U002073), "Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей" (№ держреєстрації 0112U001282), що входили до тематичного плану Львівського національного університету імені Івана Франка.

**Мета і задачі дослідження.** Основна мета роботи полягала у створенні нових підходів до синтезу поліфункційних реагентів на основі діазонієвих солей та конструюванні гетероциклів з використанням цих реагентів.

Для досягнення цієї мети передбачалось вирішити такі завдання:

розширити межі застосування відомих та розробити нові варіанти аніонарилювання функціоналізованих алкенів, хінонів та п’ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом;

дослідити можливості застосування продуктів аніонарилювання ненасичених сполук як біелектрофільних реагентів у циклізаціях;

вивчити взаємодію ненасичених сполук з *орто*-карбокси- та *орто*-алкоксикарбонілзаміщеними арендіазонієвими солями і з’ясувати можливості циклізації у процесі цих реакцій;

застосувати продукти реакції Яппа-Клінґеманна у молекулярному дизайні похідних 1-арилпіразолів;

розробити нові варіанти тандемних циклізацій і доміно-реакцій Кновенагеля-*гетеро*-Дільса-Альдера за участю С=С–С=S гетеродієнової системи;

дослідити хімічні властивості синтезованих речовин та можливості дизайну молекулярного різноманіття лікоподібних сполук на їх основі;

з’ясувати перспективи практичного використання отриманих сполук як біологічно активних субстанцій.

*Об’єкт дослідження:* реакції арилювання, гетероциклізації, конденсації, циклоприєднання, доміно-реакції.

*Предмет дослідження:* арендіазонієві солі, 2-арил-1,4-бензохінони,

α-функціоналізовані естери, нітрили, аміди, альдегіди та кетони, *орто*-карбокси- та *орто*-алкоксикарбоніл-арендіазоній галогеніди, заміщені ціннамоїлоксибензальдегіди, адукти реакції Яппа-Клінґеманна, арилазиди.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектральні методи (ІЧ, ЯМР 1Н і 13С спектроскопія, мас-спектрометрія), рентгеноструктурний аналіз, елементний аналіз, хроматографія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Запропоновано новий синтетичний підхід до молекулярного дизайну арил- та бензилзаміщених гетероциклів, який ґрунтується на використанні реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей.

Вперше здійснено арилювання діазонієвими солями функціоналізованих піролів, тіофен-3-карбальдегіду, естеру тіофен-2-карбонової кислоти, фуран-3-карбальдегіду та фуран-3-карбонової кислоти і з’ясована їхня регіонаправленість. Розроблена методологія синтетичного застосування 2-функціоналізованих 5-арилфуранів (-піролів, -тіофенів) в молекулярному дизайні біологічно активних речовин.

Показано, що хлорарилювання акролеїну є загальним зручним методом одержання 3-арил-2-хлорпропаналів – реагентів для конструювання тіазолів з бензильними замісниками та полізаміщених піролів. Вперше досліджено бром- і тіоціанатоарилювання метилвінілкетону, що дало змогу одержувати структурні блоки для циклізацій – 4-арил-3-бром(тіоціанато)бутан-2-они. Подібними реакціями отримано низку інших біфункційних реагентів, причому деякі з них практично недоступні для синтезу іншими методами. З’ясовано, що α-функціоналізовані тіоціанати (продукти тіоціанатоарилювання акролеїну, метилвінілкетону, акрилонiтрилу та акрилатiв) циклізуються при взаємодії з нуклеофілами, що дало змогу синтезувати нові 5-R-бензилзаміщені тiазоли, похідні 4-тіазолідинону, 2,4-тіазолідиндіону та 5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-4-ону.

Встановлено, що естери 3-арил-2-бромпропанових кислот є доступними біелектрофільними реагентами для [2+3]-циклоконденсацій, що показано на прикладах їхньої взаємодії з низкою S(Sе),N-нуклеофілів. Запропоновано новий ефективний спосіб синтезу похідних 3,4-дигідроізокумарину та ізокумарину, який ґрунтується на циклізації в процесі арилювання ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідами. Розроблено новий підхід до формування тіоізокумаринового циклу на основі продуктів хлорарилювання акрилатів *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній хлоридами.

Розроблено ефективні методи одержання етил 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів, етил 1-арил-4-ацетил-5-метил-1*Н*-піразол-3-карбоксилатів, етил 1,5-діарил-4-ціано-1*Н*-піразол-3-карбоксилатів, що зробило їх доступними реагентами для органічного синтезу. Розроблено методи одержання нових гетероциклічних сполук з 1-арилпіразольними та 1-арил-1,2,3-триазольними фрагментами та сполук з новими ансамблями гетероциклів.

Знайдено новий одностадійний метод отримання похідних 1,2,4-триазолу: при взаємодії етил хлоро(2-арилгідразиніліден)етаноатів з тіазолідин-2,4-діоном відбувається перегрупування з формуванням триазольного циклу. Рециклізація продуктів конденсації етил 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів з роданіном при дії лугу є зручним способом конструювання тіопірано[3,4-*c*]піразольної системи. Знайдено тандемні циклізації, в яких утворюються нові гетероциклічні системи бензо[4,5]фуро[3,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]азепіни та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]азепіни. Розроблено новий варіант доміно-реакції Кновенагеля–*гетеро*-Дільса–Альдера за участю С=С–С=S гетеродієнової системи.

Розроблено підхід до синтезу похідних 1,3-бензоксатіолу та 1,3-бензодитіолу циклізацією 2-арил-1,4-бензохінонів із тіокарбамідом, алкілксантогенатами калію та похідними димеркаптокарбонових кислот. З’ясовано, що циклізації 2-арил-1,4-бензохінонів з різними СН-кислотами відбуваються з утворенням 7(6)-арил-5-гідроксибензо[*b*]фуранів та фуробензофуранів.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено препаративні методи синтезу низки реагентів для тонкого органічного синтезу, зокрема для одержання функціоналізованих арил- та бензилгетероциклів, нових гетероциклічних систем і нових ансамблів гетероциклів. Розроблені методи є основою для створення комбінаторних бібліотек органічних сполук і дослідження їхньої біологічної активності. Знайдено сполуки, які виявили протипухлинну та антимікробну активність.

**Особистий внесок здобувача** є визначальним на всіх етапах наукових досліджень. Формування наукового напрямку дисертаційної роботи, вибір об’єктів досліджень, генерація ідей, постановка експериментальних задач автором виконані особисто.

Обговорення результатів проведено з науковим консультантом професором, доктором хімічних наук М.Д. Обушаком.

Частину експериментальних досліджень дисертант виконав у співпраці з Мартяком Р.Л., Цялковським В.М., Остап’юком Ю.В., Турицею В.В., Гораком Ю.І., Литвином Р.З., Походилом Н.Т., Потопником М.А., Підлипним Н.І, Василишиним Р.Я.

Антимікробну активність отриманих сполук досліджували у співпраці з проф. Куциком Р.В. (Івано-Франківський національний медичний університет), протипухлинну активність – з Національним інститутом раку (Бетезда, Мериленд, США).

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи були представлені і доповідались на XIX–XXII Українських конференціях з органічної хімії (Львів, 2001; Одеса, 2004; Чернігів, 2007; Ужгород, 2010), I международной конференции „Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов” (Москва, 2001), I международной конференции „Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии” (Луга, Россия, 2001), другій всеукраїнській науково-практичній конференції „Україна наукова’2002” (Дніпропетровськ, 2002), Українській конференції „Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі” (Ніжин, 2002), 4th International Symposium on chemistry and application of organic phosphorus, sulfur and silicon compounds „St.-Petersburg Meetings” (Saint-Petersburg, Russia, 2002), второй международной конференции „Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов” (Москва, 2003), International Conference „Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (Kharkiv, 2003, 2006, 2009), четвертом всероссийском симпозиуме по органической химии „Органическая химия – упадок или возрождение?” (Москва, 2003), I–V Українських конференціях „Домбровські хімічні читання” (Черкаси, 2003; Чернівці, 2005; Тернопіль, 2007; Львів, 2010; Ніжин, 2012), дев’ятій–тринадцятій наукових конференціях „Львiвськi хiмiчнi читання” (Львів, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011), ХХХ конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементорганічних сполук (Київ, 2004), ІІ Всеукраїнській конференції з актуальних проблем хімії (Дніпропетровськ, 2004), Международной научно-технической конференции „Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Самара, Россия, 2004), VI научно-практическом семинаре „Научные основы создания новых лекарственных средств” (Гурзуф, 2005), Міжвузівській науковій конференції „Черкаські хімічні читання – 2006” (Черкаси, 2006), III International Conference on the Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles (Chernogolovka, Russia, 2006), XI международной научно-технической конференции „Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Волгоград, Россия, 2008), VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008), Українській науково-практичній конференції„Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2009), Всероссийскойнаучной конференции „Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, 2011), XIII Ogоlnopolskie Sympozjum, Sekcji Chemii Heteroorganicznych PTChem. (Łódż, Poland, 2010).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 79 статей, з них 68 у фахових виданнях, з яких 41 у закордонних журналах.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, шести розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 381 найменування, та додатків. Обсяг дисертації – 394 сторінок, додатків – 17 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Шляхи застосування арендіазонієвих солей у створенні молекулярного різноманіття гетероциклічних сполук, які використані у дисертації, узагальнені на схемі:

**Взаємодія 2-арил-1,4-бензохінонів з S-нуклеофілами**

Хінони – один із найбільш реакційноздатних класів карбонільних сполук, для яких притаманні реакції як за участю карбонільної групи, так і подвійного зв’язку. Особливе місце займають реакції нуклеофільного приєднання до спряженої системи зв’язків С=С–С=О: якщо приєднуються біфункційні реагенти, то часто первинні продукти циклізуються з утворенням термодинамічно стійкіших бензогетероциклів. При застосуванні арилхінонів у таких реакціях можна очікувати утворення сполук з біологічно привабливим дифенільним скафолдом.

Вихідні реагенти – 2-арил-1,4-бензохінони **1.1a**–**q[[2]](#footnote-2)\*** – одержували з високими виходами арилюванням 1,4-бензохінону хлоридами арендіазонію у водному середовищі і в присутності ацетату натрію:

Досліджено взаємодію арилхінонів **1.1** із S-нуклеофілами: тіокарбамідом **1.2**, етилксантогенатом калію **1.3**, 3-меркапто-3-метилтіо-2-ціанакриламідом **1.4** та 1,1-динатрій-димеркапто-2,2-диціаноетеном **1.5**. Встановлено, що в усіх випадках відбувається приєднання з подальшою циклізацією, внаслідок чого формується дифенільний фрагмент з анельованим гетероциклом. Несиметричність молекул сполук **1.1**, вочевидь, може бути причиною утворення ізомерних продуктів. З’ясовано, що регіоспрямованість реакції та напрямок подальшої гетероциклізації суттєво залежать від будови S-нуклеофілу і, меншою мірою, від замісника в арильному фрагменті арилхінону. 2-Арил-1,4-бензохінони **1.1** селективно реагують з реагентами **1**.**2** та **1.4**, утворюючи 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатіоли **1.6** та **1.13** з високими виходами. Натомість алкілксантогенати калію (**1.3**) взаємодіють з арилхінонами неселективно. Нуклеофільна атака здійснюється в положення 3 та 6 хінонового циклу, що приводить до отримання ізомерів **1.9, 1.10.** Крім того утворюються сполуки **1.11** як наслідок альтернативного маршруту внутрішньомолекулярної естерифікації.

На результат взаємодії 2-арил-1,4-бензохінонів з реагентом **1.5** суттєво впливає природа замісника в ароматичному ядрі арилхінонів. Нуклеофільна атака здійснюється в 6 та 3 положення, а далі інтермедіат може циклізуватися з утворенням оксатіольного циклу (сполуки **1.16**), або окиснюватись з наступним приєднанням другої меркаптогрупи (**1.15**).

**Взаємодія 2-арил-1,4-бензохінонів з С-нуклеофілами**

Досліджена можливість синтезу діарильних похідних, анельованих з гетероциклами, на основі взаємодії 2-арил-1,4-бензохінонів з С-нуклеофілами. Використовували комерційно доступні реагенти з активною метиленовою групою – ціаноцтовий естер, малонодинітрил, бензотіазолілацетонітрил та ацетооцтовий і бензоїлоцтовий естери. На відміну від S-нуклеофілів, взаємодія С-нуклеофілів у багатьох випадках не зупиняється на стадії приєднання тільки однієї молекули нуклеофілу. Ми встановили, зокрема, що 2-арил-1,4-бензохінони реагують з естерами ціаноцтової кислоти, малонодинітрилом та бензотіазолілацетонітрилом з утворенням2,6-діаміно-4-арилфуро-[2',3':4,5]бензо[*b*]фуранових похідних **1.23a**–**k, 1.25a-d, 1.26a,b**. Тільки у випадку 2-(4-нітрофеніл)-1,4-бензохінону **1.1l** крім сполуки **1.23k** утворювався також етил (2-амінo-5-гідрокси-4-(4-нітрофеніл)бензо[*b*]фуран-3)карбоксилат **1.24** у співвідношенні **1.23k**:**1.24** = 77:23. Слід зазначити, що похідні фуробензофурану **1.23** утворюються незалежно від співвідношення реагентів. Натомість, при взаємодії 2-арил-1,4-бензохінонів з ацетооцтовим естером утворюються адукти 1:1, циклізація яких веде до похідних бензофурану (сполуки **1.27**–**1.29**); лише в одному випадку виділили мінорний продукт **1.30**. Взаємодія бензоїлоцтового естеру з арилхінонами проходить регіоселективно – утворюються 7-арилзаміщені бензофурани типу **1.27** (замість Ме – феніл).

Утворення похідних бензофурану чи фуробензофурану при застосуванні різних С-нуклеофілів ми пояснили особливостями механізму реакції. На результат впливає конкурентність двох процесів: циклізації первинного адукту 1,4-приєднання до бензофурану і окиснення цього ж адукту до хінону (і далі – приєднання другої молекули реагенту). Переважання одного з цих процесів залежить від структурних факторів та умов реакції.

Досліджена взаємодія 2-арил-1,4-бензохінонів **1.1** з єнамінами. Встановлено, що реакція 2-арил-1,4-бензохінонів з етил(3-метиламіно)кротонатом **1.31** в середовищі 1,2-дихлоретану проходить із замиканням індольного циклу з утворенням 6-арил-5-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1,2-диметиліндолів **1.32a**–**f.** З’ясовано, що заміна дихлоретану оцтовою кислотою призводить до втрати регіо- та хемоселективності реакції. На основі детального аналізу даних ЯМР 1Н спектроскопії реакційної суміші ідентифіковано три основних продукти взаємодії: похідні 6 і 7 ариліндолу та 7-арилбензофурану, причому природа арильного радикалу мала суттєвий вплив на їх співвідношення. Зокрема, при використанні в реакції 2-феніл- і 2-(3-нітрофеніл)-1,4-бензохінонів, ідентифіковано три сполуки **1.37**, **1.32** і **1.27** із співвідношеннями: R = H – **1.37a**:**1.32a** : **1.27a** = 3 : 1 : 3; R = 3-NO2 – **1.37d** : **1.32f** : **1.27h** = 12 : 6 : 1. У випадку R = 4-Cl в результаті реакції також утворювалася суміш речовин **1.37**, **1.32** і **1.27**. Основним продуктом був 7-ариліндол **1.37с**, який виділяли в індивідуальному вигляді. Доволі неочікувано при взаємодії 2-(4-метилфеніл)-1,4-бензохінону **1.1с** з етил(3-метиламіно)кротонатом отримали тільки бензофуран **1.27b**.

 Отже, при взаємодії 2-арил-1,4-бензохінонів з єнамінами відбувається реакція Неніцеску – утворення 5-гідроксиіндолів чи бензофуранова циклізація. На напрям процесу впливають як розчинник, так і будова вихідних хінонів та єнамінів, причому реакція чутлива до цих факторів. Загалом, замикання циклу відбувається регіоселективно, або із значним переважанням одного з ізомерів. Третинні єнаміни реагують з арилбензохінонами з утворенням бензофуранів.

**Арилювання функціоналізованих фуранів, піролів і тіофенів**

**арендіазонієвими солями та застосування одержаних сполук**

Ми вперше показали можливість арилювання 2,3-ди- і 2,3,4-тризаміщених фуранів – 2-метил-3-фуранкарбонової та 2-R-4-метил-3-фуранкарбонових кислот і їх метилових естерів. Встановлено, що естери та кислоти **2.1**, **2.2** реагують з арендіазоній хлоридами в присутності каталітичних кількостей CuCl2 з утворенням продуктів арилювання в положення 5 (сполуки **2.3**–**2.6**) фуранового ядра. Виходи становили 40–70%. У випадку солей арендіазонію, що містять нітрогрупу або два атоми галогену в ароматичному ядрі, для отримання кислот краще використовувати арилювання відповідних фуранових кислот. Натомість у випадку моногалогенозаміщених солей арендіазонію і трифторметилбензолдіазоній хлоридів доцільніше застосовувати двостадійний підхід – здійснювати арилювання естерів фуранкарбонових кислот з наступним гідролізом.

R1 = 2-NO2 (**a**); 4-NO2 (**b**); 2,4-Cl2 (**c**); 2,5-Cl2 (**d**); 2,6-Cl2 (**e**); 3,5-Cl2 (**f**); 2-Cl-4-NO2 (**g**);

2-NO2-4-Cl (**h**); 3-NO2-4-Cl (**i**); 4-F (**j**); 2-Cl (**k**); 4-Cl (**l**); 4-Br (**m**); 3-CF3 (**n**); 2-Cl-5-CF3 (**o**).

З метою пошуку нових біологічно активних речовин ми отримали 5-арилфурфуроли і на їх основі здійснили синтез бібліотеки ариліденових похідних:

На схемі вказані лише деякі ариліденові похідні, які виявили високу протипухлинну активність; зокрема, сполука **2.29а** є хітом для подальших досліджень.

4-Хінолінкарбонові кислоти, які містять у положенні 2 діарильний замісник, (наприклад, brequinar) виявляють протипухлинну активність.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Зважаючи на те, що біоізостерні перетворення є одним з найпоширеніших методів оптимізації біологічної активності сполук-лідерів, ми розробили підхід до синтезу біоізостерів цього препарату, де бензольне ядро замінили фурановим. Необхідні реагенти – 5-арил-2-ацилфурани **2.36** були отримані з хорошими для реакції Меєрвейна виходами (40–70%) із відповідних ацилфуранів та діазонієвих солей. |

Менш активні в цій реакції арендіазонієві солі з електронодонорними замісниками. Отримані кетони **2.36** взаємодіють із заміщеними ізатинами **2.37** (реакція Пфітцінґера) з утворенням 2-(5-арил-2-фурил)-3-алкіл-4-хінолінкарбонових кислот **2.38**.

Дослідження показали, що заміна фенільного радикалу фурильним зменшує протипухинну активність. В той же час ряд сполук цього типу виявили високу антимікробну активність.

**Арилювання функціоналізованих піролів та тіофенів**

До початку наших робіт в літературі не було даних про арилювання похідних піролу арендіазонієвими солями, а похідні тіофену у цій реакції вивчені мало.

Ми вперше дослідили взаємодію 2-піролкарбальдегіду **2.58** та1-метил-2-піролкарбальдегіду **2.60** з арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу і знайшли умови, в яких відбувається арилювання в α-положення пірольного кільця. Природа замісника в ароматичному ядрі та аніона солі діазонію суттєво впливають на перебіг реакції. 5-Арил-2-піролкарбальдегіди **2.59** утворюються лише при використанні тетрафлуороборатів з електроноакцепторними замісниками. Натомість 1-метил-2-піролкарбальдегід **2.60** добре арилюється як хлоридами, так і тетрафлуороборатами арендіазонію; в обидвох випадках виходи приблизно однакові (30–57%).

**2.59**:R1 = Н; R = 4-NO2 (**a**), 2,4-Cl2 (**b**), 2,5-Cl2 (**c**), 3,4-Cl2 (**d**).

**2.61**:R1 = CH3; R = H (**a**), 4-CH3 (**b**), 4-F (**c**), 2-Cl (**d**), 3-Cl (**e**), 4-Cl (**f**), 4-Br (**g**), 3-CF3 (**h**),
3-NO2 (**i**), 4-NO2 (**j**), 2-Cl-4-NO2 (**k**), 2,5-Cl2 (**l**), 3,5-Cl2 (**m**), 2-Cl-5-CF3 (**n**)

Розроблений метод арилювання альдегідів **2.58**, **2.60** був успішно використаний і для інших похідних піролу. Встановлено, що арендіазоній хлориди реагують з 1-метил-2-ацетилпіролом **2.62** в присутності MgO і каталітичних кількостей CuCl2 з утворенням 5-арил-1-метил-2-ацетилпіролів **2.63** (виходи ~ 30%). В аналогічних умовах з виходами до 50% отримали і естери 5-арилпірол-2-карбонової кислоти **2.64, 2.67**.

**2.63**:R = 2-Cl (**a**), 3-CF3 (**b**), 2,4-Cl2 (**c**), 2,5-Cl2 (**d**).

**2.64**: R1=H; R = 2-NO2 (**a**), 4-NO2 (**b**), 2,4-Cl2 (**c**), 2-Cl (**d**), 2,5-Cl2(**e**).

**2.67**:R1 = CH3; R = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-OMe (**c**), 2-Cl (**d**), 3-Cl (**e**), 4-Cl (**f**), 4-F (**g**), 4-Вr (**h**), 2- NO2 (**i**),

3-NO2 (**j**) 4-NO2 (**k**), 2-CF3 (**l**), 3-CF3 (**m**), 2,4-Cl2 (**n**), 2,5-Cl2 (**o**), 2,6-Cl2 (**p**), 2-Cl-5-CF3 (**r**),

4-COCH3 (**s**), 4-COOH (**t**), 4-SO2NH2 (**u**).

Детально досліджено арилювання 2- та 3-тіофенкарбальдегідів за допомогою арендіазонєвих солей. Встановлено, що арилювання 2-тіофенкарбальдегіду **2.72** відбувається при кімнатній температурі в присутності каталізатора CuCl2 з утворенням 5-арил-2-тіофенкарбальдегідів **2.73a**–**g**. Реакція відбувається у полярному розчиннику (ацетон, ацетонітрил, ДМФА, ДМСО). З найкращими виходами альдегіди **2.73** одержували при застосуванні диметилсульфооксиду.
4-Нітробензолдіазоній хлорид найактивніше реагує з 2-тіофенкарбальдегідом. Але у цьому випадку реакція не є регіоселективною: крім сполуки **2.73d** утворюється також ізомерний альдегід – 3-(4-нітрофеніл)-2-тіофенкарбальдегід **2.74d** (сумарний вихід – 77%).

3-Тіофенкарбальдегід **2.75** арилюється регіоселективно. Арильний радикал вступає у положення 2 (сполуки **2.76a**–**c**). Ізомерних альдегідів **2.77** (продуктів арилювання в положення 5) не виявлено. Подібним чином одержували 5-арил-2-ацетилтіофени **2.79a**–**j** і 5-арилтіофен-2-карбонові кислоти та їхні естери **2.84a**–**d**.

**2.73**: R = 3-CF3 (**a**), 4-Cl (**b**), 3-NO2 (**c**), 4-NO2 (**d**), 2,4-Cl2 (**e**), 2,5-Cl2 (**f**), SCHF2 (**g**).

**2.76**:R = 4-Cl (**a**), 4-Br (**b**), 4-NO2 (**c**)

**2.79**:R = 4-Me (**a**)**,** 4-F (**b**), 2-Cl (**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 3-NO2 (**f**), 4-NO2 (**g**), 3-CF3 (**h**), 2,5-Сl2 (**i**), 2-Cl-5-CF3 (**j**)

**2.83**, **2.84**: R = 2-Cl (**a**), 3-Сl (**b**), 4-Сl (**с**), 2,5-Cl2 (**d**).

Взаємодія етил 2-тіофенкарбоксилату **2.82** з діазонієвими солями проходить неоднозначно: утворюються два ізомерні продукти арилювання у положення 5 та 3 зі співвідношенням ~ 2:1. При використанні в цій реакції тіофен-2-карбонової кислоти було виділено тільки продукти арилювання в положення 5.

Таким чином, розроблено метод арилювання функціоналізованих піролів і тіофенів арендіазонієвими солями, що робить продукти цих реакцій доступними реагентами для конструювання гетероциклічних систем з арилпірольним та арилтіофеновим фрагментами. Ми показали можливість їхнього застосування у синтетичних схемах, які опрацьовані для аналогічних функціоналізованих арилфуранів.

**Бензилзаміщені гетероцикли на основі продуктів галоген(тіоціанато)арилювання акролеїну, метилвінілкетону та похідних акрилової кислоти**

Запропоновано підхід до конструювання бензилзаміщених гетероциклів, основою якого є реакція Меєрвейна та її розширений варіант – аніонарилювання ненасичених сполук:

У цих реакціях ми випробували різноманітні ненасичені сполуки. Найперспективнішими у плані подальшого конструювання гетероциклів виявились акролеїн, метилвінілкетон, акрилонітрил і акрилати, використовуючи які, ми отримали біфункційні реагенти:

Всі вони були випробувані у циклізаціях, в яких формувався гетероцикл з бензильним замісником.

Синтез піролів за методом Ганча вважається класичним синтетичним методом, проте кількість публікацій, що стосуються даної реакції, є обмеженою. Ми показали можливість застосування в цій реакції 3-арил-2-хлорпропаналів. Встановлено, що альдегіди **3.1** в м’яких умовах взаємодіють з β-кетоестерами та ацетилацетоном у присутності первинних амінів з утворенням етилових естерів 4-(R-бензил)-2-алкіл(арил)пірол-3-карбонових кислот або відповідних кетонів **3.5а**–**х.** Дегідрохлорування α-хлоральдегідів **3.1** при цьому не відбувається. Пірол утворюється з проміжного єнаміну, який зазнає С-алкілювання з подальшою циклізацією. Запропонований спосіб дозволяє отримувати тризаміщені піроли, що містять в положенні 4 бензильнi замісники.

|  |  |
| --- | --- |
| Рис.1. Молекулярна будова сполуки **3.7а** за даними рентгеноструктурного аналізу. | Розвиваючи розроблений метод синтезу бензилзаміщених піролів, ми дослідили у цій реакції арилсульфоацетони. Як виявилось, піроли у цьому випадку не утворюються. Після детального аналізу спектральних даних продукти реакції були ідентифіковані як 4-арилсульфоніл-2-бензил-2,3-дигідро-фуран-3-оли **3.7a,** **b**, тобто відбувається |

перервана реакція Фейста-Бенарі, що підтверджено рентгеноструктурнимо аналізом (рис. 1).

При взаємодії продуктів хлорарилювання акролеїну (**3.1**) з тіосечовиною утворюються 2-аміно-5-арилметилтіазоли **3.8**, які важко одержати іншими відомими методами.

Оскільки 2-амінотіазольний фрагмент належить до привілейованих, ми створили бібліотеку амідів **3.9**–**3.52** (2500 структур) і у співпраці з національним інститутом раку США провели віртуальний скринінг, в результаті якого відібрано 110 найперспективніших речовин для біологічного скринінгу. З’ясовано, що для речовин цього класу характерна висока цитотоксичність стосовно майже всіх ліній злоякісних пухлин і за результатами первинного скринінгу було відібрано 36 сполук для поглибленого вивчення, виявлено сполуки-хіти, наприклад:

Всі вони проявили цитотоксичність у концентраціях 1⋅10–5–1⋅10–6 моль/л і є об’єктами подальших досліджень. З отриманих результатів можна ідентифікувати фармакофор загальної структури:



|  |  |
| --- | --- |
| Рис. 2. Будова сполуки **3.53k** за даними рентгеноструктурного аналізу. | При кип’ятінні хлорацетамідів **3.46** з тіоціанатом калію в ацетонітрилі відбувалася реакція нуклеофільного заміщення хлору тіоціанат-аніоном та подальша спонтанна циклізація з утворенням похідних 4-тіазолідинону. Завдяки лабільності тіазолідинонового циклу відбувається перегрупування Дімрота. |
|  |  |

Слід зазначити, що дотепер ймовірність такого перегрупування у подібних циклізаціях дискутувалась і в багатьох роботах стверджували, що утворюється сполука **А**. Сигнал протона NH групи у спектрах ЯМР Н1 при δ ~ 12 м.ч. свідчить на користь структури **3.53**, що однозначно доведено рентгеноструктурним аналізом 2-[5-(4-хлорофеніл)метил-2-тіазоліл]іміно-5-метил-4-тіазолідинону **3.53k** (рис. 2).

 Досліджена можливість діазотування 5-арилметил-2-амінотіазолів. З’ясовано, що реакцію можна провести в концентрованій сульфатній кислоті, але не в хлоридній. Отримані солі 2-тіазолілдіазонію лабільні, тому їх зразу ж використовували в наступних синтезах. При дії йодиду калію одержали відповідні 2-йодотіазоли **3.55**, важкодоступні іншими методами. Взаємодія 2-тіазолілдіазоній гідросульфатів з азидом натрію проходить гладко, у м’яких умовах з утворенням азидів **3.56**, які використовували без додаткової очистки. Встановлено, що азиди **3.56** легко вступають у реакції циклоконденсації з метиленактивними карбонільними сполуками, утворюючи 2-(1-(5-метил-4-карбокси)триазоліл)-5-R-бензилтіазоли **3.57**.

**3-Арил-2-тіоціанатопропаналі та 4-арил-3-тіоціанатобутан-2-они в синтезі похідних тіазолу**

Тіоціанатоальдегіди та кетони – важливий клас ациклічних попередників для синтезу похідних тіазолу. В їх молекулі є фрагмент С–С–S–C–N і достатньо замкнути цикл за участю термінальних атомів. Це найкраще здійснити нуклеофільною атакою на атом вуглецю тіоціанатної групи. В результаті приєднання виникає новий нуклеофільний центр на атомі азоту, який приєднується до карбонільної групи із замиканням тіазольногого циклу:

Ми дослідили взаємодію кетонів **3.3** та альдегідів **3.4** з тіосечовиною і встановили, що при їх нагріванні в кислому середовищі відбувається замикання тіазольного циклу. Ізотіуронієві солі, що утворилися, в умовах реакції зазнають гідролізу з утворенням 5-R-бензил-2-меркаптотіазолів **3.58a**–**h, 3.59a**–**h** (виходи 45–67%).

R = 3-CН3 (**a**), 4-CН3 (**b**), 3-CF3 (**c**), 2-Cl (**d**), 3-Cl (**e**), 4-F (**f**), 2,5-Cl2 (**g**), 3,4-Cl2 (**h**)

При взаємодії тіоціанатокетонів **3.3** з амінотіофенами ґевальда відбувається тандемна гетероциклізація, що приводить до утворення похідних тіазолотієнопіримідинів **3.62а–k.** Регіоспрямованість реакції (утворення ангулярних, а не лінійних ізомерів) підтверджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 3).

Рис. 3. Будова сполуки **3.62i** (R1 = 3-CF3; R2 + R3 = –CH2CH2CH(CH3)CH2–) за даними рентгеноструктурного аналізу.

**Синтези гетероциклів на основі продуктів бромарилювання
акрилової кислоти та її похідних**

4-Тіазолідиноновий цикл є фармакофорним фрагментом, який часто використовують при конструюванні біологічно активних сполук. Особливий інтерес викликають 5-бензилзаміщені тіазолідин-2,4-діони, оскільки серед таких сполук є декілька протидіабетичних препаратів.

Ми вивчили взаємодію алкіл 2-бром-3-арилпропанатів **4.2** з S,N-нуклеофілами: тіосечовинами, тіосемикарбазонами та тіокарбодигідразидами альдегідів. У всіх випадках утворювалися похідні 5-бензил-2-іміно-4-тіазолідинону **4.9**–**4.11**. Побудовано комбінаторну бібліотеку сполук такого типу, досліджено біологічну активність та знайдено речовини із високою протимікробною дією. Ми також дослідили взаємодію естерів **4.2** з тіоамідами **4.25** і встановили, що реакція добре проходить при кип’ятінні реагентів і еквімолярної кількості піридину в етанолі. При цьому, незалежно від будови тіоамідів, в усіх випадках селективно утворюються похідні 4‑тіазолідинону  **4.26**–**4.29.**

Досліджено і деякі циклічні тіосечовини в реакціях з естерами **4.2**. Встановлено, що імідазолідин-2-тіон **4.12** та тетрагідропіримідин-2-тіон **4.13** реагують з α-бромоестерами **4.2** при кип’ятінні в етанолі в присутності піридину з утворенням конденсованих гетероциклічних систем – 2-R-бензил-5,6‑дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазоло-3(2*Н*)-онів **4.15** і 2-R-бензил-6,7-дигідро-5*Н*-[1,3]тіазоло[3,2-*а*]піримідин-3(2*Н*)-онів **4.16**. Ці сполуки гідролізують в умовах реакції по C=N зв’язку з розкриттям імідазолідинового чи тетрагідропіримідинового циклу з утворенням 2,4‑тіазолідиндіонів **4.17, 4.18**:

**4.15**, **4.17**: n = 1; R = 4-F (**а**), 4-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2,3-Cl2 (**d**), 3-Cl-4-Me (**e**);

**4.16, 4.18**: n = 2; R = 4-F (**а**), 4-Cl (**b**)

В аналогічній реакції за участю 2-меркаптобензімідазолу циклізація не відбувалась, але використання 3-арил-2-бромопропанових кислот **4.1** замість естерів **4.2** привело до позитивних результатів. Як і у випадку естерів, при проведенні такої взаємодії у спирті за присутності основи відбувається нуклеофільне заміщення атома брому з утворенням 3-арил-2-[(5-R1-1,3-бенз[*d*]імідазол-2-іл)тіо]пропанових кислот **4.21a**–**j**. Проте, на відміну від естерів **4.19**, кислоти **4.21** при нагріванні в середовищі оцтовий ангідрид–піридин циклізуються з утворенням бензімідазотіазолонів **4.22**:

 Ми застосували естери **4.2** і в синтезі селеновмісних гетероциклів. Встановлено, що вони взаємодіють з селеносечовиною в киплячому етанолі з утворенням 5-R-бензил-2-іміноселеназолідин-4-онів **4.39а**–**p**. Ці сполуки гідролізують до 5-R-бензил-селеназолідин-2,4-діонів, але реакція ускладнюється деструкцією гетероциклу з утворенням селену.

R = H; 2-, 3-, 4-Me; 4-Et; 4-Bu; 4-F; 2-, 4-Cl; 4-Br; 2,3-, 2,5-Cl2; 3-Cl-4-Me; 4-MeO; 3-NO2; 4-COOEt.

Естери **4.2** і кислоти **4.1** легко елімінують бромоводень, і можуть слугувати прекурсорами похідних коричної кислоти у різноманітних перетвореннях. Ми дослідили кислоти **4.1** i **4.35** в умовах реакції окиснення хлористим тіонілом. Встановлено, що відбувається циклізація з утворенням похідних бензотіофен-2-карбонової кислоти **4.34**.

Використовуючи кислоти **4.35**, ми розробили новий варіант доміно-реакції Кновенагеля–*гетеро*-Дільса–Альдера за участю дієнової системи С=С–С=S, в якій формується нова гетероциклічна система (сполуки **4.38**). Реакція стереоселективна; її стереохімію досліджували за даними спектроскопії ЯМР 1Н, аналізуючи хімзсуви і взаємодію протонів у положеннях 11b, 5a, 5. Сигнали протонів 5-Н і 11b-Н виявляються дублетами при ~ 5.10 м.ч. (*J* 3.2–3.9 Гц) та 3.75 м.ч. (*J* 4.9–5.9 Гц) відповідно, а протона 5а-Н –дублетом дублетів при ~ 4 м.ч.

 Ми вперше дослідили можливість проведення реакції меркаптоарилювання ненасичених сполук. Її вдалося здійснити, але кислоти **4.31** одержували з низькими виходами (до 10%) через конкурентні реакції. Вдалося розробити альтернативний підхід до синтезу меркаптокислот **4.31**, що ґрунтується на гідролізі похідних тіазолідинону **4.9**:

Виходи α-меркаптокислот близькі до кількісних, і тому їх можна використовувати без додаткової очистки. Можливості одержаних меркаптокислот у циклізаціях апробовані в реакції з ціангуанідином (диціандіамін). Цей реагент цікавий тим, що в разі циклізації він має реакційні центри для подальших перетворень. Ми з’ясували, що в умовах оснóвного каталізу він реагує з α-меркаптокислотами **4.31**, даючи N-(5-R-бензил-4-оксотіазолідин-2-іліден)гуанідини**4.32**.При взаємодії меркаптокислот із фенілізотіоціанатом утворюються похідні 3-феніл-5-бензилроданіну **4.33a**–**d**:

**3-Арил-2-тіоціанатопропаноати та 3-арил-2-тіоціанатопропіонітрили
у синтезі гетероциклів**

α-Тіоціанатоестери та α-тіоціанатонітрили містять у своїй структурі потрібну послідовність атомів, необхідних для конструювання тіазольного циклу. Тому, як і при застосуванні реагентів **3.3** і **3.4**, циклізації можливі при дії нуклеофільних реагентів. Ми встановили, що α-тіоціанатоестери реагують із вторинними амінами при тривалому кип’ятінні з еквімолярною кількістю оцтової кислоти в етанолі або 2-пропанолі, утворюючи сполуки **4.42**, **4.43**:

Ми дослідили взаємодію 3-арил-2-тіоціанатопропіонітрилів **4.4** з бромідною кислотою та сухим бромоводнем. В останньому випадку відбувається циклізація з утворенням гiдробромiдів 2-бром-4-амiно-5-(R-бензил)тiазолiв **4.45**. Такі похідні 4-амінотіазолу виявились нестійкими при зберіганні на повітрі, тому їх одразу вводили у подальші перетворення. Так, при обробці цих сполук ангідридами чи хлорангідридами кислот одержували ацильні чи діацильні похідні **4.46**–**4.49**, залежно від температурного режиму реакції. Як реагент для циклізацій з тіоціанатонітрилами **4.4** використали також меркаптооцтову кислоту. Екcперименти показали, що при взаємодії еквівалентних кількостей реагентів в киплячому ацетонітрилі відбувається циклізація з утворенням 2-(4-аміно-5-R-бензил-2-тіазолілсульфаніл)оцтових кислот **4.51a**–**d**:

**2-Метоксикарбонілбензендіазоній галогеніди в реакції**

**з ненасиченими сполуками**

 Досліджуючи взаємодію 2-метоксикарбонілбензендіазоній броміду з метилакрилатом, ми неочікувано виділили продукт реакції, який не містив галогену (брому). З’ясували, що це був метил 3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилат **4.52a**, тобто у ході реакції відбулася внутрішньомолекулярна циклізація (лактонізація). Таким чином, ми вперше виявили можливість синтезу похідних ізокумарину (дигідроізокумарину), використовуючи для цього реакцію арилювання за Меєрвейном, що є новим методом одержання сполук цього класу.

 Аналогічна циклізація відбувається при використанні в реакції інших акрилатів, метилвінілкетону та стирену:

Ізокумарин-3-карбонову кислоту **4.58** нам вдалося отримати, використовуючи в реакції α-бромометилакрилат. При його взаємодії з 2-метоксикарбоніл-бензендіазоній бромідом отримали метил 3-бром-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилат **4.56**, який частково дегідробромується вже при виділенні. При дії лугу на суміш сполук **4.56** і **4.57** утворюється кислота **4.58**.

 Проводячи реакцію при значному надлишкові HBr виявили, що утворюється не продукт циклізації, а кетоестер **4.59**. Версія гідролізу дибромометильної груп у продукті класичного арилювання за Меєрвейном є малоймовірною, оскільки реакція проходить в м’яких умовах. Вірогідно, кетогрупа формується на стадії перетворення інтермедіатів. Якщо на останній стадії не відбувається перенос ліганда (брому) з переносом електрона, а лише перенос електрона, то можливе виникнення жирноароматичного карбокатіона, а він може реагувати з нуклеофілом (Н2О):

 Аналогічні кетони **4.59** утворювалися також при взаємодії α-бромостирену з 2-метоксикарбонілбензендіазоній та 2,4-диметоксикарбонілбензендіазоній бромідами. Циклічні продукти у цій реакції не утворювалися.

Увівши *орто*-метоксикарбонілбензендіазоній бромід в реакцію з акриловою кислотою, акрилонітрилом та акриламідом, ми одержали лише ациклічні сполуки – продукти бромарилювання **4.63 а**–**с**:

При використанні *орто*-карбоксибензендіазонію в реакції з акрилатами, акриловою кислотою і акрилонітрилом циклізації також не спостерігали. У всіх випадках утворюються продукти бромарилювання **4.63**:

Аналогічні результати отримали і у випадку купрокаталітичної взаємодії відповідного хлориду (а не броміду) арендіазонію з ненасиченими сполуками. В результаті реакції виділені звичайні для реакції Меєрвейна продукти хлорарилювання **4.63h**–**j**:

Якщо підсумувати отримані експериментальні факти, то слід зауважити, що, по-перше, циклізуються лише броміди *орто*-алкоксикарбоніларендіазонію, але не хлориди. По-друге, циклізація відбувається за участю естерної, але не карбонільної групи і, по-третє, напрямок взаємодії – циклізація або утворення продуктів галогенарилювання – залежить від будови ненасиченої сполуки, яка вступає в реакцію (а саме від природи замісника R в СН2=СН–R). Пояснити ці факти можна, розглянувши механізм реакції Меєрвейна:

Ми припустили що відмінності у дедіазоніюванні бромідів та хлоридів *орто*-заміщених діазосолей за присутності ненасичених сполук випливають з різної стабільності комплексів **C**, **D**, **F**. Хлоридні комплекси стійкіші за відповідні бромідні. Тому при використанні хлоридів арендіазонію реакція відбувається згідно з наведеною схемою за крипторадикальним механізмом із внутрішньосферним переносом електрона та ліганда (хлорид-іона) та утворенням адуктів **G**. У випадку ж бромідів арендіазонію, стійкість π-комплексів яких є меншою, можливим видається вихід аралкільного радикалу **Е´** із сфери комплексу та подальша взаємодія радикального центру з просторово близькою естерною групою з замиканням ізокумаринового кільця.

 Але такий маршрут реакції реалізується, коли R = Me, R1 = COOR2, COR2, Ar, але якщо R = H, або R1 = CN, CONH2, COOH, то циклізація не відбувається. Очевидно, що електронні ефекти замісників мають визначальний вплив на напрям реакції і це може виражатися у різній стійкості аралкільних радикалів **Е´**. Відповідно, менш стійкі радикали **Е´** можуть реагувати крипторадикально за звичайною схемою реакції Меєрвейна – з переносом електрона і ліганда (Br–) на останній стадії. Квантово-хімічний розрахунок теплот утворення жирно-ароматичних радикалів, утворених за участю різних ненасичених сполук підтвердив цю гіпотезу.

Ми розробили також новий спосіб синтезу 3,4-дигідротіоізокумарин-3-карбонової кислоти. Для цього застосовували метод, який був використаний для синтезу 2-меркапто-3-арилпропанових кислот. Естери **4.63h, i** у присутності еквімолярних кількостей піридину та калій йодиду взаємодіють з тіосечовиною з утворенням тіазолідинонів **4.64**. При лужному гідролізі і підкисненні відбувається рециклізація з утворенням кислоти **4.65**:

Рециклізація з утворенням похідних ізохінолону **4.75**–**4.78** відбувається також при взаємодії ізокумарин(дигідроізокумарин)-3-карбонових кислот з амінами та аміаком:

Таким чином, ми знайшли простий і ефективний спосіб синтезу похідних ізокумарину, виходячи з комерційно доступних алкіл антранілатів та ненасичених сполук. Враховуючи, що різні замісники можуть бути введені в ароматичне ядро і реакція регіоселективна, цей метод має суттєвий синтетичний потенціал. В дисертації показані синтетичні можливості використання отриманих сполук.

**Молекулярний дизайн похідних 1-арилпіразолу та 1-арилтриазолу на основі діазонієвих солей**

Завдяки електрофільній природі діазнієвих солей вони легко вступають у реакції азосполучення із сполуками з активованою метиленовою групою (реакція Яппа-Клінґеманна), електронозбагаченими аренами, а також деякими аніонами нуклеофільної природи. Хлор(арилгідразоно)етаноати **5.1** є прекурсорами нітрилімінів і широко використовуються в органічному синтезі, зокрема для конструювання гетероциклів. Ці реагенти отримували з виходами 65–93% реакцією між арендіазоній хлоридами та етил 2-хлорацетоацетатом. 2-(Арилгідразоно) пропаноати **5.2** синтезували реакцією Яппа-Клінґеманна між арендіазоній тетрафлуороборатами та етил 2-метилацетоацетатом. Застосовували тетрафлуороборати, оскільки в дослідах з хлоридами арендіазонію цільові продукти отримували з невисокими виходами.

Інший тип реагентів – арилазиди **5.3** – одержували взаємодією діазонієвих солей з натрій азидом. В окремих випадках використовували альтернативний підхід – реакцію  Датта-Уормолла:

Ми дослідили взаємодію реагентів **5.1** з деякими 1,3-дикарбонільними та іншими метиленактивними сполуками і з’ясували, що така реакція є зручною для конструювання піразольного циклу з функційними групами. Зокрема, реакцією ацетилацетону із гідразонами **5.1а**–**n** отримали етил 1-арил-4-ацетил-5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилати **5.4а**–**n**. Циклізація відбувається при кімнатній температурі, виходи сполук **5.4** становлять 57–95 %. Подібним чином одержали 1-арилпіразоли з нітрильною групою **5.6а**–**d**:

Ще один тип 3,4 дифункціоналізованих піразолів – 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилати **5.5** (55–96 %) одержували взаємодією гідразонів **5.2 а**–**p** з реактивом Вільсмайєра–Хаака:

При дослідженні взаємодії 3-феніл-3-оксопропіонітрилу з арилазидами очікувані похідні триазолу отримати не вдалося. Утворювалась складна суміш продуктів реакції. Натомість у випадку 3-(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропіонітрилу реакція відбувалася селективно з утворенням сполук **5.7**. Взаємодія бензотіазолілацетону і β-кетосульфонів **5.8 a**–**d** з арилазидами проходить швидко, при кімнатній температурі; сполуки **5.9** і **5.10** одержали з майже кількісними виходами.

Для порівняння реакційної здатності фосфонієвих ілідів та метиленактивних сполук і з’ясування регіонаправленості реакції ми вивчили взаємодію арилазидів з 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноатом і встановили, що при цьому утворюються етил(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)ацетати, які переводили в кислоти **5.11**. Продукти альтернативної реакції – 5-трифенілфосфораніліден-1*H*-1,2,3-триазоли в реакційній суміші не виявлені.

Досліджено взаємодію гідразоноїлхлоридів **5.1** та арилазидів **5.3** з 1,3-тіазолідин-4-оном, але очікуваних продуктів анелювання піразольного та триазольного циклу не одержали:

Проте, провівши серію експериментів, ми з’ясували, що при взаємодії гідразоноїлхлоридів **5.1** з 1,3-тіазолідин-2,4-діоном неочікувано утворюються естери 1-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1*Н*-[1,2,4]триазол-3-карбонових кислот (**5.12а**–**k**):

Очевидно, такі продукти можуть утворюватись внаслідок перегрупування (рециклізації) з елімінуванням фрагменту меркаптооцтової кислоти. На схемі нижче наведено найбільш імовірний механізм такого перегрупування. В результаті алкілювання калієвоєї солі тіазолідиндіону утворюється проміжний продукт **А**. Далі в реакційних умовах відбувається внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака аміногрупи на більш електрофільний карбонільний центр (С-2) тіазолідиндіонового фрагменту, внаслідок чого замикається триазольний цикл. Утворений таким чином інтермедіат **B**, який містить гідроксильну групу біля місткового атома карбону, трансформується з розкриттям тіазольного циклу в сполуку **C**. В умовах основного реакційного середовища цей інтермедіат зазнає відщеплення меркаптооцтової кислоти, перетворюючись в кінцевий продукт **5.12**:

3,4-Дифункціоналізовані 1-арилпіразоли ми використали в молекулярному дизайні конденсованих гетероциклічних систем. Було детально досліджено їх взаємодію з гідразином, метилгідразином та фенілгідразином. Реакції проходять при нагріванні в етанолі. Відбувається подвійна конденсація за участю обидвох аміногруп гідразину та карбонільних груп піразолів **5.4, 5.5** з утворенням піразоло[3,4-*d*]піридазинів **5.13, 5.16.** Кетони **5.4** в м’яких умовах бромуються з утворенням бромкетонів **5.17,** які при взаємодії з меркаптанами в лужному середовищі були перетворені в піразоли **5.18**–**5.23**. Останні в результаті гідразинолізу утворювали піразолопіридазини **5.24**:

При використанні ж *орто*-гідроксибензонітрилу в реакції з бромкетонами **5.17** в присутності калій карбонату відбувається тандемна гетероциклізація із замиканням фуранового та азепінового циклів. При цьому отримали 2-арил-3-метил-бензофуро[3,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]азепін-4,11(2*Н*,10*Н*)-діони (**5.25а**–**f**) з виходами 73–87 %. Аналогічно відбувається циклізація і у випадку 4,6-диметил-2-тіоксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу: одержали сполуки **5.26а**–**f**:

Ми дослідили поведінку продуктів конденсації **5.27а**–**j** у присутності NaOH. Встановлено, що роданіновий цикл очікувано рокривається, а утворені солі при подальшому підкисленні зазнають тіолактонізації з утворенням 2-арил-7-оксo-2,7-дигідротіопірано[3,4-*c*]піразол-5-карбонових кислот **5.28а**–**j**. Таке перетворення є зручним способом конструювання невідомої раніше тіопірано[3,4-*c*]піразольної системи, оскільки виходи сполук **5.28** складають 71–86 %:

**ВИСНОВКИ**

1. Запропоновано новий синтетичний підхід до молекулярного дизайну арил- та бензилзаміщених гетероциклів, що ґрунтується на використанні легкодоступних арендіазонієвих солей як вихідних реагентів. Для цього розроблено нові та застосовано відомі методи одержання 2-арилхінонів, 3-арил-2-бром-(хлор-, тіоціанато-)пропаналів, 3-арил-2-бром-(тіоціанато-) пропанових кислот та їхніх похідних, 4-арил-3-бром-(тіоціанато-)бутан-2-онів, функціоналізованих арилпіролів, арилфуранів та арилтіофенів.
2. Вперше здійснено арилювання арендіазонієвими солями фуран-3-карбальдегіду, пірол-2-карбальдегіду, 1-метил-2-ацетилпіролу, 1-метил-2-піролкарбонової кислоти, 3-фуран- та 2-піролкарбонових кислот і їхніх естерів. Встановлено, що реакції відбуваються регіоселективно за участю α-положення гетероциклу.
3. Вивчено взаємодію 2-арилхінонів з С-, S-, та N-нуклеофілами, з’ясовано вплив електронних ефектів замісників в ароматичному ядрі, природи нуклеофілу та умов проведення процесу на регіо- та хемоселективність реакцій. Це дало змогу розробити методи синтезу 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-он(тіон)ів, 3,7-дизаміщених 2,6-діаміно-4-арилфуро[2',3':4,5]бензо[*b*]фуранів та 6-арил-5-гідрокси-3-етоксикарбоніліндолів.
4. Взаємодія арендіазонієвих солей з акролеїном та метилвінілкетоном є ефективним методом одержання широкого кола 3-арил-2-хлорпропаналів і 4-арил-3-бромбутан-2-онів, важкодоступних для синтезу іншими методами. Ці сполуки виявились зручними реагентами для отримання похідних 2-амінотіазолу з бензильними замісниками у положенні 5, що дало змогу, використовуючи принципи оптимізації сполуки-лідера, розробити методологію молекулярного дизайну комбінаторних бібліотек на основі 2-аміно-5-R-бензилтіазолів. Серед отриманих сполук знайдено такі, що виявляють високу протипухлинну активність.
5. З’ясовано, що α-функціоналізовані тіоціанати – продукти тіоціанатоарилювання акролеїну, метилвінілкетону, акрилонiтрилу та акрилатiв – циклізуються при взаємодії з нуклеофілами різної природи, що відкрило можливості для синтезу нових 5-R-бензилзаміщених тiазолів, похідних 4-тіазолідинону і 2,4-тіазолідиндіону, а також 5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-4-онів.
6. Естери 3-арил-2-бромпропанових кислот є доступними біелектрофільними реагентами для [2+3]-циклоконденсацій, що показано на прикладах їхньої взаємодії із заміщеними тіосечовинами, тіосемикарбазонами альдегідів і кетонів, імідазолідин-2-тіоном, тетрагідропіримідин-2-тіоном, 2-меркаптобензімідазолами, естерами та амідами 3‑(R-аніліно)-2-ціано-3-тіоксопропанових кислот. З’ясована регіонаправленість цих циклізацій. Запропоновано спосіб одержання 3-арил-2-меркаптопропанових кислот дією лугу на 5-(R-бензил)-2-іміно-4-тіазолідинони. Показано, що естери 3-арил-2-бромпропанових кислот циклізуються із селеносечовиною, утворюючи 5-(R-бензил)-2-іміноселеназолідин-4-они.
7. Досліджено закономірності каталітичної взаємодії діазонієвих солей на основі антранілової кислоти та їх естерів з ненасиченими сполуками (метилвінілкетоном, акрилатами, акрилонітрилом, акриламідом, стиреном). Встановлено, що *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній броміди, реагуючи з низкою ненасичених сполук, циклізуються в процесі арилювання. Така реакція є новим, простим і ефективним способом синтезу похідних 3,4-дигідроізокумарину та ізокумарину, виходячи з комерційно доступних алкіл антранілатів та ненасичених сполук.
8. Розроблено новий підхід до формування тіоізокумаринового циклу на основі продуктів хлорарилювання акрилатів *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній хлоридами. Ці сполуки, реагуючи з тіосечовиною, утворюють похідні 4-тіазолідинону, які рециклізуються в лужному середовищі з утворенням тіоізокумаринів. Запропоновано новий метод синтезу 3-заміщених 1-ізохінолонів взаємодією дигідроізокумаринів з аліфатичними амінами.
9. Розширено межі застосування арендіазонієвих солей та реакції Яппа-Клінґеманна у синтезі похідних 1-арилпіразолу та 1,2,3-триазолу. Запропоновано нові ефективні методи одержання етил 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів, етил 1-арил-4-ацетил-5-метил-1*Н*-піразол-3-карбоксилатів, етил 1,5-діарил-4-ціано-1*Н*-піразол-3-карбоксилатів, що зробило їх доступними реагентами для органічного синтезу. Розроблено методи одержання низки нових арилзаміщених гетероциклічних сполук та сполук з новими ансамблями гетероциклів.
10. З’ясовано, що при взаємодії етил хлоро(2-арилгідразиніліден)етаноатів з тіазолідин-2,4-діоном відбувається перегрупування з формуванням триазольного циклу і утворенням етил 1-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів, що є новим одностадійним методом отримання похідних 1,2,4-триазолу.
11. Встановлено, що продукти конденсації етил 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів з роданіном при дії лугу і подальшому підкисленні зазнають рециклізації з утворенням 2-арил-7-оксo-2,7-дигідротіопірано[3,4-*c*]піразол-5-карбонових кислот. Таке перетворення є зручним способом конструювання тіопірано[3,4-*c*]піразольної системи.
12. При взаємодії етил 1-арил-4-(бромацетил)-5-метил-1*Н*-піразол-3-карбоксилатів з 2-гідроксибензонітрилом та 4,6-диметил-2-тіоксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилом відбуваються тандемні циклізації з формуванням нових гетероциклічних систем: бензо[4,5]фуро[3,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]азепінів та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]азепінів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Matiychuk V.S. A Simple and Efficient Synthesis of Ethyl 1-aryl-4-formyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylates / V.S. Matiychuk, M.A. Potopnyk, M.D. Obushak // J. Heterocycl. Chem. – 2013. Vol. 50, № S1. – P. 43–47. (*Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
2. Turytsya V. Synthesis of 3-Aryl/methoxycarbonyl-3,4-dihydroisocoumarin-6-carboxylic Acid Derivatives / V. Turytsya, Yu. Ostapiuk, V. Matiychuk, M. Obushak // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – DOI: 10.1002/jhet.1975. (*Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
3. Остапюк Ю.В. Удобный метод получения α-бромкетонов по реакции Меервейна / Ю.В. Остапюк, В.С. Матийчук Н.И. Пидлыпный, М.Д. Обушак // Журн. орган. хим. – 2012. – Т. 48, вып. 4. – С. 521–524; Russ. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 48, № 4. – P. 519–522. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
4. Ostapiuk Yu.V. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives / Yu.V. Ostapiuk, M.D. Obushak, M. Matiychuk, V.S Naskrent, A.K. Gzella // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, № 5. – P. 543–545. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
5. Pokhodylo N.T. Synthesis and Reaction of 2-Mercapto-3-arylpropionic Acids / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2012. – Vol. 187, № 7. – P. 850–858. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних).*
6. Matiychuk V.S. A new method for the synthesis of 1-aryl-1,2,4-triazole derivatives / V.S. Matiychuk, M.A. Potopnyk, R. Luboradzki, M.D. Obushak // Synthesis. – 2011. – № 11. – Р. 1799–1803. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
7. Потопник М. Піразоло[3,4-d]піридазини. Синтез 2-арил-3-метил-4-[(4-нітрофенокси)метил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[3,4-d]піридазин-7-онів / М. Потопник, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2011. – Вип. 52. – С. 233–237. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
8. Туриця В. Ізокумарини. Методи синтезу (огляд) / В. Туриця, М. Обушак, В. Матійчук // Праці Наукового Товариства ім. Шевченка. Сер. хем. і біохем. – 2010. – Т. 25. – С. 82–110. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання частини літературних даних).*
9. Мартяк Р.Л. Cинтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. XX. Взаимодействие 2-арил-1,4-бензохинонов с бутилксантогенатом калия / Р.Л. Мартяк, Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук // Журн. орган. хим. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 401–404; Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 394–398. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
10. Матийчук В.С. Синтез 2-арил-4-[(R-сульфанил)метил]-3-метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-онов / В.С. Матийчук, М.А. Потопнык, Н.Д. Обушак // Журн. орган. хим. – 2010. – Т. 46, № 10. – С. 1544–1551; Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 10. – P. 1550–1557. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
11. Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(R-Phenyl)-5-(R-Methyl)-1 H -1,2,3-triazole-4-carboxylic Acids by One-Pot Tandem Reaction / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 13. – Р. 1932–1938. *(Особистий внесок дисертанта: одержання 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот).*
12. Матийчук В.С. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. 19. Арилирование 2-ацетил-тиофена и синтез 2-(5-арил-2-тиенил)-4-хинолинкарбоновых кислот / В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак, Р.З. Лытвын, Ю.И. Горак // Химия гетероцикл. соед. – 2010. – № 1. – С. 61–66; Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 50–55. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку.)*
13. Литвин Р. Арилювання 1-метил-2-ацетилпіролу арендіазонієвими солями / Р. Литвин, М. Обушак, В. Матійчук, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2010. – Вип. 51. – С.216–219. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
14. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2-Azido-1,3-thiazoles as 1,2,3-Triazole Precursors / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 391–399. *(Особистий внесок дисертанта: виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
15. Підлипний Н. Одержання 5-бензил-1,3-тіазолдіазоній гідросульфату та його застосування в реакції азосполучення / Н. Підлипний, Р. Савка, М. Обушак, В. Матійчук, О. Тимошук // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2010. – Вип. 51. – С. 252–255. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
16. Походыло Н.Т. Хемоселективное взаимодействие арилазидов с этил-3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом / Н.Т. Походыло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – № 12. – С. 1823–1827; Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1469–1472. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
17. Потопник М.А. Синтез та протипухлинна активність похідних піразоло[3,4-d]піридазину / М.А. Потопник, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Фарм. журн. – 2009. – № 4. – С. 86–89. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
18. Потопник М.А. Синтез і дослідження антиоксидантної дії етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилатів / М.А. Потопник, Н.Є. Бондар, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2009. – № 2. – С. 42–46. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
19. Потопник М.А. Синтез та протипухлинна активність 2-арил-4-[(гетарилсульфаніл)метил]-3-метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[3,4-d]піридазин-7-онів / М.А. Потопник, В.Е. Скробала, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2009. – № 3–4. – С. 161–165. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання протоколів дослідження біологічної активності).*
20. Туриця В.В. Прогноз біологічної активності та синтез амідів 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти / В.В. Туриця, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак, Є.А. Нефедов // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2009. – № 3–4. – С. 156–160. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання протоколів дослідження біологічної активності).*
21. Pokhodylo N.T. Synthesis of triazoles via regioselective reactions of aryl azides with cyanoacetyl pyrroles and indoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis. – 2009. – № 8. – Р. 1297–1300. *(Особистий внесок дисертанта: виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
22. Pokhodylo N.T. (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: new activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis. – 2009. – № 14. – Р. 2321–2323. *(Особистий внесок дисертанта: виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
23. Матийчук В.С. Cинтез и реакции 3-(3-этоксикарбонил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)пропеновой кислоты / В.С. Матийчук, М.А. Потопнык, Н.Д. Обушак // Журн. орган. хим. – 2009. – Т. 45, № 5. – С. 728–733; Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, № 5. – P. 712–718. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
24. Походыло Н.Т. Синтез производных 1H-1,2,3-триазола циклизацией арилазидов с 2-бензотиазолилацетоном, 1,3-бензотиазол-2-илацетонитрилом и (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами / Н.Т. Походыло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – № 4. – C. 612–618; Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 483–488. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
25. Матийчук В.С. Молекулярный дизайн пиразоло[3,4-d]пиридазинов / В.С. Матийчук, М.А Потопнык., Н.Д. Обушак // Журн. орган. хим. – 2008. – Вып. 9. – С. 1368–1376; Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 9. – P. 1352–1361. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
26. Горак Ю.І. Протимікробна і протигрибкова активність амідів 5-арил-2-фуранкарбонових кислот / Ю.І. Горак, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, Р.В. Куцик, Л.М. Куровець, Р.З. Литвин // Фарм. журн. – 2009. – №. 1. – С.100–105. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
27. Горак Ю.И. 5-Арилфуран-2-карбоновые кислоты и их применение в синтезе производных 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-оксадиазола и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиадиазола / Ю.И. Горак, Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.З. Лытвын // Журн. орган. хим. – 2009. – № 4. – С. 555–563; Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 541–550. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
28. Obushak M.D. A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives / M.D. Obushak, V.S. Matiychuk, V.V*.* Turytsya // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, № 45. – P. 6112–6115. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
29. Обушак Н.Д. О механизме арилирования производных фурана в условиях реакции Меервейна / Н.Д. Обушак, А.И. Лесюк, Ю.И. Горак, В.С. Матийчук // Журн. орган. хим. – 2009. – № 9. – С. 1388–1394; Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, № 9. – P. 1375–1381. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання літературних даних, написання статті).*
30. Matiychuk V.S. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak, A. Gzella, D.V. Atamanyuk, Yu.V. Ostapiuk, A.P. Kryshchyshyn // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648–4651. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
31. Туриця В. Похідні 3-арил/метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин-6-карбонових кислот / В. Туриця, Ю. Остап’юк, В. Матійчук, М. Обушак // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2008. – Вип. 49. – Ч. 2. – С. 24–29. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
32. Горак Ю.І. 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти та їх протимікробна активність / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак, Р.В. Куцик, Р.З. Литвин, Л.М. Куровець // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 49–54. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
33. Обушак Н.Д. Синтез и реакции 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.З. Лытвын // Химия гетероцикл. соед. – 2008. – № 8. – С. 1166–1172; Chem. Heterocycl. Compds. – 2008. – Vol. 44, № 8. – P. 936–940. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
34. Остап’юк Ю.В. Синтез і реакції N-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-хлорацетамідів / Ю.В. Остап’юк, Н.І. Підлипний, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2008. – № 14. – С. 21–23. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
35. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. XVII. Арилирование 2-ацетилфурана и синтез 3-R-6-(5-арил-2-фурил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиадиазинов / Н.Д. Обушак, Ю.И. Горак, В.С. Матийчук, Р.З. Лытвын // Журн. орган. хим. – 2008. – № 11. – С. 1712–1716; Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 11. – Р. 1689–1694. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
36. Литвин Р. 2-Ацетилтіофен у реакції Меєрвейна. Синтез 2-(5-арил-2-тієніл)хінолін-4-карбонових кислот / Р. Литвин, В. Матійчук, Ю. Горак, М. Обушак // Вiсн. Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2008. – Вип. 49. Ч. 2. – С. 30–34. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
37. Горак Ю.І. Арилювання 1-(2-фурил)-1-пропанону (бутанону) і синтез 2-(5-арил-2-фурил)-3-алкіл-4-хінолінкарбонових кислот / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2008. – Вип. 49. – Ч. 2. – С. 44–47. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
38. Обушак М. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію (огляд) / М. Обушак, Ю. Горак, Р. Литвин, В. Матійчук, О. Лесюк // Праці Наукового Товариства ім. Шевченка. Хем. і біохем. – 2007. – Т. 18. – С. 69–86. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання частини літературних даних, участь у написанні статті)**.*
39. Матийчук В. Новый способ синтеза производных 3,4-дигидроизокумарина / В.С. Матийчук, В.В. Турыця, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соед. – 2007. – № 12. – С. 1875; Chem. Heterocycl. Compds. – 2007. – Vol. 43, № 12. – P. 1589–1590. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
40. Obushak M.D. Utilization of Methyl 3-Aryl-2-thiocyanatopropanoates in the Synthesis of 2-(4-Morpholinyl)- and 2-(Piperazinyl)-5-(benzyl)thiazol-4-ones / M.D. Obushak, V.V. Karpyak, Yu.V. Ostapiuk, V.S. Matiychuk // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2007. – Vol. 182, № 7. – P. 1437–1445. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
41. Туриця В. Синтез похідних 1-ізохінолону на основі реакції Меєрвейна / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2006. – Вип. 47. – С. 157–161. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
42. Зименковский Б.С. Синтез и противомикробная активность амидов 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты / Б.С. Зименковский, Р.В. Куцык, Р.Б. Лесык, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак, Т.И. Клюфинская // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т. 40, № 6. – С. 13–16. Pharm. Chem. J. – 2006. – Vol. 40, № 6. – P. 303–306. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
43. Горак Ю. Арилювання фуран-2-карбонової кислоти та її естеру і застосування одержаних сполук / Ю. Горак, В. Матійчук, Р. Литвин, М. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2006. – Вип. 47. – С. 193–200. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
44. Цялковский В.М. Синтез и антимикробная активность 5-(R1-бензил)-2-(R-бензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов / В.М. Цялковский, Р.В. Куцык, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак, Т.И. Клюфинская // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 20–22; Pharm. Chem. J. – 2005. – Vol. 39, № 5 – P. 84–86. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
45. Горак Ю.І. Арилювання 2-ацетилфурану і синтез 2-ариламіно 4-(5-арил-2-фурил) тіазолів / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук, Р.З. Литвин та ін. // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2005. – Вип. 45. – С. 212–216. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
46. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов анионарилирования непредельных соединений. 5. О взаимодействии 2-арил-1,4-бензохинонов с тиомочевиной / Н.Д. Обушак, Р.Л. Мартяк, В.С. Матийчук. // Журн. орган. хим. – 2005. – № 5. – С. 762–766; Russ. J. Org. Chem. – 2005. – № 5. – P. 748–752. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
47. Мартяк Р. Синтез заміщених 4 бензилпіролів за Ганчем та їхні реакції / Р. Мартяк, М. Обушак, В. Матійчук, Ю. Остап’юк, Р. Волощук // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2005. – Вип. 46. – С. 164–169. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
48. Походило Н. Синтез 3-арил-2-меркаптопропіонових кислот і реакції циклізації їх з ціангуанідином / Н. Походило, М. Обушак, В. Матійчук, В. Цялковський // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2005. – Вип. 46 – С. 177–182. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
49. Матийчук В.С. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. XIII. 5-R1-Бензил-2-(R2-2-пиридил)имино-4-тиазолидиноны / В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак, В.М. Цялковский // Журн. орган. хим. – 2005. – Вып. 7. – С. 1071–1075; Russ. J. Org. Chem. –2005. – Vol. 41. – P. 1050–1054. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
50. Обушак М. Синтез заміщених бензо[*b*]тіофенів реакцією тіонілхлориду з похідними коричної кислоти та схожими реагентами (огляд) / М. Обушак, Р. Мартяк. В. Матійчук / Праці наукового товариства ім. Шевченка. Сер. хем. і біохем. – 2005. – Т. 15. – С. 94–109. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання частини літературних даних, участь у написанні статті).*
51. Туриця В. Метиловий естер 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти: метод одержання та застосування у синтезі гетероциклів / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2005. – Вип. 46. – C. 157–163. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
52. Горак Ю.І. Арилювання метилового естеру 2-метил-3-фуранкарбонової кислоти / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2004. – Вип. 44. – С. 180–187. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
53. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанали – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.Я. Васылышин, Ю.В. Остапюк // Журн. орган. хим. – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40, № 3. – Р. 383–389. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
54. Матийчук В.С. 3-Арил-2-хлорпропанали в синтезе пирролов по Ганчу  / В.С. Матийчук, Р.Л. Мартяк, Н.Д. Обушак, Ю.В. Остапюк, Н.И. Пидлыпный // Химия гетероцикл. соед. – 2004. – № 9. – С. 1401–1402; Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – Vol. 40, № 9. – С. 1218–1219. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
55. Матийчук В.С. Метод синтеза 2-амино-5-(2-тиенилметил)тиазола / В.С. Матийчук, Ю.О. Тесленко, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соед. – 2004. – № 11. – С. 733; Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – Vol. 40, № 11. – P. 1502–1503. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів, підготовка статті до друку).*
56. Остап’юк Ю. 3-Арил-2-тіоціанатопропіонітрили в синтезі похідних 4-амінотіазолу / Ю. Остап’юк, В. Матійчук, М. Обушак, Н. Підлипний // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2004. – Вип. 44. – С. 133–140. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
57. Obushak M.D. Synthesis of heterocycles on the basis of arylation products of unsaturated compounds. 11. 5-R-Benzyl-2-iminoselenazolidin-4‑ones from ethyl 3-aryl-2‑bromopropanoates / M.D. Obushak, V.S. Matiychuk, V.M. Tsyalkovsky, R.M. Voloshchuk  // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2004. – Vol. 179, № 1. – P. 107–113. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
58. Туриця В. 2-Метоксикарбоніл(карбокси)-бензолдіазоній галогеніди в реакціях арилювання ненасичених сполук / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2004. – Вип. 44. – С. 148–152. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
59. Матійчук В.С. Арилювання 3-фуранкарбальдегіду / В.С. Матійчук, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак, М.І. Ганущак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2003. – Вип. 43. – С. 170–173. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
60. Матійчук В. Паладій-каталітичне тієнілювання ненасичених сполук / В. Матійчук, М. Обушак, Ю. Тесленко, І. Крупа // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2003. – Вип. 43. – С. 153–157. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
61. Обушак М. α-Функціоналізовані тіоціанати у синтезі похідних 4-тіазолідинону / М. Обушак, Ю. Остап’юк, В. Матійчук, В. Карп’як // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2003. – Вип. 43. – С. 174–180. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
62. Обушак М. Синтез гетероциклів на основі продуктів реакцій арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками (огляд) / М. Обушак, В. Матійчук, В. Карп’як, Р. Мартяк // Праці наукового товариства ім. Шевченка. – 2003. – Т. 10. Сер. хем. і біохем. – С. 54–74. *(Особистий внесок дисертанта: опрацювання частини літературних даних, участь у написанні статті).*
63. Цялковський В. Синтез 2,5-дизаміщених 5-R-бензил-4-тіазолідинонів / В. Цялковський, В. Матійчук, М. Обушак, Н. Походило // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2003. – Вип. 43. – С. 165–169. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
64. Ostapiuk Yu.V. Synthesis of Thiazolidin-4-one Derivatives on the Basis of α-Substituted Thiocyanates / Yu.V. Ostapiuk, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // 7th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-7, http://www.mdpi.net/ecsoc-7/index.htm). – Basel, Switzerland, 1–30 November, 2003. – A 016. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
65. Матійчук В.С. 3-Арил-2-бромопропанові кислоти у синтезі 2-(R-бензил)-2,3-дигідробенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-3-онів / В.С. Матійчук, Р.Л. Мартяк, М.Д. Обушак // Питання хімії і хім. технології. – 2003. – № 1. – С. 29–33. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
66. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов анионарилирования непредельных соединений. 7. Продукты галогенарилирования акриловой кислоты и ее эфиров в синтезе производных бензо[*b*]тиофена / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.Л. Мартяк // Химия гетероцикл. соед. – 2003. – № 7. – С. 1019–1026;Chem. Heterocycl. Compds. – 2003. – Vol. 39, № 7. – P. 878–884. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
67. Матийчук В.С. Метод синтеза 5-R-бензил-2‑иминоселеназолидин-4-онов / В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак, В.М. Цялковский // Химия гетероцикл. соед. – 2003. – № 7. – С. 1115–1116; Chem. Heterocycl. Compds. – 2003. – Vol. 39, № 7. – P. 972–973. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
68. Мартяк Р. Приєднання похідних дитіокарбонових кислот до 2-арил-1,4-бензохінонів / Р. Мартяк, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2002. – Вип. 41. – С. 157–163. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
69. Obushak M.D. Synthesis of heterocycles on the basis of arylation products of unsaturated compounds. 9. Dialkyl 2,6-diamino-4-arylfuro[2',3':4,5]benzo[b]furan-3,7-dicarboxylates from 2-aryl-1,4-benzoquinones and cyanoacetic esters / M.D. Obushak, R.L. Martyak, V.S. Matiychuk // Polish. J. Chem. – 2002. – Vol. 76, № 10. – P. 1419–1424. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
70. Obushak M.D. Synthesis of benzodifuran derivatives by using 2-aryl-1,4-benzoquinones / M.D. Obushak, R.L. Martyak, V.S. Matiychuk // The sixth international electronic conference on synthetic organic chemistry (ECSOC-6, http://www.mdpi.org/ecsoc-6.htm). – Basel, Switzerland, 1–30 September, 2002. – A 013. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
71. Obushak M.D. Utilization of ethyl 3-aryl-2‑bromopropanoates in the synthesis of 5-R-benzyl-2‑iminoselenazolidin-4-ones / M.D.Obushak, V.S. Matiychuk, V.M. Tsyalkovsky, R.M. Voloshchuk // Sixth International Electronic Conf. on Synth. Org. Chem. Section D. Symposium on Selenium and Tellurium Chemistry (ECSOC-6, www.mdpi.net/ecsoc-6/index.htm). – Basel, Switzerland, 1–30 September, 2002. – D 001. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
72. Матійчук В.С.Синтез аналогів фенікаберану з арильними замісниками / В.С. Матійчук, Р.Л. Мартяк, М.Д. Обушак, Р.Я. Василишин // Фарм. журн. – 2002. – № 6. – С. 45–51. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
73. Матійчук В. Циклізація естерів 3-арил-2‑бромпропанових кислот з тіоамідами / В. Матійчук, В. Цялковський, М. Обушак // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2002. – Вип. 41. – С. 151–156. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*
74. Матійчук В.С. Новий підхід до синтезу 4-тіазолідинонів – аналогів гіпоглікемічних препаратів / В.С. Матійчук, М.Д. Обушак, Р.Я. Василишин, В.В. Паславський // Фарм. журн. – 2002. – № 3. – С. 60–63. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
75. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов анионарилирования непредельных соединений. 5. О взаимодействии 2-арил-1,4-бензохинонов с тиомочевиной / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.Л. Мартяк. // Химия гетероцикл. соед. – 2001. – № 7. – С. 986–992; Chem. Heterocycl. Compds. – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 909–915. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, опрацювання літературних даних, підготовка статті до друку).*
76. Матiйчук В. Про взаємодію 2-тіофенкарбальдегіду з арендіазонієвими солями / В. Матiйчук, М. Обушак, Р. Василишин, В. Пашович // Вiсник Львiв. ун-ту. Сер. хім. – 2001. – Вип. 40. – С.193–197. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експерименту, обговорення результатів експерименту).*
77. Мартяк Р. Одержання похідних бензо[*b*]-тіофену на основі 3-арил-2-галогенпропанових кислот та їхніх естерів / Р. Мартяк, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2000. – Вип. 39. – С. 259–261. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту)*.
78. Обушак Н.Д. Цианоарилирование 1,3-бутадиена / Н.Д. Обушак, Н.И. Ганущак, В.С. Матийчук // Журн. орган. хим. – 1996. – Т. 32, вып. 5. – С. 797. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експерименту, підготовка статті до друку).*
79. Матійчук В.С. Дедіазоніювання тетрафторборатів арилдіазонію у присутності ціанід іону / В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 1995. – Вип. 35. – С. 72–73. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання завдання, обговорення результатів експерименту).*

***Патенти***

1. Пат. 42466 Україна, МПК С07D 307/00. Спосіб одержання 5-арил-2-метил-4-R-3-фуранкарбонових кислот та їх естерів / Ю.І. Горак, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, Р.З. Литвин; заявник та патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № U200900014; Заявл. 05.01.2009; Опубл. 10.07.2009, Бюл. № 13.
2. Пат. 41525 Україна, МПК С07D 207/00. Спосіб одержання естерів 1-метил-5-арил-2-піролкарбонових кислот / Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, Ю.І. Горак; заявник і патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № U200814911; Заявл. 24.12.08; Опубл. 25.05.09, Бюл. № 10.
3. Пат. 41492 Україна, МПК МПК C07C 45/00, C07C 331/00. Спосіб одержання 4-арил-3-тіоціанатобутан-2-онів / Ю.В. Остап’юк, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук; заявник і патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № U200814486; Заявл. 15.12.08; Опубл. 25.05.09, Бюл. № 10.
4. Пат. 23545 Україна, МПК: С07Д 311/76. Спосіб одержання заміщених 3,4-дигідроізокумаринів / В.С. Матійчук, В.В. Туриця, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № U200613403; Заявл. 18.12.2006; Опубл. 10.07.2007, Бюл. № 10.
5. Пат. 23746 Україна, МПК: С07Д 311/76. Спосіб одержання заміщених ізокумаринів / В.В. Туриця, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № U200613381; Заявл. 18.12.2006; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.
6. Пат. 23769 Україна, МПК С07D 215/00; С07D 307/34; С07D 405/04; С07D 209/00. 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти, які виявляють протимікробну активність / М,Д. Обушак, Р.В. Куцик, В.С, Матійчук Ю.І. Горак; заявник та патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка (UA). – № U200613987; Заявл. 28.12.2006; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.
7. Пат. 23767 Україна, МПК С07Д 261/00-273/08, 295/00. Спосіб одержання заміщених 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонових кислот. / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, Ю.О. Тесленко; заявник та патентовласник Львівський національний університет імені Івана Франка (UA). – № U200613979; Заявл. 28.12.2006; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.

**АНОТАЦІЯ**

**Матійчук В.С.** Арил- і бензилзаміщені гетероцикли на основі реагентів, одержаних з використанням арендіазонієвих солей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2014.

Дисертація присвячена створенню нових підходів до синтезу поліфункційних реагентів, одержаних з використанням діазонієвих солей, та молекулярному дизайну арил- і бензилзаміщених гетероциклів на їх основі.

Вивчено реакції 2-арилхінонів з С-, S- та N-нуклеофілами, які проходять з утворенням бензогетероциклів, з’ясовані закономірності їхнього перебігу, регіо- та хемоселективність. Вперше показано, що 2-функціоналізовані піроли, тіофени та похідні 2 метилфуран-3-карбонової кислоти арилюються селективно в умовах реакції Меєрвейна за участю положення 5 гетероциклу. Детально досліджено низку реакцій аніонарилювання акролеїну, метилвінілкетону і акрилатів. Показано, що отримані у цих реакціях продукти є зручними реагентами для синтезу бензилзаміщених піролів, фуранів та тіазолів. Запропоновано новий ефективний спосіб синтезу похідних 3,4-дигідроізокумарину та ізокумарину, який ґрунтується на циклізації в процесі арилювання низки ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідами. Розроблено методи одержання нових гетероциклічних сполук з 1-арилпіразольними та 1-арил-1,2,3-триазольними фрагментами та сполук з новими ансамблями гетероциклів. Знайдено новий одностадійний метод отримання похідних 1,2,4-триазолу. Досліджено протипухлинну та антимікробну активність одержаних речовин. Знайдено ряд ефективних цитостатиків, перспективних для поглиблених фармакологічних випробовувань.

*Ключові слова*: арендіазонієві солі, арилювання, гетероциклізації, похідні 1,3-бензоксатіолу, індолу, піролу, фурану, тіофену тіазолу, піразолу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, ізокумарину, протипухлинна активність.

**SUMMARY**

 **Matiychuk V.S.** Aryl- and benzyl- substituted heterocycles based on the reagents obtained with arenediazonium salts utilization. – Manuscript.

 Dissertation for the Doctor of Chemical Sciences degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University of Ukrainian Ministry of Education and Science, Lviv, 2014.

The thesis is concerned with the development of new advanced approaches to synthetic methodologies towards novel polyfunctional reagents obtained with diazonium salt utilization and molecular design of aryl- and benzyl- substituted heterocycles on their basis. The reactions of 2-aryl quinones with C, S- and N-nucleophiles affording the respective benzoheterocycles generation were extensively studied, the main regularities of their pathways were elucidated. The influence of electronic effects of the substituents in benzene ring and the nature of nucleophile were summarized, and the reactions conditions for their regio- and chemoselectivity achieving were established. The efficient synthetic protocols for 7-aryl-5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones, 3,7-disubstituted 2,6-diamino-4-arylfuro[2',3':4,5]benzo[*b*]-furanes and 6-aryl-5-hydroxy-3-ethoxycarbonylindoles obtaining were developed.

The arylation of 2-functionalized pyrroles, thiophenes and 2-metylfuran-3-carboxylic acid derivatives in the Meerwein reaction conditions was investigated. It was shown that the reaction occurred at the heterocycles 5-position. In contrast furan and thiophene-3-carbaldehydes being treated with diazonium salts formed 2-aryl substituted furans and thiophenes. It was discovered that 2-thiophenecarboxylic acid ethyl ester reacted with diazonium salts producing the mixture of 5- and 3-positions arylated products. The properties of the obtained compounds were studied.

A series of anionarylation reactions of acrolein, methyl vinyl ketone and acrylates were investigated in detail. The arylation products obtained in this way were found to be the convenient reagents for the synthesis of benzyl substituted pyrroles, furans and thiazoles. [2+3]-Cyclocondensation of alkyl (3-aryl-2-bromo)propionates with substituted thioureas, selenourea, thiosemicarbazones, 3-(*R*-aniline)-2-cyano-3-thioxopropionic acids esters and amides was studied. The above mentioned reaction was suggested as the convenient approach for 2,5-disubstituted and 2,3,5‑trisubstituted 4‑thiazolidinedione derivatives construction containing benzyl substituent group in 5-position. It was found that 3-aryl-2-bromopropanoic acids oxidation with thionyl chloride in the presence of N-benzyl-N-methylmorpholine chloride lead to 3-chloro-2-chlorocarbonylbenzo[*b*] thiophenes formation.

The properties of 4-aryl-3-thiocyanatobutan-2-ones were studied. It was shown that their reaction with of 2-aminothiophene-3-carboxylic acids esters was resulted is tandem cyclization with the consistent thiazole and pyrimidine rings annelation leading to thieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives obtaining. The efficient synthetic approach for 5-R-benzyl-2-mercaptothiazoles generation was developed based on newly synthesized *α*-thiocyanatoaldehydes and *α*-thiocyanatoketones treatment with thiourea.

The new version of the domino reaction as a sequential Knoevenagel–hetero-Diels–Alder transformation involving C=C–C=S diene system had been developed. 3,5,5а,11*b*-Tetrahydro-2*Н*,6*Н*-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-2,6-dione derivatives were obtained by treatment of 2-formylphenyl-3-arylacrylic acid esters with isorhodanine.

A new efficient synthetic approach towards 3,4-dihydroisocoumarin and isocoumarin had been developed. The suggested protocol was based on the cyclization proceeding through a series of unsaturated compounds arylation with *o*-methoxycarbonyl arenediazonium bromides in the presence of CuBr as a catalyst. The scope and limitations of this reaction were investigated. The reaction mechanism had been suggested which might explain the two possible ways of its proceeding (intramolecular cyclization or halogenoarylation) with respect to the substituent nature in the *ortho*-position relative to the diazonium group, the nature of diazonium salt anion (Cl– or Br–) and the structure of the respective unsaturated compound.

The effective methodologies for obtaining novel heterocyclic compounds with 1-arylpyrazole and 1-aryl-1,2,3-triazole moieties and the compounds containing novel heterocyclic ensembles were developed. It was shown that ethyl 2-chloro-2-(arylhydrazono)etanoate treatment with thiazolidine-2,4-dione enabled the rearrangement reaction occurring which led to triazole ring construction and ethyl 1-aryl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylate generation. The suggested pathway was recognized as a novel one-stage method for 1,2,4-triazole derivatives synthetic access. The efficient synthetic protocol for pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-ones preparation was developed *via* 3,4-bis-functionalized 1-arylpyrazoles condensation with hydrazine and its derivatives.

It was found that ethyl 1-aryl-4-formyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate condensation with rhodanine products readily undergo recyclization resulted in 7-oxo-2-phenyl-2,7-dihydrothiopyrano[3,4-*c*]pyrazole-5-carboxylic acid formation under the action of aqueous solutions of alkali and the subsequent acidification of the reaction medium.

Pharmacological screening of newly synthesized compounds was performed for their antitumor and antimicrobial responses evaluation. A group of lead compounds possessing strong cytostatic action was identified for their further advanced pharmacological testing.

*Keywords*: arenediazonium salts, arylation, heterocyclization, 1,3-benzoxathiole, indole, pyrrole, furane, thiophene, thiazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, isocoumarin derivatives, antitumor activity.

**АННОТАЦИЯ**

**Матийчук В.С.** Арил и бензилзамещенные гетероциклы на основе реагентов, полученных с использованием арендиазониевих солей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет “Львовская политехника” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2014.

Диссертация посвящена новым подходам к синтезу полифункциональных реагентов, полученных с использованием диазониевих солей, и молекулярному дизайну арил- и бензилзамещенных гетероциклов на их основе.

Изучены реакции 2-арилхинонов с С-, S- и N-нуклеофилами, протекающие с образованием бензогетероциклов, выяснены закономерности их протекания, регио- и хемоселективность. Впервые показано, что 2-функционализированные пирролы, тиофены и производные 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты арилируются селективно в условиях реакции Меервейна с участием положения 5 гетероцикла. Подробно исследован ряд реакций анионарилирования акролеина, метилвинилкетона и акрилатов. Показано, что полученные в этих реакциях продукты являются удобными реагентами для синтеза бензилзамещенных пирролов, фуранов и тиазолов. Предложен новый эффективный способ синтеза производных 3,4-дигидроизокумарина и изокумарина, основанный на циклизации в процессе арилирования ряда непредельных соединений *орто*-алкоксикарбониларендиазоний бромидами. Разработаны методы получения новых гетероциклических соединений с 1-арилпиразольными и 1-арил-1,2,3-триазольными фрагментами и соединений с новыми ансамблями гетероциклов. Найден новый одностадийный метод получения производных 1,2,4-триазола. Исследовано противоопухолевую и антимикробную активность полученных веществ. Найдено ряд эффективных цитостатиков, перспективных для углубленных фармакологических испытаний.

*Ключевые слова:* арендиазониевые соли, арилирование, гетероциклизации, производные 1,3-бензоксатиола, индола, пиррола, фурана, тиофена, тиазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, изокумарина, противоопухолевая активность.

1. \* цифри вказують місце в ряду молекулярних структур [↑](#footnote-ref-1)
2. \* Нумерація сполук відповідає прийнятій у дисертації [↑](#footnote-ref-2)