

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

**ПІТКОВИЧ**  
**Христина Євгенівна**



УДК 547.831+547.814.5+547.812.5

**АРИЛЮВАННЯ П'ЯТИ- І ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ  
АРЕНДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОДУКТІВ  
РЕАКЦІЙ**

02.00.03 – органічна хімія

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів – 2018

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:**

доктор хімічних наук, професор  
**Обушак Микола Дмитрович**,  
Львівський національний університет імені  
Івана Франка,  
завідувач кафедри органічної хімії

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук  
**Гевусь Орест Іванович**,  
Національний університет “Львівська  
політехніка”,  
доцент кафедри органічної хімії Інституту  
хімії та хімічних технологій

кандидат хімічних наук, доцент  
**Онисько Михайло Юрійович**,  
Ужгородський національний університет,  
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться 22 жовтня 2018 р. о 14<sup>30</sup> год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів, пл. Св. Юра, 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів, вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий “\_\_\_” вересня 2018 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01,  
доктор хімічних наук, професор



Будішевська О.Г.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Арилпохідні п'яти- та шестичленних гетероциклів відносять до привілейованих класів сполук у медичній хімії і, крім того, їхні структурні елементи є часто вживаними для створення функціональних органічних матеріалів. У зв'язку з цим розробці нових зручних та дешевих методів синтезу таких сполук присвячена значна кількість публікацій за останні роки. З іншого боку, однією з актуальних проблем органічної хімії є введення арильного фрагменту за місцем розриву неактивованих С–Н зв'язків. Для вирішення цієї задачі розроблено низку реакцій крос-сполучення, що ґрунтуються на використанні високо-реакційноздатних прекурсорів або/і метало-каталітичних систем. Одним із варіантів таких реакцій є використання як арилюючого агента арендіазонієвих солей, які, в свою чергу, легко отримують з доступних ароматичних амінів. Реакція Меєрвейна – арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями є зручним методом синтезу поліфункційних речовин і в останні роки переживає «ренесанс». Важливою є модифікація цієї реакції, яка стосується арилювання гетероциклічних субстратів, оскільки не вимагає складних процедур виконання і, що важливо, не є високоартісною. Добре вивчено арилювання похідних фурану, оскільки вони виявились найбільш реакційноздатними. Попередніми роботами на кафедрі показана можливість застосування похідних піролу і тіофену у цій реакції. Але даних про арилювання шестичленних гетероциклів (крім кумарину) арендіазонієвими солями в літературі практично не було. Таким чином, залишалось відкритим питання: чи можливе застосування найдоступнішого варіанту арилювання (реакції Меєрвейна) для цих сполук? Це ж стосується і мезоїонних гетероциклів, що й обумовлює актуальність дисертаційного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукові дослідження за темою дисертаційної роботи виконані на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка і є складовою частиною проектів, які виконувалися в межах науково-дослідних робіт «Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакоформними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей» (0115U003258), «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610), «Синтез і дослідження нових органічних сполук на основі азотовмісних гетероциклів для органічної електроніки» (0116U007286).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи полягала у вивченні закономірностей перебігу реакцій арендіазонієвих солей з низкою п'яти- та шестичленних гетероциклів в умовах арилювання за Меєрвейном та дослідженні отриманих продуктів у подальших перетвореннях, зокрема, для конструювання нових сполук з корисними властивостями. Для досягнення цієї мети необхідно було виконати такі **завдання**:

- систематизувати основні відомості, що стосуються арилювання гетероциклічних сполук;
- одержати вихідні реагенти: похідні піридинону, піранону, хінолону, кумарину, сиднону, бензофуроксану, N-арилпіролу;
- дослідити взаємодію перелічених гетероциклічних сполук з арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна та з'ясувати можливість їхнього арилювання;
- ідентифікувати продукти та використати їх для подальших перетворень, зокрема в реакціях конденсації та у гетероциклізаціях;

- дослідити властивості синтезованих речовин, одержати сполуки з новими ансамблями гетероциклів.

*Об'єкт дослідження:* закономірності перебігу купрокаталітичної взаємодії арендіазонієвих солей з гетероциклічними сполуками.

*Предмет дослідження:* функціоналізовані похідні піролів, піронів, піридонів, кумаринів, хінолонів, сиднонів та інших гетероциклів.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектральні методи (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія, квантовохімічні обрахунки на DFT-рівні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Досліджено значну кількість гетероциклічних субстратів в умовах реакції Меєрвейна та отримано низку не описаних раніше сполук, які виявились зручними реагентами для подальших перетворень. Вперше здійснено арилювання арендіазонієвими солями похідних N-арилпіролу, мезойонних сполук (3-арилсиднони, бензофуроксан), низки шестичленних гетероциклів (N-метилпіридин-2-он, 5-бромопіридин-2-он, ізодегідрасетова кислота та її естери, 2-пірон-6-карбонова кислота, 6-(1-ізобутеніл)-4-метилпіран-2-он, діетилловий естер хелідонової кислоти, пірано[2,3-с]піразолон, N-метилхінолін-2-он, 3- і 7-гідроксикумарини). З'ясовано, що перелічені гетероциклічні субстрати арилюються селективно в одне положення. Виявлено неочікуваний напрям розщеплення 4-арил-3-гідроксикумаринів, що проходить з розщепленням піронового циклу і утворенням бензилфенолів. Розроблено способи синтезу пірилієвих та піридинієвих солей на основі одержаних сполук, а також похідних піридину з гетероциклічними фрагментами. Доведено, що при купрокаталітичній взаємодії N-арилпіролу з арендіазонієвими солями утворюються раніше не описані продукти – етил 4-[(5Z)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]бензоати. Розроблено метод синтезу 4,6-диметил-6-оксо-3-арил-5-піридинкарбонових кислот, які є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазольним фрагментом. Одержано кумарин-карбазольні кон'югати з подовженим  $\pi$ -спряженням і встановлено, що за своїми фотофізичними властивостями вони придатні для застосування в органічній електроніці. Для них проведено деякі квантовохімічні обрахунки на DFT-рівні та розроблено зручні методи синтезу.

**Практичне значення одержаних результатів.** У сферу використання у реакції Меєрвейна введено нову групу субстратів – низку функціоналізованих гетероциклів (похідні піран-2-ону, піридин-2-ону, хінолін-2-ону, кумарину та N-арилпіролу) і мезойонні сполуки (сиднони, бензофуроксан) та розроблено способи одержання важкодоступних речовин, які, в свою чергу, є реагентами для подальших трансформацій.

Представлено новий ефективний метод синтезу карбазол-кумаринових  $\pi$ -спряжених систем. Показано, що вони володіють амбіполярною напівпровідністю і можуть бути використані для конструювання органічних світловипромінюючих діодів.

3-Феніл-4-(4-бромфеніл)сиднон та 2-(4-хлорофеніл)-4-[5-(4-нітрофеніл)-2-фурил]-6-фенілпіридин виявились високоактивними відносно штаму золотистого стафілокока. Серед синтезованих заміщених кумаринів та піронів знайдено сполуки, які виявили досить високу активність відносно грампозитивних бактерій, а також проти спороутворюючих бактерій та бактеріостатичну дію у низьких концентраціях. Одержано сполуки, які є перспективними як антимікотичні засоби.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз літературних даних, експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних та висновки щодо будови синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. М.Д. Обушаком та к.х.н. Р.З. Литвином.

**Апробація роботи.** Основні результати дисертації були представлені на 14 конференціях: XXIV і XXIII Українські конференції з органічної хімії (Полтава 2016, Чернівці 2013); XVI, XV, XIV Наукові конференції «Львівські хімічні читання» (Львів 2017, 2015, 2013); VII, VI Українські конференції «Домбровські хімічні читання» (Яремче 2017, Чернівці 2015); XIX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса 2017); IX, V Всеукраїнські наукові конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків 2017, 2013); IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодні» (Вінниця 2016); XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків 2016); XIV Конференція молодих вчених і студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю (Одеса 2012); Всеукраїнська науково-практична конференція «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 2018), а також на наукових семінарах та звітних наукових конференціях Львівського університету (2015–2018 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 статей, з них 4 статті у фахових виданнях України та 3 статті у виданнях іноземних держав, 3 патенти України на корисну модель та 16 тез доповідей на наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що налічує 219 найменувань. Загальний обсяг дисертації 221 сторінка, містить три додатки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Основна частина роботи присвячена вивченню реакцій арендіазонієвих солей з гетероциклами різної будови і мезойонними гетероциклічними сполуками та розробці способів арилювання цих субстратів.

### Арилювання шестичленних гетероциклів арендіазонієвими солями

#### Арилювання похідних піридону та пірону

Багато похідних 2-піридону є природними сполуками та мають практичне застосування. Ми дослідили можливість арилюванням 1-метил-2-піридону **3** арендіазонієвими солями. Можна було припустити, що сполука **3**, якщо і буде арилюватися, то не лише в одне положення, тобто *a priori* можлива селективність реакції неочевидна. З'ясовано, що реакція відбувається за наявності каталізатора хлориду міді(II) з утворенням 3-арил-1-метил-2-піридонів **5a, b** з виходами 33% і 49% відповідно (схема 1):

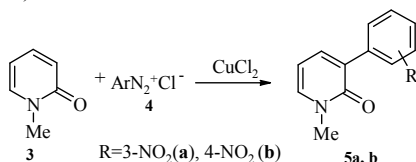


Схема 1

Інших продуктів арилювання не виявлено. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **5** є три сигнали протонів піридонового кільця: триплет і два дублети. Величини КССВ у

цих сигналах (5,9–7,0 Гц) свідчать про те, що взаємодіють протони, які перебувають у сусідніх положеннях. Це можливо лише у двох випадках – при утворенні продукту арилювання в третє або в шосте положення. Але така картина спектру характерна саме для 3-заміщених піридонів, оскільки відомо, що  $J_{3-4} \approx 9$  Гц.

Продовжуючи дослідження у цьому напрямку, з'ясували, що при взаємодії метилпіридону **3** з 2-хлор-4-нітрофенілдіазоній хлоридом **4c** утворюється неочікуваний продукт реакції – відбувається арилювання у положення 3 і хлорарилування за C5=C6 зв'язком. Сполуку **6** виділили у вигляді двох енантіомерів (схема 2, рис. 1). Такий результат ми пояснили особливостями проміжного комплексоутворення каталізатора з реагентом за участю атома хлору в *орто*-положенні.

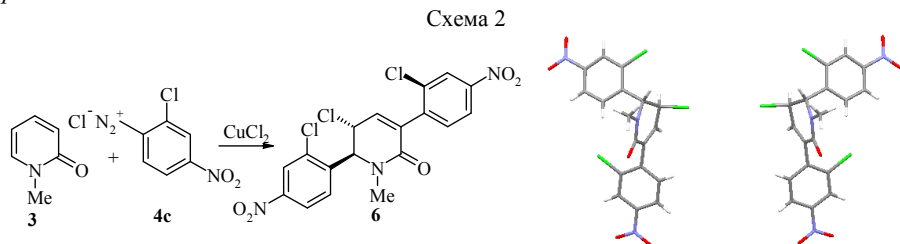
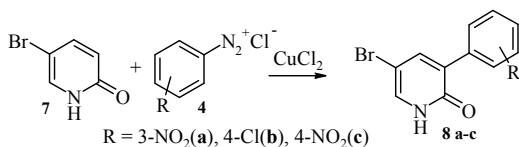
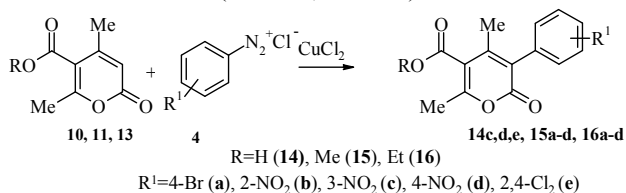


Рис 1. Структура сполуки **6** згідно даних РСА

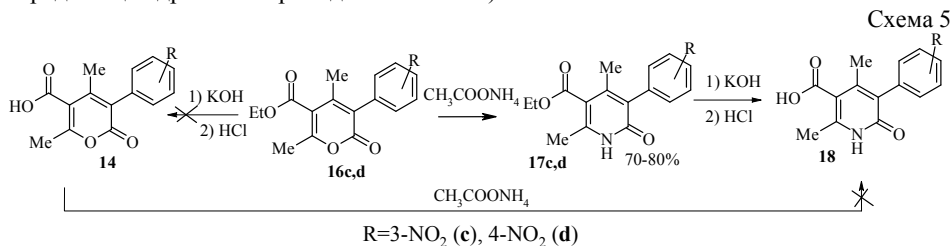
Підібрані умови реакцій ми застосували і до арилювання N-незаміщених похідних піридону. Зокрема, у таких реакціях дослідили піридин-2-он та 5-бромпіридин-2-он. При використанні піридин-2-ону відбувається осмолення, утворюються складні суміші продуктів. Натомість, 5-бромпіридин-2-он **7** селективно дає продукти арилювання у положення 3 (**8a–c**, 28–35%, схема 3). Отримані продукти **8** можна використовувати у реакції Сузукі для синтезу 3,5-діарилпіридонів.



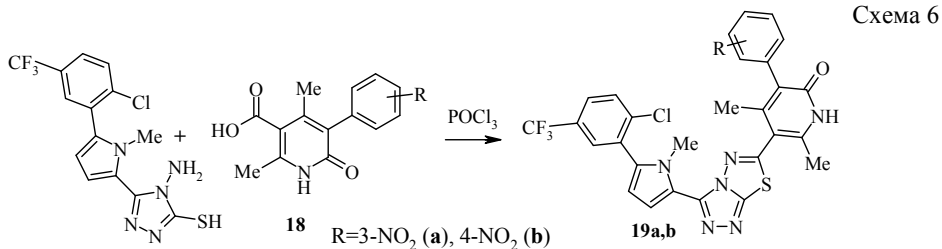
Ми вивчили купрокаталітичну взаємодію деяких функціоналізованих  $\alpha$ -піронів з ароматичними солями діазонію. З'ясовано, що іздегідратована кислота **10** вступає у цю реакцію у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичних кількостей хлориду міді(II) (схема 4), утворюючи сполуки **14 c,d,e** (30–40%). Умови арилювання кислоти **10** підійшли і для арилювання естерів **11** та **13**. Застосування цих естерів у реакції з арендіазоній хлоридами **4** дало змогу одержати 3-арилпірони **15**, **16** з дещо вищими виходами (37–57%, схема 4).



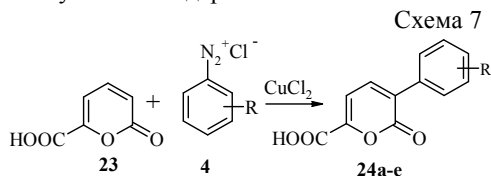
Вивчена можливість застосування одержаних естерів **16** для синтезу 3-арилпіридонів типу **5** шляхом заміщення атома кисню атомом нітрогену. З'ясувалось, що при кип'ятінні протягом 4–5 год естерів **16** з ацетатом амонію в оцтовій кислоті така реакція відбувається без ускладнень і з виходами 70–80% утворюються заміщені 2-піридини **17**, з яких одержали арилпіридонкарбонові кислоти **18** (схема 5). Альтернативний маршрут **16** → **14** → **18** не дає бажаного результату через розкриття піронового циклу у лужному середовищі (у кислому середовищі гідроліз не проходить повністю).



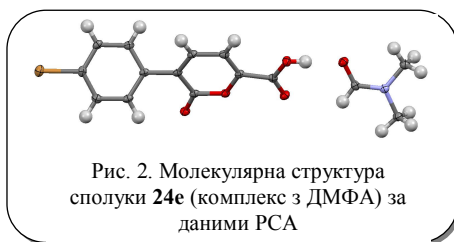
Кислоти **18** можна використати для конструювання гібридних структур з піридоновим фрагментом. На двох прикладах показано, що при нагріванні кислот **18** з аміномеркаптотриазолами у середовищі оксихлориду фосфору утворюються похідні триазолотіадіазолу **19a, b** (схема 6).



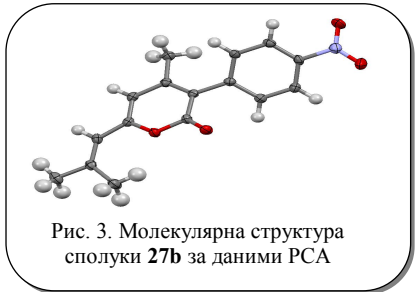
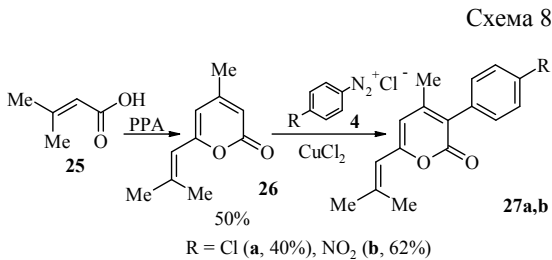
З метою розширення меж застосування реакції арилювання похідних пірону солями діазонію, ми дослідили у ній 2-пірон-6-карбонову кислоту **23**. У порівнянні з похідними ізодегідратетової кислоти сполука **23** додатково має вільні положення 4 та 5. З'ясовано, що при взаємодії діазосолей **4** з кислотою **23** утворюються продукти арилювання селективно у третє положення піронового ядра (схема 7), про що свідчать дані ЯМР-спектроскопії (КССВ протонів піронового циклу  $\approx 7$  Гц), а також дані рентгеноструктурного аналізу, отримані для сполуки **24e** (рис. 2). Виявилось, що 2-пірон-6-карбонова кислота є малоактивним субстратом у реакції Меєрвейна: сполуки **24a–e** одержали з невисокими виходами – до 20%.



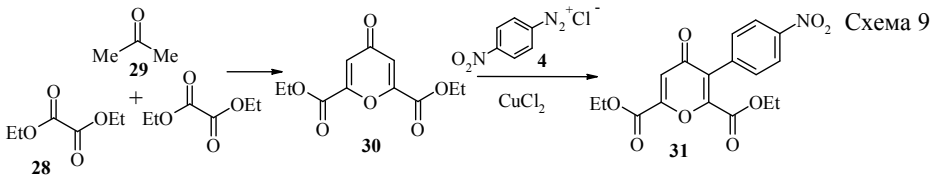
R = 4-NO<sub>2</sub>(a), 3,4-Cl<sub>2</sub>(b), 4-Cl (c), 4-Ac (d), 4-Br(e).



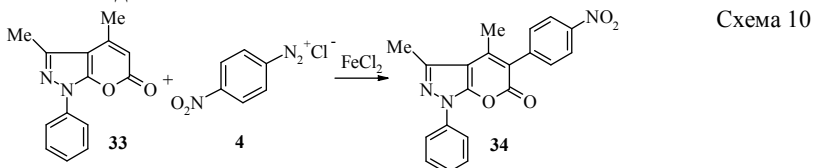
Для подальшого дослідження регіоселективності реакції арилювання похідних піран-2-ону використали 6-(1-ізобутеніл)-4-метилпіран-2-он **26** з вільними 3 та 5 положеннями у піроновому кільці та з подвійним зв'язком у бічному ланцюзі, отриманий димеризацією 3-метилкритонової кислоти **25** у поліфосфорній кислоті. Як виявилось, арильний радикал вступає лише у положення 3 піронового циклу (схема 8). Цей факт пояснено особливостями проміжного комплексоутворення каталізатора з реагентом. Структура сполуки **27b** підтверджена даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 3).



Похідні 4-пірону у реакціях з арендіазонієвими солями раніше не досліджували. Ми вивчили таку реакцію на прикладі діетилового естеру хелідонової кислоти **30** і з'ясували, що ця сполука є малоактивною: продукт арилювання **31** у положення 3 піронового кільця одержали з виходом 21% (схема 9). Як і випадку з похідними 1-метил-3-арилпіридону, продукти арилювання естеру хелідонової кислоти виявились добре розчинними в органічних розчинниках, що ускладнює процедуру їхнього виділення.



Для з'ясування реакційної здатності піронів, анельованих з гетероциклічним фрагментом, дослідили взаємодію 4-нітрофенілдіазоній хлориду з сполукою **33**, яку одержали, виходячи з 1-феніл-3-метилпіразолону та метилацетооцтового естеру. Виявилось, що реакція не відбувається за наявності CuCl<sub>2</sub> як каталізатора. Діазонієва сіль **4** активно розкладається, а вихідну сполуку **33** виділили незмінною з реакційної суміші. Застосування FeCl<sub>2</sub> у системі диметилформамід–вода дало змогу провести реакцію: речовина **34** була виділена з виходом 28% (схема 10). Ми пояснюємо цей факт різною стабільністю проміжних комплексних йонів у разі застосування солей міді чи заліза.



Таким чином, показана можливість арилювання 2-піридонів та 2-піронів арендіазонієвими солями на широкому колі субстратів.

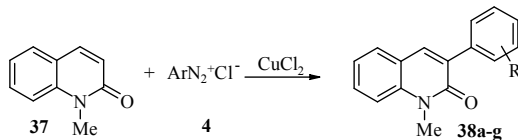


### Арилювання похідних хінолону та кумарину

Синтез арил(гетарил)хінолін-2-онів привертає значну увагу хіміків, оскільки такі фрагменти входять до складу багатьох біологічно активних речовин, які володіють антибактеріальною, кардіотонічною, протипухлинною та антивірусною дією, а також є корисними матеріалами для харчової, нафтопереробної та лакофарбової промисловості.

Ми вперше дослідили конденсовані шестичленні гетероцикли в умовах реакції Мерсвейна. Вивчивши взаємодію 1-метилхінолін-2-ону **37** з ароматичними солями діазонію, знайшли умови, в яких відбувається арилювання у положення 3 хінолінового кільця (схема 11). Встановлено, що арендіазоній хлориди **4** взаємодіють з N-метилкарбостирилом **37** в умовах купрокаталізу. Найкраще реакція проходить в кислому середовищі, без попередньої нейтралізації діазосолі, що дало змогу одержати 3-арил-1-метилхінолін-2-они **38a-g** з виходами 32–44%.

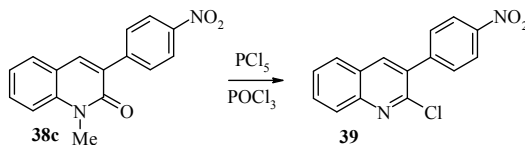
Схема 11



R = 4-Br (a); 3-NO<sub>2</sub> (b); 4-NO<sub>2</sub> (c); 4-COCH<sub>3</sub> (d); 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (e); 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (f) 4-Cl (g)

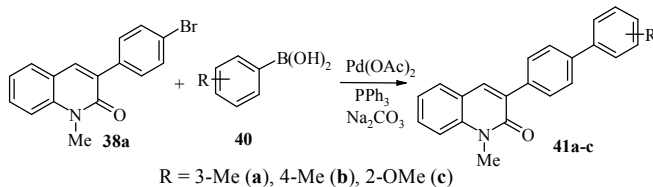
Отримані 3-арилхінолони **38** виявились придатними для подальшої функціоналізації. Зокрема, ми дослідили перетворення сполуки **38c** у 2-хлорхінолін **39** (схема 12). Таке перетворення реалізується при довготривалому кип'ятінні сполуки **38c** у суміші оксихлориду та пентахлориду фосфору. Слід зазначити, що вихідний N-метилкарбостирил **37** набагато активніший у такій реакції. Атом хлору у сполуці **39** є малоактивним, вона не вступає у реакції з низкою S- та N-нуклеофілів.

Схема 12



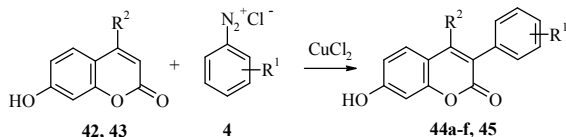
Хінолон **38a** легко вступає у крос-сполучення з арилборними кислотами (реакція Сузукі, схема 13), утворюючи біфенілзаміщені хінолони **41**:

Схема 13



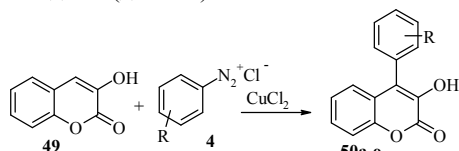
R = 3-Me (a), 4-Me (b), 2-OMe (c)

Ми вивчили реакції гідроксизаміщених кумаринів **42** (R<sup>2</sup> = H) та **43** (R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) з арендіазоній хлоридами, беручи до уваги, що потенційні продукти будуть перспективними для досліджень їхньої біологічної активності. Також відомо, що умберліферон (7-гідроксикумарин) **42** та його похідні проявляють інтенсивну синю та синьо-зелену флуоресценцію в залежності від рН середовища. Реакція проходить у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичних кількостей купрум(II) хлориду. Арильний радикал вступає у третє положення кумаринового фрагменту; сполуки **44**, **45** одержали з помірними виходами (схема 14).



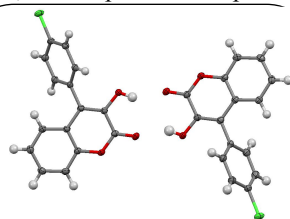
**44:** R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub> (**a**), 4-Br (**b**), 4-Ac (**c**), 4-Cl (**d**), 3-NO<sub>2</sub> (**e**), 3,4-Cl<sub>2</sub> (**f**). **45:** R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=3-NO<sub>2</sub>

Отже, похідні кумарину, як і сам кумарин, арилюються селективно в положення 3 піронового кільця і, таким чином, 3-арилкумарини є доступними сполуками для досліджень чи подальших трансформацій. Хоча й виходи не завжди високі, але вихідні реагенти доступні. Натомість, 4-арилкумарини є важкодоступними і досі не були отримані за допомогою купрокаталітичної реакції 3-заміщених кумаринів з ароматичними солями діазонію, тому нашу увагу привернув 3-гідроксикумарин **49**, у якому електронна густина зміщена таким чином, що реакційноздатним стає атом карбону у положенні 4. Як виявилось, цей субстрат реагує з арендіазонієвими солями за наявності CuCl<sub>2</sub> з утворенням 4-арил-3-гідроксикумаринів **50** (схема 15) із прийнятними, як для реакції Меєрвейна, виходами (до 50%).



R = 2-Br (**a**), 2-F (**b**), 4-Br (**c**), 4-CH<sub>3</sub> (**d**), 4-Ac (**e**), 4-Cl (**f**), 3-NO<sub>2</sub> (**g**), 4-NO<sub>2</sub> (**h**), 4-COOEt (**i**), 2,6-Cl<sub>2</sub> (**j**), 4-OMe (**k**), 2-Cl (**l**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OCH<sub>3</sub> (**m**), 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (**n**), 2-CH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub> (**o**)

Схема 15

Рис. 4. Молекулярна структура сполуки **50f** за даними РСА

Слід відзначити, що арилювання добре проходить арендіазонієвими солями, які містять як донорні, так і акцепторні замісники. Будову продуктів реакції підтверджено даними ЯМР-спектроскопії, а деяких – і за допомогою РСА (рис. 4). Цікаво, що при взаємодії 3-гідроксикумарину з 2-карбоксіфенілдіазоній хлоридом в умовах реакції відбувається циклізація з утворенням ще одного лактонного кільця (сполука **52**, схема 16).

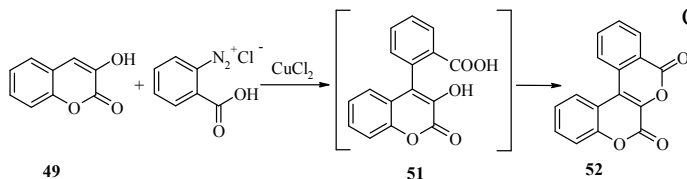
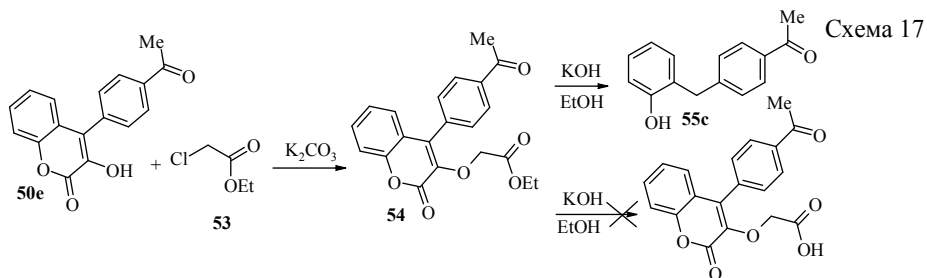
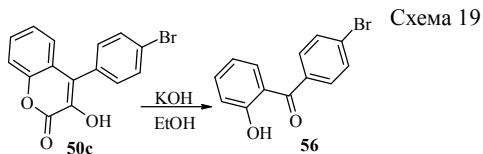
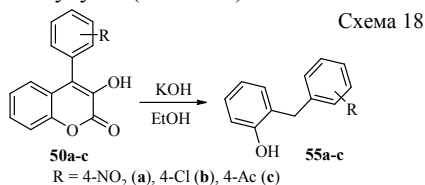


Схема 16

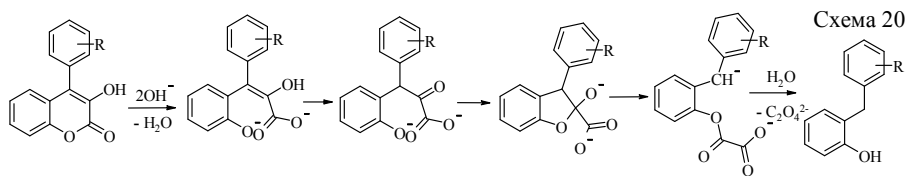
З метою подальшої модифікації синтезованих сполук ми алкілювали 4-арил-3-гідроксикумарин **50e** етиловим естером хлороцтової кислоти. Естерну групу сполуки **54** планували омилити спиртовим розчином КОН. Проте виявилось, що у цих умовах відбувається руйнування піронового циклу, а з реакційної суміші виділили речовину **55c** (схема 17).



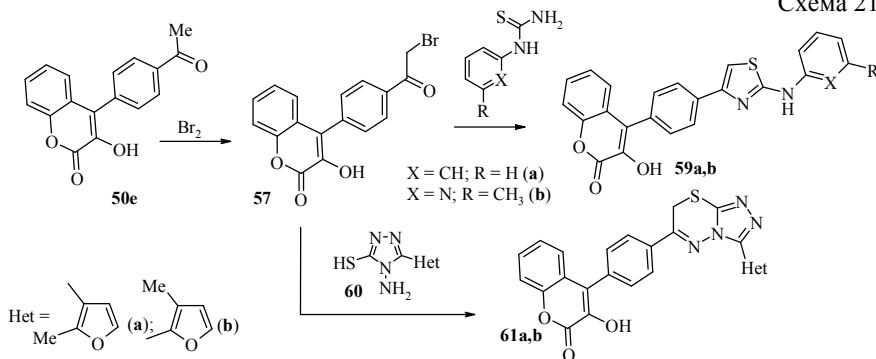
При подальших дослідженнях виявилось, що ця реакція є загальною для 4-арил-3-гідроксикумаринів **50**. При їх тривалому кип'ятінні у спиртовому розчині KOH утворюються 2-бензилфеноли **55** (схема 18). Такий напрям фрагментації піронового циклу має виняток: 4-(4-бромфеніл)-3-гідроксикумарин у тих самих умовах дає сполуку **56** (схема 19).



Варто зауважити, що таке розщеплення піронового циклу раніше не було відомим. Імовірний механізм реакції лужного розщеплення заміщених кумаринів включає розкриття піронового циклу, замикання дигідрофуранового кільця і його наступне руйнування з утворенням карбоаніона, стабілізованого акцепторними замісниками у сусідньому бензольному ядрі (схема 20). Подальший гідроліз утвореного естеру оксалатної кислоти дає заміщені 2-бензилфеноли. Зокрема, підтвердженням цього є те що, оксалат-йон виявлено у реакційних сумішах.



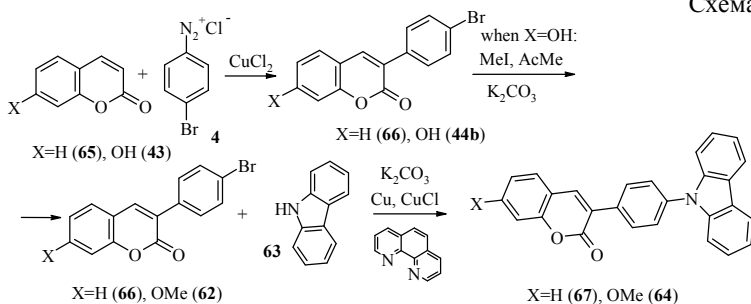
Досліджено деякі напрямки модифікації арилкумаринів **50**. Із 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарину **50e** одержали бромкетон **57**, який можна використовувати для конструювання тіазольного циклу (сполуки **59**). При взаємодії бромкетону **57** з аміомеркаптотриазолами **60** у середовищі діоксану, як ми встановили, замикається тіадіазинний цикл і утворюються заміщені триазоло-тіадіазини **61** (схема 21). Така реакція дає змогу отримувати сполуки з невідомим раніше ансамблем гетероциклів, що містить кумариновий, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинний та фурановий фрагменти.



### Синтез і фотофізичні властивості нових сполук на основі реакції Меєрвейна

Прогрес в органічній оптоелектроніці створив попит на розробку нових ефективних методів синтезу сполук з подовженою  $\pi$ -системою та заданим комплексом електрохімічних і фотофізичних властивостей. Ми встановили, що отримані продукти реакції Меєрвейна **44b**, **44d**, **44f** проявляють сильну флуоресценцію у синій ділянці видимого спектру. Тому для цих та деяких інших сполук були проведені фотофізичні дослідження, які зведено у таблицю 1.

Сполука **44b** виявилась зручним реагентом для подальшого синтезу речовин з подовженим  $\pi$ -спряженням. Так, вона реагує з метилом йодистим, у результаті чого отримано 7-метоксикумарин **62**, котрий, в свою чергу, ввели в реакцію Ульмана з карбазолом. Реакція проходить при кип'ятінні в ксилолі протягом 48 годин з утворенням сполуки **64** з виходом 65%.



Речовина **64** містить донорний фрагмент карбазолу та акцепторний фрагмент кумарину, з'єднані за допомогою *n*-феніленового містка. Для з'ясування впливу замісника у положенні 7 кумаринового фрагменту на фотофізичні характеристики синтезували сполуку **67** (схема 22). Отримані продукти реакції **64** та **67** проявляють значний сольватохромізм у різних розчинниках. Чим полярніший розчинник, тим більше батохромне зміщення емісійного максимуму. Дослідження проводили у гексані, етилацетаті та ацетоні. Для сполук **44b,d,f**, **62**, **64** та **67** виміряно фотофізичні характеристики для розведених тетрагідрофуранових розчинів та для тонких плівок отриманих вакуумним напыленням. Досліджені сполуки абсорбують світло в ультрафіолеті та випромінюють у видимій області спектру. Отримані дані наведено у таблиці 1.

## Фотofізичні характеристики синтезованих похідних кумарину

Сполука\ Параметр	$\lambda_{\text{abs}}^a$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^a$ (nm)	$\Phi^a$	$\lambda_{\text{abs}}^b$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^b$ (nm)	$T^a$ (ns)
<b>44b</b>	347	430	0,98	-	-	2,73
<b>44d</b>	347	431	0,94	-	-	2,80
<b>44f</b>	350	431	0,98	-	-	2,86
<b>62</b>	347	426	0,96	-	-	2,68
<b>64</b>	345	465	0,97	291; 366*	464	4,24
<b>67</b>	342	501	0,92	291; 345	477	5,69

<sup>a</sup> У розчині THF. <sup>b</sup> У твердому стані.  $\lambda_{\text{abs}}$  – довжина хвилі абсорбційного максимуму,  $\lambda_{\text{em}}$  – довжина хвилі максимуму емісії,  $\Phi$  – квантовий вихід флуоресценції,  $T$  – час життя збудженого стану, \* – плече.

Як видно з таблиці 1, всі отримані матеріали у розведених розчинах тетрагідрофурану характеризуються високими квантовими виходами. Для сполук **44b**, **44d**, **44f** та **62**, котрі містять 3-фенілкумаринову спряжену систему, максимум емісії спостерігаємо близько 430 нм, а часи життя збудженого стану є в межах 2,7–2,9 нс. В той же час, для сполук **64** та **67**, які додатково містять карбазольний фрагмент, максимум емісії зміщений батохромно на 35 та 70 нм, а часи життя збуджених станів збільшуються до 4,2 і 5,7 нс відповідно.

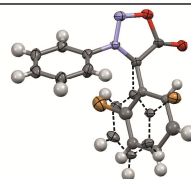
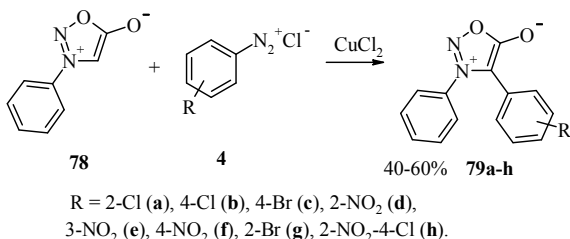
Щоби повніше інтерпретувати отримані дані, ми провели квантово-механічні розрахунки рівноважної геометрії молекул, розподілу граничних орбіталей, та змодельовали УФ-спектри для синтезованих кумариновмісних сполук. Розрахунки проведені на рівні теорії функціоналу густини (DFT), з використанням B3LYP/6-31G\* базового набору у вакуумі. Досліджені сполуки виявляють практично корисні для органічної електроніки фотofізичні властивості.

## Реакції деяких п'ятичленних гетероциклів з солями арендіазонію

## Арилювання мезойонних сполук

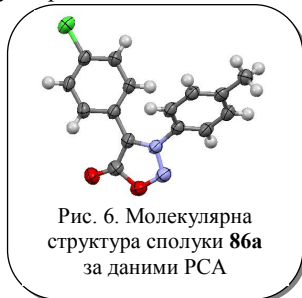
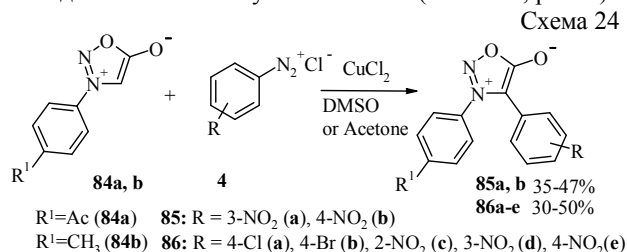
Мезойонні сполуки інтенсивно вивчають як потенційні лікарські засоби, зокрема похідні сиднонів виявляють різні види біологічної активності. Ми дослідили можливість арилювання 3-фенілсиднону доступними реагентами – арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу (схема 23).

Схема 23

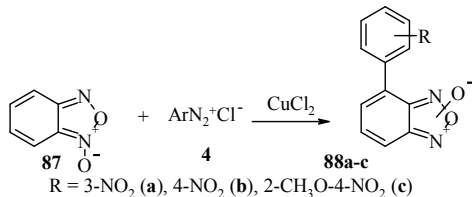
Рис. 5. Молекулярна структура сполуки **79g** за даними PCA

Знайдено умови, в яких 3-фенілсиднон **78** арилюється у положення 4, причому 3-феніл-4-арилсиднони **79** одержано з високими, як для реакцій такого типу, виходами. Будову продуктів доведено методами ЯМР-спектроскопії, а також методом PCA (рис. 5). Для з'ясування впливу замісників у фенільному ядрі вихідного сиднону ми дослідили у цій реакції сполуки **84a, b**. (схема 24). Як з'ясувалось, 3-(4-ацетилфеніл)сиднон **84a** не арилюється у водно-ацетоновому середовищі в умовах купрокаталізу, натомість реакція відбувається при

використанні диметилсульфоксиду як розчинника. Це, найімовірніше, пов'язано з малою розчинністю субстрату у водно-ацетоновому середовищі. Натомість 3-(4-толіл)сиднон **84b** арилюється у водно-ацетоновому середовищі з високими виходами селективно у положення 4 (схема 24, рис. 6).

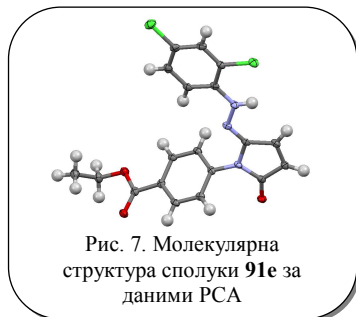
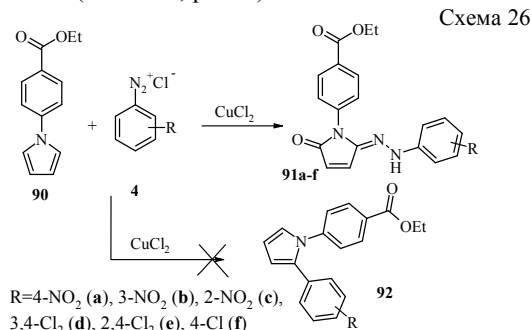


Інтерес до мезойонних сполук зумовив вибір подальшої цілі для досліджень у реакції арилювання – бензофуроксану. Ми вивчили взаємодію бензофуроксану **87** з ароматичними солями діазонію **4** в умовах купрокаталізу і з'ясували, що арилювання відбувається у положення 4 з помірними виходами сполук **88** (30–40%, схема 25). Варто зазначити, що інших методів синтезу сполук **88** не описано.

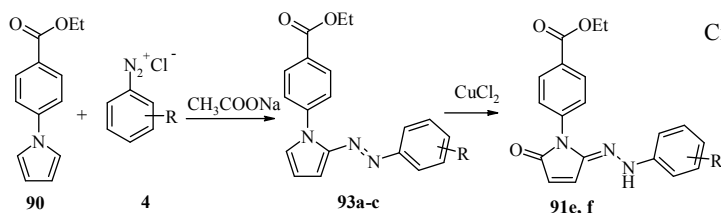


### Взаємодія N-арилпіролу з арендіазоній хлоридами

Раніше на нашій кафедрі були розроблені умови арилювання похідних N-H та N-Me піролу з електроноакцепторними групами. Зважаючи на те, що ці реакції чутливі до електронної густини у пірольному ядрі, ми дослідили поведінку N-арилпіролу у такій реакції. З цією метою синтезували сполуку **90**, сподіваючись використати синтетичний потенціал естерної групи ймовірних продуктів реакції арилювання. Можна було припустити, що такий пірол **90** буде арилюватись у положення 2 у знайдених раніше умовах. Але після ідентифікації одержаних продуктів стало зрозуміло, що відбувається азосполучення і утворюються сполуки **91a-f** (схема 26, рис. 7):



Ми припустили, що сполуки **91a-f** утворюються двостадійно: спочатку відбувається реакція азосполучення, а далі азосполука окиснюється киснем повітря в реакційних умовах. Для підтвердження такої гіпотези синтезували азосполуки **93a-c** у звичайних для цієї реакції умовах. Як виявилось, реакція азосполучення між арендіазоній хлоридами та N-арилпіролом **90** проходить гладко і швидко навіть у кислому середовищі. Очевидно це і є першопрчиною утворення сполук **91** замість продуктів арилювання за Меєрвейном **92**: відновлення арендіазонієвої солі до арильного радикала відбувається значно повільніше, ніж реакція азосполучення. Далі ми досліджували перетворення сполук **93a-c** в **91** (схема 27). За відсутності каталізатора при перемішуванні азосполук в водно-ацетоновому розчині на повітрі за кімнатної температури реакція не відбувається. Проте, за наявності каталітичних кількостей  $\text{CuCl}_2$ , у тих же умовах, перетворення **93**→**91** закінчується впродовж кількох годин. Слід зазначити, що ми випробували й інші каталізатори –  $\text{FeCl}_3$  та  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , але реакція не відбувалась.



### *Застосування продуктів арилювання п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом*

Фрагменти арил-п'ятичленний гетероцикл часто зустрічаються у структурах напівпровідникових матеріалів. З іншого боку, окрім оптоелектроніки, похідні піридину широко застосовують у різних сферах, наприклад, у фармакології, супрамолекулярній хімії як структурні блоки, в агрохімії як фунгіциди, пестициди та гербіциди; вони володіють широким спектром біологічної дії. Ми розробили синтетичні схеми з метою поєднання в одній молекулі фрагментів арилфуранів/тіофенів та піридину. Для одержання функціоналізованих  $\alpha$ -арилтіофенів/фуранів (**95**, **98**) використовували реакцію Меєрвейна.

Один з найпоширеніших і синтетично привабливих методів синтезу пірилієвих солей полягає у конденсації двох еквівалентів кетону та одного еквівалента альдегіду за наявності перхлоратної кислоти, хоча виходи у таких реакцій зазвичай помірні. Користуючись цим синтетичним підходом, ми отримали пірилієву сіль **96** циклоконденсацією двох еквівалентів кетону **95** з одним еквівалентом бензальдегіду (схема 28). Реакцію проводили при кип'ятінні реагентів у толуолі з перхлоратною кислотою. Далі ми встановили, що при кип'ятінні сполуки **96** з ароматичними амінами у крижаній оцтовій кислоті легко і з високими виходами утворюються N-арилпіридинієві солі **97**. Реакція відбувається з нуклеофільним розкриттям піранового циклу і подальшою циклізацією інтермедіату. Будову сполуки **97b** доведено також за допомогою рентгеноструктурного аналізу.





1. Вперше досліджено взаємодію 1-метилпіридин-2-ону та 5-бромопіридин-2-ону з ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу і з'ясовано, що при цьому відбувається арилювання в положення 3 піридинового циклу.
2. Розроблено метод арилювання похідних пірону (ізодегідрасетової кислоти та її естерів, 4-метил-6-(2-метил-1-пропеніл)-2-пірону, діетилового естеру хелідонової кислоти, 2-пірон-6-карбонової кислоти) та з'ясована регіонарність цих реакцій.
3. Встановлено, що синтезовані заміщені 3-арил-2-пірони при кип'ятінні з ацетатом амонію у середовищі оцтової кислоти перетворюються у 3-арил-2-піридиони. Розроблено метод синтезу 4,6-диметил-6-оксо-3-арил-5-піридинкарбонових кислот, які є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазольним фрагментом.
4. З'ясовано, що 3,4-диметил-1-феніл-1,6-дигідропірано[2,3-*c*]піразол-6-он не арилюється ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу, але реакція відбувається за наявності FeCl<sub>2</sub> як каталізатора.
5. Вперше досліджено взаємодію 1-метил-2-хінолону з ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу і з'ясовано, що при цьому відбувається арилювання у положення 3 хінолінового циклу. Показано, що одержаний 3-(4-бромфеніл)-1-метилхінолон можна використовувати у реакції крос-сполучення з арилборними кислотами за Сузукі.
6. Встановлено, що при взаємодії 3- і 7-гідроксикумаринів з ароматичними солями діазонію відбувається арилювання селективно у вільне третє або четверте положення. Виявлено неочікувану реакцію розщеплення піронового циклу з утворенням 2-бензилфенолів при дії лугу на 4-арил-3-гідроксикумарини.
7. Розроблено новий зручний та ефективний метод синтезу карбазол-кумаринових та триарилімідазол-триазологіадіазольних/оксадіазольних π-спряжених систем. Встановлено, що вони виявляють практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості.
8. Вперше у реакції Меєрвейна успішно використані мезойонні сполуки. У знайдених умовах 3-арилсиднони реагують з ароматичними солями діазонію, утворюючи 3-феніл-4-арилсиднони, які виявились високоактивними відносно золотистого стафілокока. Бензофуроксан селективно арилюється в умовах цієї реакції у положення 4.
9. Встановлено, що при взаємодії етил 4-(1*H*-пірол-1-іл)бензоату з арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна відбувається не арилювання, а азосполучення з подальшим окисненням пірольного циклу.
10. Реакцією 1-{5-[2-хлоро-5-(трифторометил)феніл]-2-тієніл}етанону з бензальдегідом за наявності перхлоратної кислоти отримано відповідну 2,4,6-триарилпірилієву сіль. З'ясовано, що вона є зручним реагентом для отримання 1,2,4,6-тетразаміщених піридинієвих солей з арилтіофеновими фрагментами.
11. Запропоновано спосіб конструювання симетричних та несиметричних 2,4,6-тризаміщених похідних піридину з арилфурановими фрагментами, який полягає у взаємодії аналогів халкону – 1-арил-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропен-1-онів з фенацилпіридиній бромідом за наявності ацетату амонію у середовищі крижаної оцтової кислоти.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ (ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ)

1. Lytvyn R.Z., Neshchadin A.O., Pitkovych Kh.Y., Horak Yu.I., Grazulevicius J.V., Lis T., Kinzhybalo V., Obushak M.D. A simple and convenient synthesis of 3-arylpuran-2-ones via Meerwein reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2016 – Vol. 57, № 1. – P. 118–121. Highlighted in:

- ChemInform. – 2016. – Vol. 47, No 18. DOI: 10.1002/chin.201618138. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
2. Піткович Х., Чудик І., Литвин Р., Горак Ю., Матійчук В. Зручний спосіб синтезу 1,2,4,6-тетразамішених похідних піридину з арилтіофеновими фрагментами // Вісник Львівського університету. Сер. хім. – 2016. – Випуск 57, Ч. 2. – С. 321–325. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
3. Еленіч О.В., Лытвын Р.З., Скрипская О.В., Лявинец О.С., Питкович Х.Е., Ягодинец П.И., Обушак М.Д. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе 3-(4-ацетилфенил)-1-метилхинолин-2(1H)-она // Ж. орг. хим. – 2016. – Т. 52, №. 3. – С. 394–399. [Elenich O.V., Lytvyn R.Z., Skripskaya O.V., Lyavinets O.S., Pitkovych Kh.E., Yagodinets P.I., Obushak M.D. Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles on the Basis of 3-(4-Acetylphenyl)-1-methylquinolin-2(1H)-one // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52, No. 3. – P. 373–378.] *(Особистий внесок: синтез 3-(4-ацетилфеніл)-1-метил-2-хінолону, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
4. Нецадін А., Піткович Х., Максимович І., Мотовильський О., Ляшецький І., Лень Ю., Ярошук Т., Литвин Р. Ізодегідратетова кислота та її естери в реакції Меєрвейна // Вісник Львівського університету. Сер. хім. – 2014. – Випуск 55, Ч. 2. – С. 339–344. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
5. Нецадін А., Піткович Х., Єленіч О., Литвин Р., Горак Ю., Мотовильський О., Ягодинець П. 4-(4-Ацетилфеніл)-3-гідроксикумарин – зручний реагент для конструювання гетероциклічних систем // Вісник Львівського університету. Сер. хім. – 2015. – Випуск 56, Ч. 2. – С. 248–253. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних).*
6. Еленіч О.В., Лытвын Р.З., Скрипская О.В., Питкович Х.Е., Качковский А.Д., Обушак М.Д., Ягодинец П.И. Синтез, природа електронних переходов и спектры поглощения красителя на основе 4-метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)-фенил]-2-оксоэтил} пиридиния бромида // Ж. общ. хим. – 2016. – Т. 86, №. 8. – С. 1299–1305. [Yelenich O.V., Lytvyn R.Z., Skrypska O. V., Pitkovych Kh.Ye., Kachkovskii A.D., Obushak M.D., Yagodinets P.I. Synthesis, Nature of Electronic Transitions, and Absorption Spectra of the Dye Based on 4-(Methyl-1-{2-[4-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)phenyl]-2-oxoethyl}pyridinium Bromide // Russ. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86, No. 8. – P. 1838–1844.] *(Особистий внесок: синтез 3-арилхінолін-2-ону, інтерпретація спектральних даних, участь у написанні статті).*
7. Піткович Х., Литвин Р., Кінжибало В., Гражулевічус Ю. Синтез 2,4,6-тризамішених похідних піридину з арилфурановими фрагментами // Вісник Львівського університету. Сер. хім. – 2017. – Випуск 58, Ч. 2. – С. 275–280. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
8. Піткович Х.Є., Нецадін А.О., Горак Ю.І., Литвин Р.З., Обушак М.Д. 1-Метил-1H-хінолін-2-он у реакції Меєрвейна // Наук. Зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Серія: хімія. – 2016. – №. 23. – С. 19–21. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
9. Пат. 93929 Україна, МПК С 07Д 215/54, 07Д 215/227. Спосіб одержання 1-метил-3-арил-1,2-дигідро-2-хінолонів / Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, Ю.І. Горак, А.О. Нецадін, В.С. Матійчук, Х.Є. Піткович; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 03924; заявл. 14.04.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.
10. Пат. 93928 Україна, МПК С 07Д 309/34, 07Д 309/36, 07Д 309/38. Спосіб одержання 3-арил-2-піронів / Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, Ю.І. Горак, А.О. Нецадін, В.С. Матійчук, Х.Є. Піткович; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 03923; заявл. 14.04.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.

11. Пат. 107154 Україна, МПК С 07Д 311/00; 07Д 311/12. Спосіб одержання 3-гідрокси-4-арилкумаринів / Р.З. Литвин, А.О. Нецадін, Х.С. Піткович, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 2015 11226; заявл. 16.11.2015; опубл. 25.05.2016. Бюл. № 10.
12. Піткович Х.С., Литвин Р.З., Нецадін А.О., Бліндер О.О., Обушак М.Д. Біологічна активність продуктів арилювання 3-арилсиднонів // Всеукраїнська науково-практична конференція “Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій” / Тези доп., 12–13 квітня, 2018. – Харків. – С. 93–94.
13. Піткович Х., Литвин Р., Кінжибало В., Соловійов В., Горак Ю., Обушак М. Піран-2-он-6-карбонова кислота в умовах реакції Меєрвейна // XVI Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2017” / Тези доп., 28–31 травня, 2017. – Львів. – О27.
14. Скрипська О.В., Лецишак Х.В., Ягодинець П.І., Піткович Х.С., Обушак М.Д. Використання 3-(4-ацетилфенілазо)-4-гідроксикумарину у синтезі похідних тіазолу // VII Українська конференція “Домбровські хімічні читання-2017” / Тези доп., 12–16 вересня, 2017. – Яремче. – С–38.
15. Піткович Х.С., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Соловійов В.О., Гражулевічус Ю.В., Обушак М.Д. Фотофізичні властивості донор-акцепторних карбазол-кумаринових кон’югатів з’єднаних *n*-феніленовим містком // VII Українська конференція “Домбровські хімічні читання-2017” / Тези доп., 12–16 вересня, 2017. – Яремче. – С-31.
16. Піткович Х.С., Сухар М.М., Литвин Р.З. Взаємодія етил 4-(1*H*-пірол-1-іл)бензоату з арендіазонієвими солями // XIX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» / Тези доп., 26–28 квітня, 2017. – Одеса. – С-51.
17. Піткович Х.С., Станіцька М.О., Литвин Р.З., Grazulevicius J.V., Обушак М.Д. Дослідження 7-гідроксикумарину в умовах реакції Меєрвейна // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання–2017» / Тези доп., 18–20 квітня, 2017. – Харків. – С. 124.
18. Піткович Х.С., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Гражулевічус Ю.В., Обушак М.Д. Тетраарилпіразоли з 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом як потенційні матеріали для оптоелектронних пристроїв // Дев’ята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення” / Тези доп., 29–30 березня, 2016. – Вінниця. – С. 119.
19. Піткович Х.С., Чудик І.М., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Обушак М.Д. Синтез похідних піридину з арилфурановим фрагментом // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (11–13 травня 2016 р.) / Збірка праць. – Харків: Ексклюзив, 2016. – С. 21.
20. Піткович Х. С., Литвин Р. З., Обушак М. Д. Арилювання етил 4-(1*H*-піролід)бензоату в умовах реакції Меєрвейна // XXIV Українська конференція з органічної хімії. Тези доп. Полтава, 19–23 вересня, 2016. – С. 245.
21. Єленич О.В., Скрипська О.В., Лявинець О.С., Бліндер О.В., Литвин Р.З., Качковський О.Д., Мельник Д.О., Піткович Х.С., Горак Ю.І., Ягодинець П.І., Обушак М.Д. Синтез і дослідження нітрогеновмісних гетероциклів з 2*H*-хромен- та 2(1*H*)-хінолін-2-оновими фрагментами // XXIV Українська конференція з органічної хімії. Тези доп. Полтава, 19–23 вересня, 2016. – С. 39.
22. Lytvyn R., Pitkovych Ch., Horak Yu., Obushak M., Grazulevicius J. A new arylhetaryl containing pyridinium salts as potent electroconductive materials // XV наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015”. Тези доп., 24–27 травня, 2015. – Львів. – С. 126.
23. Піткович Х.С., Литвин Р.З., Матійчук В.С., Вахула А.Р., Горак Ю.І., Обушак М.Д. Новий підхід до синтезу 2,4,6-триарил(гетарил)піридинів на основі 2-ацетил-5-арилфуранів // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. С-39.

24. Нещадін А.О., Литвин Р.З., Піткович Х.Є., Горак Ю.І., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Купрокаталітичне арилювання похідних сиднону // XXIII Українська конференція з органічної хімії / Тези доп., 16–20 вересня, 2013. – Чернівці. – С. С-108.
25. Нещадін А.О., Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Мотовильський О.В., Горак Ю.І., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Арилювання похідних піридин-2-ону арендіазонієвими солями // XIV Наукова конференція «Львівські хімічні читання» / Тези доп., 26–29 травня, 2013. – Львів. – С. О60.
26. Нещадін А.О., Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Нові варіанти арилювання гетероциклів ароматичними солями арендіазонію // V Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» / Тези доп., 22–25 квітня, 2013. – Харків. – С. 197.
27. Нещадін А.О., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Єленіч О.В., Піткович Х.Є. Купрокаталітичне арилювання шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом ароматичними солями діазонію // XIV конференція молодих вчених і студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю / Тези доп., 25–27 квітня, 2012. – Одеса. – С. 25.

### АНОТАЦІЯ

**Піткович Х.Є.** Арилювання п'яти- і шестичленних гетероциклів арендіазонієвими солями та перетворення продуктів реакцій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» (102 – Хімія). – Національний університет «Львівська Політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2018.

Наукова праця присвячена розробці нових простих методів синтезу арилпохідних різноманітних гетероциклів, зокрема таких, що виявляють практично корисні властивості. Актуальність дослідження обумовлена тим, що реакція Меєрвейна вирізняється потужним синтетичним потенціалом, але даних про застосування у ній шестичленних гетероциклів і мезойонних сполук практично немає.

У ході роботи вперше досліджено взаємодію 1-метилпіридин-2-ону, 5-бромопіридин-2-ону, 1-метилхінолін-2-ону з арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу. Показана можливість арилювання ряду похідних піран-2-ону та піран-4-ону в умовах реакції Меєрвейна. Встановлено, що арилювання вказаних гетероциклів як і похідних 7-гідроксикумарину відбувається селективно у положення 3. Натомість при взаємодії 3-гідроксикумарину з арендіазонієвими солями утворюються 4-арилпохідні. Досліджено пірано[2,3-с]піразолон в реакції Меєрвейна і встановлено, що арилювання відбувається при використанні  $\text{FeCl}_2$  як катализатора. Розширено межі застосування реакції Меєрвейна на деякі мезойонні сполуки (3-арилсиднони, бензофуросан) та з'ясовано, що арильний радикал вступає у положення 4. При взаємодії етил 4-(1*H*-пірол-1-іл)бензоату з арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна відбувається не арилювання, а азосполучення з подальшим окисненням пірольного циклу і утворенням 4-[(5*Z*)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1*H*-пірол-1-іл]бензоатів. Такі ж продукти отримали двостадійним зустрічним синтезом.

Деякі одержані продукти використано для подальших перетворень, зокрема в реакціях гетероциклізацій для синтезу пірилієвих та піридинієвих солей, похідних піридину та інших поліциклічних сполук. Наведено деякі приклади використання похідних 5-піридин-2-он-карбонових кислот для конструювання гібридних структур з [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом. Показано, що 3-(4-бромфеніл)-1-метилхінолон можна використовувати у реакції крос-сполучення

з арилборними кислотами за Сузукі. Окремі представники синтезованих сполук виявили значну антимікробну та протигрибкову активність. Для карбазолокумаринових кон'югатів, похідних 3-арил-7-гідроксикумарину та 3-арилкумарину визначені фотофізичні властивості, окреслено перспективи їхнього застосування в органічній оптоелектроніці.

*Ключові слова:* реакція Меєрвейна, арилювання, арендіазонієві солі, гетероцикли, піридин-2-он, піран-2-он, 3-арилсиднон, гідроксикумарини, хінолін-2-он, сольватохромізм.

## SUMMARY

**Pitkovych Kh.Ye.** Arylation of five- and sixmembered heterocycles by arenediazonium salts and transformations of the obtained compounds. – On the rights of manuscript.

The thesis for obtaining a degree of Candidate of Sciences in Chemistry (PhD) in speciality 02.00.03 «Organic chemistry» (102 – Chemistry) – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2018.

This scientific work is devoted to development of new methods for the synthesis of aryl substituted heterocycles and for subsequent transformations of obtained compounds. The main attention is paid to the study of heterocyclic compounds under Meerwein arylation conditions, since it is a convenient and cheap option of cross-coupling reactions.

For the first time interaction of 1-methylpyridine-2-one, 5-bromopyridine-2-one, 1-methylquinolin-2-one with arenediazonium salts under the copper-catalyzed conditions was investigated. A series of pyran-2-one and pyran-4-one derivatives (isodehydracetic acid and its methyl/ethyl esters, pyran-2-one-6-carboxylic acid, 4-methyl-6-isobutenylpyran-2-one, diethyl ester of chelidonic acid) was successfully implemented in the reaction with arenediazonium salts under Meerwein arylation conditions. It was found that arylation of the mentioned heterocycles proceeds under these conditions in position 3. Coumarin as well as its 3- and 7-hydroxy derivatives was also studied in this reaction. For coumarin and 7-hydroxycoumarins arylation occurs in position 3, while 3-hydroxy coumarin gave 4-aryl derivatives. The behavior of pyrano[2,3-*c*]pyrazolone in the metal-catalyzed reaction with arenediazonium salts was investigated. It was found that pyranopyrazole did not undergo arylation in the presence of CuCl<sub>2</sub>, while application of FeCl<sub>2</sub> as catalyst produce 3,4-dimethyl-5-aryl-1-phenyl-3a,7a-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(1*H*)-one in 28% yield. It was shown that the Meerwein reaction can be applied to some mesoionic compounds (3-arylsydnone, benzofuroxane) which undergo arylation in the 4 position. It was found that copper-catalyzed arylation of ethyl 4-(pyrrol-1-yl)benzoate with arenediazonium salts leads to formation of 4-[(5*Z*)-2-oxo-5-(arylhydrazono)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]benzoates. The same products were obtained in two stages by azo coupling reaction of starting reagents with subsequent oxidation by Cu(II) salts in organic solvents.

It was found that obtained arylsubstituted heterocycles are suitable reagents for further transformations. In particular, an efficient and simple strategy for the synthesis of symmetrically and asymmetrically trisubstituted pyridines with arylfuran's moieties via reaction of chalkones with *N*-phenacylpyridinium bromide was reported. On the other hand, arylsubstituted precursors were used in the heterocyclization reactions for the synthesis of pyrylium and pyridinium salts. Transformation of 3-arylpyran-2-ones under the action of ammonium acetate into 3-arylpyridin-2-ones was investigated. 2,4-Dimethyl-6-oxo-5-aryl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylic acids were used for construction of hybrid structures with [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole fragment. It was shown that

obtained 3-(4-bromophenyl)-1-methylquinolin-2(1*H*)-one is a convenient reagent for Suzuki coupling reaction with a boronic acids. 3-(4-Bromophenyl)-7-methoxy-2*H*-chromen-2-one and 3-(4-bromophenyl)-2*H*-chromen-2-one were investigated in Ullmann reaction with carbazole. Obtained in such way carbazole-coumarin dyes show prominent photophysical properties.

For series of synthesized compounds antimicrobial and antifungal activities were tested. Separate representatives show significant antimicrobial and antifungal properties.

*Keywords:* Meerwein reaction, arylation, arenediazonium salts, heterocycles, pyridin-2-one, pyran-2-one, 3-arylsydnone, hydroxycoumarins, quinolin-2-one, solvatochromism.

### АННОТАЦИЯ

**Питкович Х.Е.** Арилирование пяти- и шестичленных гетероциклов арендиазониевыми солями и превращения продуктов реакций. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (доктора философии) по специальности 02.00.03 «Органическая химия» (102 – Химия). – Национальный университет «Львовская Политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2018.

Научная работа посвящена разработке новых простых методов синтеза арилпроизводных различных гетероциклов, которые проявляют практически полезные свойства. Актуальность исследования обусловлена тем, что реакция Меервейна отличается мощным синтетическим потенциалом, но данные о применении в ней шестичленных гетероциклов и мезоионных соединений практически отсутствуют.

В ходе работы впервые исследовано взаимодействие 1-метилпиридин-2-она, 5-бромпиридин-2-она, 1-метилхинолин-2-она, производных пиран-2-она и пиран-4-она с солями арендиазония в присутствии солей меди(II). Установлено, что реакция протекает с образованием 3-арилпроизводных указанных гетероциклов, так же, как и для производных 7-гидроксикумарина. В случае 3-гидроксикумарина образуются 4-арилпроизводные. Исследован пирано[2,3-*c*]пиразолон в реакции Меервейна и установлено, что арилирование происходит при использовании  $\text{FeCl}_2$  в качестве катализатора. Расширены границы применения реакции Меервейна на некоторые мезоионные соединения (3-арилсидноны, бензофуросан) и установлено, что арильный радикал вступает в положение 4 гетероцикла. При взаимодействии этил 4-(1*H*-пиррол-1-ил)бензоата с арендиазониевыми солями в условиях реакции Меервейна происходит азосочетание с последующим окислением пирольного цикла и образованием 4-[(5*Z*)-2-оксо-5(арилгидразоно)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]бензоата. Такие же продукты получили двухстадийным встречным синтезом.

Приведены примеры использования продуктов реакции Меервейна для конструирования пирилиевых и пиридиновых солей и других полициклических структур. 3-(4-Бромфенил)-1-метилхинолон использован в реакции кросс-сочетания по Сузуки с арилборными кислотами. Отдельные синтезированные соединения проявляют значительную противомикробную и противогрибковую активность. Для карбазоло-кумариновых конъюгатов на основе производных кумарина определены фотофизические свойства, которые указывают на перспективность их использования в органической оптоэлектронике.

*Ключевые слова:* реакция Меервейна, арилирование, арендиазониевые соли, гетероциклы, пиридин-2-он, пиран-2-он, 3-арилсиднон, гидроксикумарины, хинолин-2-он, сольватохромизм.