

Міністерство освіти і науки України
Львівський національний університет імені Івана Франка
Національний університет "Львівська політехніка"

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПІТКОВИЧ
Христина Євгенівна

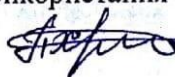
УДК 547.831+547.814.5+547.812.5

ДИСЕРТАЦІЯ
АРИЛЮВАННЯ П'ЯТИ- І ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ АРЕН-
ДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЙ

02.00.03 - органічна хімія

на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Х.С. Піткович

Науковий керівник
доктор хімічних наук,
професор **Обушак М.Д.**

Ідентичність усіх примірників дисертації
ЗАСВІДЧУЮ:

Вчений секретар спеціалізованої вченої
ради Д 35.052.01 **О.Г. Будішевська**

Львів – 2018



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). – Львівський національний університет імені Івана Франка. Національний університет «Львівська Політехніка», Львів, 2018.

Наукова праця присвячена розробці нових простих методів синтезу арил-похідних різноманітних гетероциклів, які володіють практично корисними властивостями. Хоча вже досягнуто значних успіхів у вивченні таких процесів, подальші дослідження в цій галузі є актуальними, оскільки реакція Меєрвейна вирізняється значними можливостями для органічного синтезу.

У ході роботи вперше досліджено взаємодію 5-бромопіридин-2-ону та N-метилпіридин-2-ону з арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу. Встановлено, що такі похідні піридонів арилюються селективно у третє положення. Ряд похідних піран-2-ону та піран-4-ону (ізодегідрацетова кислота, її етиловий та метиловий естери, піран-2-он-6-карбонова кислота, 6-(1-ізобутеніл)-4-метилпіран-2-он та діетиловий естер хелідонової кислоти) вперше успішно впроваджено в реакцію Меєрвейна. Отримано продукти арилювання в положення 3 піронового кільця з високими виходами (до 57%). Досліджена можливість арилювання пірано[2,3-с]піразолону арендіазонієвими солями і встановлено, що реакція відбувається у середовищі вода-диметилформамід з використанням $FeCl_2$ як каталізатора. Розроблено умови арилювання похідних кумарину та хінолону: N-метилхінолін-2-ону, умберліферону, 4-метил-7-гідроксикумарину і 3-гідроксикумарину. Вказані гетероцикли арилюються у третє положення, за винятком 3-гідроксикумарину, в якому електронна густина зміщена таким чином, що реакційноздатним стає атом карбону у положенні 4.

Мезойонні п'ятичленні гетероциклічні сполуки – сиднони виявились високоактивними сполуками в реакції Меєрвейна. Фенілсиднон та толілсиднон взаємодіють з арендіазонієвими солями у водно-ацетоновому середовищі, натомість ацетилсиднон – у середовищі диметилсульфоксиду (це пов'язано з малою розчинністю субстрату). Встановлено, що арильний радикал вступає у положення 4. Запропоновано спосіб отримання 4-арилбензофуроксану з виходами до 40% за допомогою реакції Меєрвейна. Бензофуроксан взаємодіє з ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу у водно-ацетоновому середовищі. Розроблено метод одержання невідомих раніше етил 4-[(5*Z*)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1*H*-пірол-1-іл]бензоатів. Встановлено, що такі продукти утворюються при арилюванні відповідного *N*-арилпіролу. Запропоновано імовірний механізм перебігу реакції.

Одержані продукти за допомогою реакції Меєрвейна виявились практично корисними для подальших перетворень, зокрема, показана можливість застосування етил 4,6-диметил-2-оксо-3-арил-2*H*-піран-5-карбоксилатів для синтезу похідних 3-арилпіридону, які легко омилуються до відповідних арилпіридонкарбонових кислот – зручних реагентів у синтезі нових поліциклічних 5-(3-{5-[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-1-метил-1*H*-пірол-2-іл}[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тіадіазол-6-іл)-4,6-диметил-3-арилпіридин-2(1*H*)-онів. Продемонстровано шляхи використання 3-арилхінолонів, зокрема для синтезу 2-хлорхінолінів, а 3-(4-бромфеніл)-хінолін-2-он виявився перспективним реагентом в реакції Сузукі. Виявлені можливості застосування 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарину у молекулярному дизайні 4-[4-(2-ариламіно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-3-гідроксикумаринів та інших сполук з невідомими раніше ансамблями гетероциклів, що містять кумариновий, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазиновий та фурановий фрагменти. Розширено межі застосування продуктів реакції Меєрвейна для синтезу нових пірилієвих та піридинієвих солей. 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. Виявлено неочікувану реакцію розщеплення піронового циклу з утворенням 2-бензилфенолів при дії луку на 4-арил-3-гідроксикумарини.

Описано спосіб синтезу перспективних для практичного використання карбазол-кумаринових та триарилімідазол-триазолодіазольних/оксадіазольних кон'югатів з подовженим π -спряженням. Вихідним матеріалом для конструювання 3-[4-(9*H*-карбазол-9-іл)феніл]-7-метокси-2*H*-хромен-2-ону та 3-[4-(9*H*-карбазол-9-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-ону послужили відповідні похідні арилкумарину, а етил 4-(2,4,5-трифеніл-1*H*-імідазол-1-іл)бензоат (продукт мультикомпонентної реакції Радзішевського) – для триарилімідазолвмісних речовин. Для низки нових сполук (3-(4-бромфеніл)-7-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону, 3-(4-хлорофеніл)-7-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону, 3-(3,4-дихлорофеніл)-7-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону, 3-[4-(9*H*-карбазол-9-іл)феніл]-7-метокси-2*H*-хромен-2-ону, 3-[4-(9*H*-карбазол-9-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-ону, 3-(4-бромфеніл)-7-метокси-2*H*-хромен-2-ону, 3-(3-метилфеніл)-6-[4-(2,4,5-трифеніл-1*H*-імідазол-1-іл)феніл][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу і 3-{5-[4-(2,4,5-трифеніл-1*H*-імідазол-1-іл)феніл]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}піридину проведено фотофізичні дослідження і квантово-хімічні розрахунки рівноважної геометрії молекул та енергетичного розподілу на DFT рівні, з використанням B3LYP/6-31G* базового набору у вакуумі. Обґрунтовано отримані результати. Знайдено речовини, що володіють амбіполярною напівпровідністю і можуть бути використані для конструювання органічних світловипромінюючих діодів.

Досліджено антимікробну і протигрибкову активність деяких синтезованих сполук, які було одержано в ході виконання дисертаційної роботи. 3-Гідрокси-4-(4-бромфеніл)-2*H*-хромен-2-он і 3-гідрокси-4-(4-нітрофеніл)-2*H*-хромен-2-он є перспективними як антимікотичні засоби. 2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)хінолін і

3-феніл-4-(4-бромофеніл)-1,2,3-оксадіазол-3-іум-5-олат виявились високоактивними відносно золотистого стафілокока.

Будову одержаних сполук підтверджували даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також рентгеноструктурним аналізом. Чистоту продуктів перевіряли тонкошаровою хроматографією.

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

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Lytvyn R.Z., Neshchadin A.O., Pitkovych Kh.Y., Horak Yu.I., Grazulevicius J.V., Lis T., Kinzhybalov V., Obushak M.D. A simple and convenient synthesis of 3-arylpyran-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-тетразаміщених 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. Еленич 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 вихідного 3-(4-ацетилфеніл)-1-метил-2-хінолону, інтерпретація спектральних даних*).

4. Нещадін А., Піткович Х., Максимович І., Мотовильський О., Ляшецький І., Лень Ю., Ярощук Т., Литвин Р. Ізодегідрацетова 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. Нещадін 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. Єленіч 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 поглинання красителя на основі 4-метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохинолін-3-ил)-феніл]-2-оксоетил} піридинія броміда // 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*).

7. Піткович Х., Литвин Р., Кінжибало В., Гражулевічус Ю. Синтез 2,4,6-тризаміщених 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., Нещадін А.О., Горак Ю.І., Литвин Р.З., Обушак М.Д. 1-Метил-1*H*-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. Нещадін, 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. Нещадін, 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. Нещадін, Х.Є. Піткович, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 11226; заявл. 16.11.2015; опубл. 25.05.2016. Бюл. № 10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Нещадін 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.
2. 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.
3. Скрипська О.В., Лецишак Х.В., Ягодинець П.І., Піткович Х.Є., 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.

4. Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Соловйов 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.

5. Піткович Х.Є., Сухар М.М., Литвин Р.З. Взаємодія етил 4-(1H-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.

6. Піткович Х.Є., 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.

7. Піткович Х.Є., 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.

8. Піткович Х.Є., 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.

9. Піткович Х. Є., Литвин Р. З., Обушак М. Д. Арилювання етил 4-(1H-1-піроліл)бензоату в умовах реакції Меєрвейна // XXIV Українська конференція з органічної хімії. Тези доп. Полтава, 19–23 вересня, 2016. – С. 245.

10. Єленич О.В., Скрипська О.В., Лявинець О.С., Бліндер О.В., Литвин Р.З., Качковський О.Д., Мельник Д.О., Піткович Х.Є., 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.

11. 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.

12. Піткович Х.Є., 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

Pitkovych Kh.Ye. Arylation five- and sixmembered heterocyclics by arenediazonium salts and transformation of the products of the reactions. – Qualifying scientific work printed as manuscript.

The thesis for obtaining a degree of Candidate of Sciences in Chemistry. Speciality 02.00.03 «Organic chemistry» (102 - Chemistry) - Ivan Franko National University of Lviv. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2018.

This scientific work is dedicated to development of new simple methods for the synthesis of heterocycles which have unique properties. The Meerwein reaction has significant potential for organic synthesis. Although considerable progress has been made in the study of such processes, further research in this area is relevant.

The interaction of pyridine-2-one, pyran-2-one, pyran-4-one, 3-arylsydnone, 3-, and 7-hydroxycoumarin and quinolin-2-one derivatives with arenediazonium salts under the conditions of cuprocatalysis has been investigated for the first time. It was found that arylation of the mentioned heterocycles takes place under these conditions. It has been shown that the Meerwein reaction can be applied to benzofuroxane which undergo arylation in the 4 position.

Conditions of reception of ethyl 4-[(5Z)-2-oxo-5-(arylhydrazono)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzoates are developed. It has been found that such products are formed by arylation of the corresponding N-arylpyrrole by Meerwein reaction.

Some of the obtained products are used for further transformations. In particular, they are used in the heterocyclization reactions for the synthesis of pyrylium and pyridinium salts, pyridine derivatives and other polycyclic compounds. Separate representatives have significant antimicrobial and antifungal properties. Among them, we found substances with significant photophysical properties. It was made quantum chemical calculations for carbazole-coumarin conjugates, 3-aryl-7-hydroxycoumarin derivatives, triazolothiadiazoles and oxadiazoles. Were made quantum chemical calculations of equilibrium geometry of molecules and energy distribution on the DFT level with using B3LYP / 6 31G * base set in vacuum.

The photophysical characterization of the obtained compounds was carried out and certain characteristics were measured.

The structures of obtained compounds have been confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectra, X-ray diffraction and chromatography–mass spectrometry. The purity of products checked out by thin layer chromatography.

Keywords: Meerwein reaction, arylation, arenediazonium salts, heterocyclics, pyridin-2-one, pyran-2-one, 3-arylsydnone, hydroxycoumarin, quinolin-2-one, luminescence, solvatochromism.

List of publications:

Publications in which are published the major scientific results of the thesis:

1. Lytvyn R.Z., Neshchadin A.O., Pitkovych Kh.Y., Horak Yu.I., Grazulevicius J.V., Lis T., Kinzhybalov V., Obushak M.D. A simple and convenient synthesis of 3-arylpyran-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.
2. Піткович Х., Чудик І., Литвин Р., Горак Ю., Матійчук В. Зручний спосіб синтезу 1,2,4,6-тетразаміщених похідних піридину з арилтіофеновими фрагментами // *Вісник Львівського університету. Сер. хім.* – 2016. – Випуск 57, Ч. 2. – С. 321–325.
3. Еленич 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.]
4. Нецадін А., Піткович Х., Максимович І., Мотовильський О., Ляшецький І., Лень Ю., Ярощук Т., Литвин Р. Ізодегідрасетова кислота та її естери в реакції Меєрвейна // *Вісник Львівського університету. Сер. хім.* – 2014. – Випуск 55, Ч. 2. – С. 339–344.

5. Нещадін 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.
6. Еленіч О.В., Лытвын Р.З., Скрипская О.В., Питкович Х.Е., Качковский А.Д., Обушак М.Д., Ягодинець П.И. Синтез, природа електронних переходов и спектры поглинання красителя на основі 4-метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)-феніл]-2-оксоетил} піридинія броміда // 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.]
7. Піткович Х., Литвин Р., Кінжибало В., Гражулевічус Ю. Синтез 2,4,6-тризаміщених похідних піридину з арилфурановими фрагментами // Вісник Львівського університету. Сер. хім. – 2017. – Випуск 58, Ч. 2. – С. 275–280.
8. Піткович Х.Є., Нещадін А.О., Горак Ю.І., Литвин Р.З., Обушак М.Д. 1-Метил-1*H*-хінолін-2-он у реакції Меєрвейна // Наук. Зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Серія: хімія. – 2016. – №. 23. – С. 19–21.
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. Нещадін, 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. Нещадін, 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. Нещадін, Х.Є. Піткович, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 11226; заявл. 16.11.2015; опубл. 25.05.2016. Бюл. № 10.

Publications which certify the approbation of the scientific results of the thesis:

1. Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Нещадін 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.

2. 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.

3. Скрипська О.В., Лецишак Х.В., Ягодинець П.І., Піткович Х.Є., Обушак М.Д. Використання 3-(4-ацетилфенілазо)-4-гідроксикумарину у синтезі похідних тiazолу // VII Українська конференція “Домбровські хімічні читання-2017” / Тези доп., 12–16 вересня, 2017. – Яремче. – С–38.

4. Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Соловійов В.О., Гражулевичус 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.

5. Піткович Х.Є., Сухар М.М., Литвин Р.З. Взаємодія етил 4-(1Н-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.

6. Піткович Х.Є., 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.

7. Піткович Х.Є., 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.

8. Піткович Х.Є., 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.

9. Піткович Х. Є., Литвин Р. З., Обушак М. Д. Арилювання етил 4-(1*H*-1-піроліл)бензоату в умовах реакції Меєрвейна // XXIV Українська конференція з органічної хімії. Тези доп. Полтава, 19–23 вересня, 2016. – С. 245.

10. Єленич О.В., Скрипська О.В., Лявинець О.С., Бліндер О.В., Литвин Р.З., Качковський О.Д., Мельник Д.О., Піткович Х.Є., 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.

11. 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.

12. Піткович Х.Є., 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	19
1. РЕБРЕНДИНГ РЕАКЦІЇ АРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ І ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК АРЕНДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ	24
1.1 Реакція Меєрвейна та її механізм	24
1.2 Фотокаталітичні варіанти арилювання ненасичених та гетероциклічних сполук солями арендіазонію	37
1.3 Арилювання арендіазонієвими солями без застосування метало- чи фотокаталізу	44
1.4 Арилювання гетероциклічних сполук арендіазонієвими солями	49
2. АРИЛЮВАННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ АРЕНДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ	60
2.1 Арилювання похідних піридону та пірону	60
2.2 Арилювання похідних хінолону та кумарину	82
2.3 Синтез і фотофізичні властивості нових сполук на основі реакції Меєрвейна	100
3. РЕАКЦІЇ ДЕЯКИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З СОЛЯМИ АРЕНДІАЗОНІЮ	110
3.1 Арилювання мезойонних сполук	110
3.2 Взаємодія N-арилпіролу з арендіазоній хлоридами	118
3.3 Застосування продуктів арилювання п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом	121
4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	132
ВИСНОВКИ	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	154
ДОДАТОК А	176
ДОДАТОК Б	186
ДОДАТОК В	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ar – арил

DMF, ДМФА – диметилформамід

DMSO, ДМСО – диметилсульфоксид

ЕПР – електронний парамагнітний резонанс

DABCO – діаза[2,2,2]біциклооктан

eqv, екв – еквівалент

[dbim]Cl – 1,3-диізобутилімідазолій хлорид

DMA – диметилацетамід

Tf – трифлат

Ac – ацетил

TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл-оксил

Me – метил

Et – етил

Ph – феніл

i-Pr – ізопропіл

Bu – бутил

TBACl (I) – тетрабутиламоній хлорид (йодид)

TFA – трифтооцтова кислота

B₂pin₂ – біс(пінаcolato)дибор

PC – фотокаталізатор

nm, нм – нанометр

Acg – акридин

Py – піридин

Nu – нуклеофіл

ОЕП – одноелектронний перенос

BTF – бензотрифлуорид

BPO – бензоїлпероксид

Phen – фенантролін

in situ – на місці (без виділення)

EWG – електроноакцепторна група

Woc – *трет*-бутилкарбоніл

Piv – півалат (сіль триметилоцтової кислоти)

м.ч. – мільйонні частки

Гц – Герц

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

KCCB – константа спін-спінової взаємодії

РСА – рентгеноструктурний аналіз

DFT – density functional theory (теорія функціоналу густини)

T пл. – температура плавлення

THF – тетрагідрофуран

Um – умберліферон

Cz – карбазол

Cm – кумарин

НОМО, ВЗМО – вища занята молекулярна орбіталь

LUMO, НВМО – нижча вакантна молекулярна орбіталь

ЛЕ – локально-екситований

OLED – organic light-emitting diode (органічний світло-випромінювальний діод)

ТШХ – тонкошарова хроматографія

TMS – тетраметилсилан

T кип – температура кипіння

мм рт. ст. – міліметри ртутного стовпа

I, % – інтенсивність сигналу в мас-спектрометрії, у відсотках

ВСТУП

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 високовартісною. 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 мезойонних гетероциклів. Виконане дисертаційне дослідження дало позитивні відповіді на ці питання, у чому й полягає його актуальність.

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 ^1H , ^{13}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, ізодегідратетова кислота та її естери, 2-пірон-6-карбонова кислота, 6-(1-ізобутеніл)-4-метилпіран-2-он, діетиловий естер хелідонової кислоти, пірано[2,3-*c*]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-[(5*Z*)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1*H*-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]тіадіазольним фрагментом. Одержано кумарин-карбазольні кон'югати з подовженим π -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 π -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 сьогодення» (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.

1. РЕБРЕНДИНГ РЕАКЦІЇ АРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ І ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК АРЕНДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ

Проблема введення арильного фрагменту за місцем розриву неактивованих С–Н зв'язків залишається актуальною, ведуться активні дослідження. Застосування з цією метою арендіазонієвих солей як арилюючих агентів в умовах реакції Меєрвейна є одним з найкращих варіантів. Літературний огляд присвячено використанню арендіазонієвих солей у реакціях арилювання та крос-сполучення.

1.1 Реакція Меєрвейна та її механізм

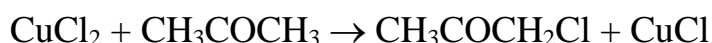
Реакція Меєрвейна вперше описана у 1939 році [1]. З того часу їй присвячено багато робіт, зокрема, варто відзначити значний внесок українських вчених (Домбровський А.В., Ганущак М.І. та Обушак М.Д.) у вивчення перебігу такої реакції [2]. Вона є універсальним інструментом для отримання широкого кола арилпохідних. У класичному, загальновідомому варіанті це купрокаталітичне приєднання арильного радикала та радикала хлору до ненасичених сполук [3–5]:



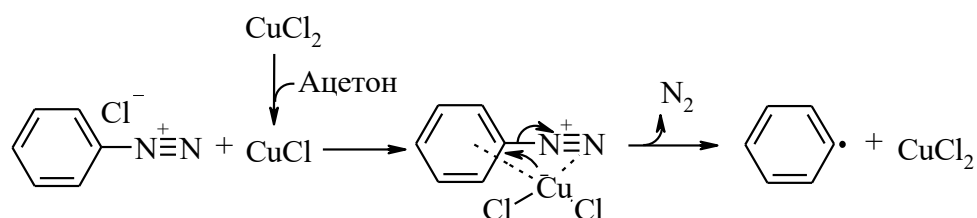
Проте реакція хлорарилювання є лише окремим випадком аніонарилювання ненасичених сполук діазонієвими солями за наявності нуклеофілів [6]. В останні роки зріс інтерес до таких реакцій, розроблено чимало нових варіантів, вони набувають все ширшого застосування. Результати численних досліджень каталітичної взаємодії арендіазонієвих солей з функціоналізованими олефінами та 1,3-дієнами узагальнені в оглядах [3, 7–12].

Незважаючи на значний за обсягом фактичний матеріал, механізм реакції Меєрвейна довгий час був не до кінця з'ясованим. Першовідкривач реакції - Ганс Меєрвейн запропонував йонний механізм [1], проте така ідея була невдалою, оскільки не пояснювала ролі каталізатора, а також деяких особливостей перебігу реакцій. Наприклад, відомо, що арилювання проходить краще, коли подвійний зв'язок активований електроноакцепторною групою, наприклад, карбонільною,

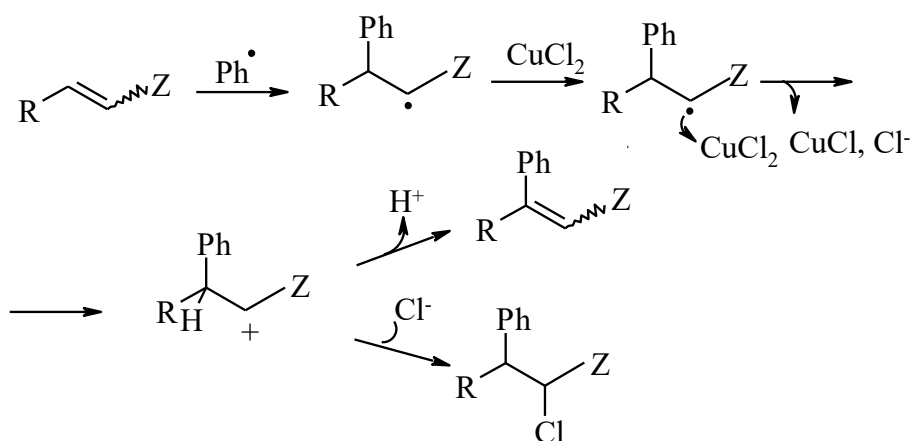
арильною чи ціаногрупами. При цьому арильний фрагмент з арендіазонієвої солі приєднується до β -атома карбону стосовно активуючої групи шляхом заміщення β -атома гідрогену або приєднання Ar і Cl до подвійного зв'язку. Але ж у разі йонного механізму арильний катіон атакував би α -атом карбону на якому зосереджена найбільша електронна густина. Це сприяло появі радикального механізму реакції. Відомо, що купрум(II) хлорид в ацетоні (найуживаніший розчинник для проведення реакції Месрвейна) відновлюється до купрум(I) хлориду [3, 8, 9, 13]:



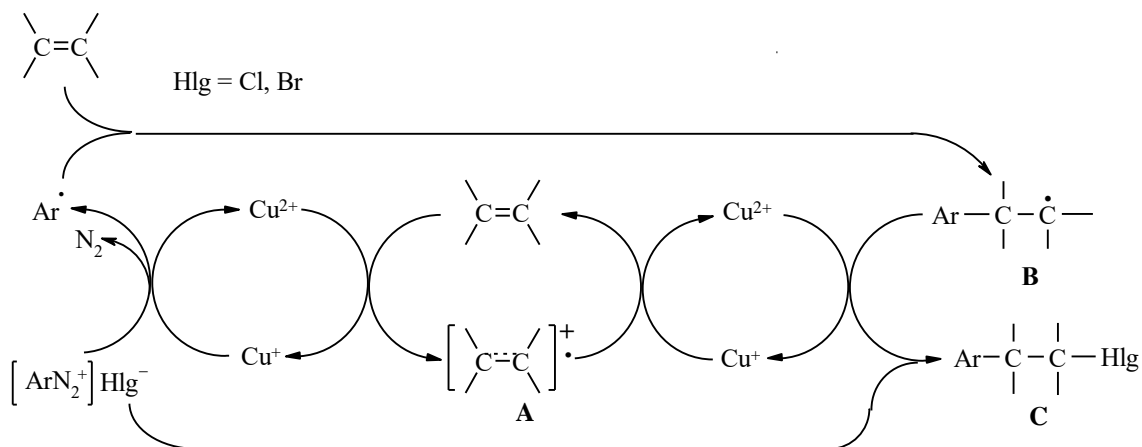
Останній може формувати координаційний комплекс у якому атом купруму не лише отримує дві пари електронів від атома нітрогену і хлорид-іона, але, приєднуючись до електроноакцепторної діазогрупи, є донором електронної пари для електронодефіцитного ароматичного кільця. Електрон переходить з атома Cu(I) на ароматичне кільце, розривається зв'язок C-N, таким чином формується арильний радикал:



Утворений радикал, у свою чергу, атакує ненасичену сполуку, продукуючи новий радикал, який відновлює Cu(II) до Cu(I) перетворюючись в карбокатион, з якого легко утворюються продукти реакції шляхом відщеплення протона або приєднання аніона хлору [14, 15]:



Але й чисто радикальний механізм повністю не пояснює експериментальних даних. Наприклад, відомо, що реакція успішно відбувається не тільки у водно-ацетоновому, а й в інших середовищах, не здатних відновлювати купрум(II) до купрум(I) (вода, ацетонітрил, ДМФА, ДМСО тощо), тобто ініціатором процесу у цих умовах, очевидно, є хлорид міді(II) [16, 13]. Домбровський А.В. припустив, що у реакції відбуваються і йонні і радикальні процеси [13]. У такому випадку на першій стадії реакції утворюються комплексні сполуки солей арендіазонію з CuCl_2 [17]. Авторам праці [18] вдалось ідентифікувати ці перехідні комплекси – тетрахлокоупрати(II) арендіазонію $(\text{ArN}\equiv\text{N})_2^+\text{CuCl}_4^{2-}$, які є добре розчинними у воді. Всі експериментальні дані, які не знаходили задовільного пояснення раніше, узгоджуються із запропонованим йон-радикальним механізмом [16, 18, 19]:



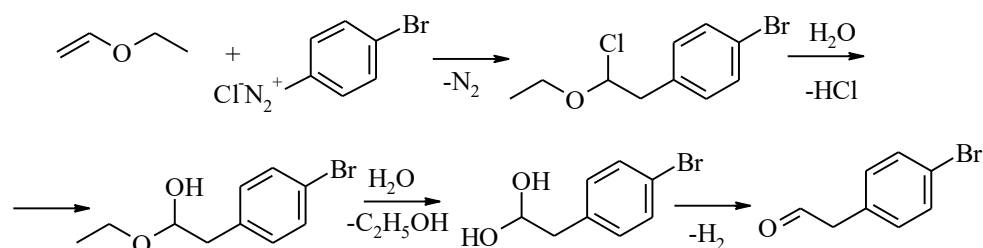
Перенос електрона здійснюється за допомогою каталітичної системи $\text{Cu}^+ \rightleftharpoons \text{Cu}^{2+}$ від олефіна до діазокатіона. Отриманий арильний радикал без виходу за межі активованого комплексу [тетрахлокоупрат(II) арендіазонію – олефін або

сіль арендіазонію – каталізатор – олефін] реагує з кратним зв'язком, утворюючи арилзаміщений алкільний радикал (В), зафіксований методом ЕПР [21]. Цей радикал передає електрон через йон Cu (II) катіон-радикала (А), отриманому в першому циклі, з утворенням продукту реакції (С).

В процесах одноелектронного переносу беруть участь обидві форми каталізатора. Cu(II) окиснює молекулу субстрату, а Cu(I) відновлює діазокатіон. Утворення катіон-радикалів (А) і радикалів (В) свідчить про наявність двох каталітичних циклів, оскільки один з них не може пояснити утворення радикала (В).

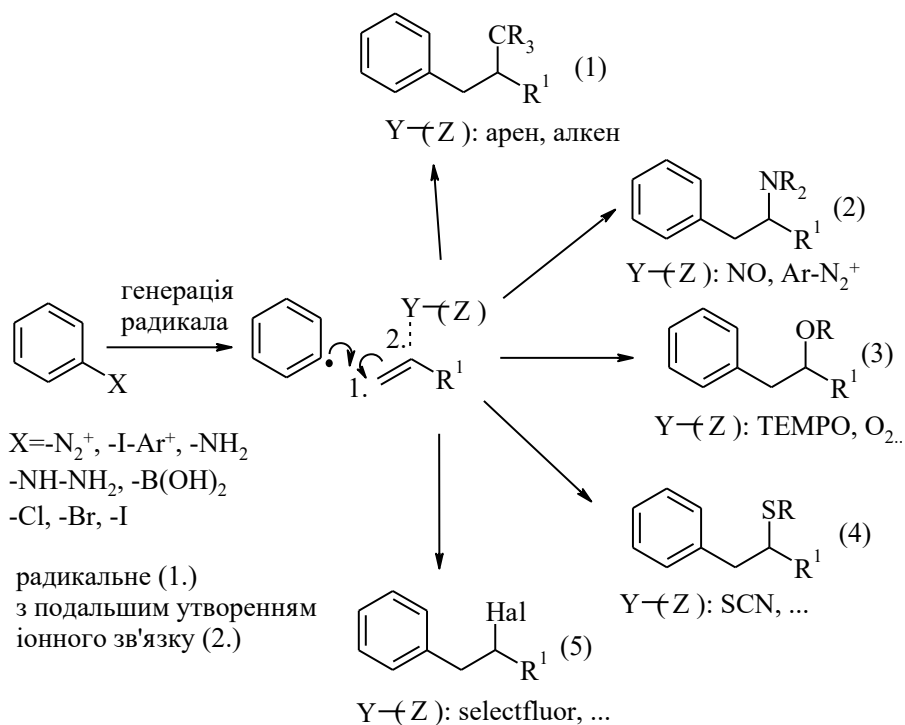
Радикали, отримані з ненасичених сполук з активованим подвійним зв'язком, окиснюються з переносом ліганда за внутрішньосферним механізмом [22, 23]. Автори [18] припускають, що адукт (С) утворюється внаслідок окиснення радикала (В) з переносом ліганда.

Були проведені спроби моделювання механізму реакції Меєрвейна. Зокрема, відомо що, вінілетиловий етер реагує з солями арилдіазонію з утворенням відповідних арилоцтових альдегідів [24]. Українські вчені досліджували механізм взаємодії вінілетилового етеру з *para*-бромфенілдіазоній хлоридом за допомогою квантово-хімічних розрахунків на основі теорії функціоналу густини з використанням B3LYP/6-31G(d, p) [25]:



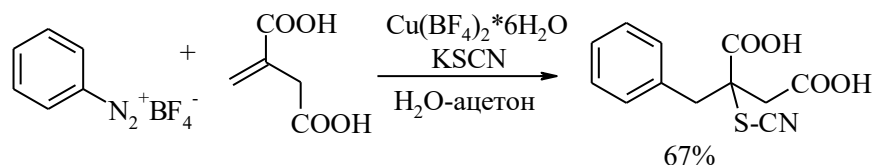
В останні десятиліття розроблено багато нових реакцій, які можна вважати варіантами реакції Меєрвейна. Залежно від умов проведення реакції автори огляду [26] згрупували ці реакції як карбоарилування (1), карбоамінування (2), оксиарилування (3), карботіолування (4) та галогенарилування (5). До таких умов відносять каталіз перехідними металами, окиснення, відновлення, каталіз без

використання перехідних металів та фотокаталізовані процеси, які будуть більш детально розглянуті пізніше [26]:

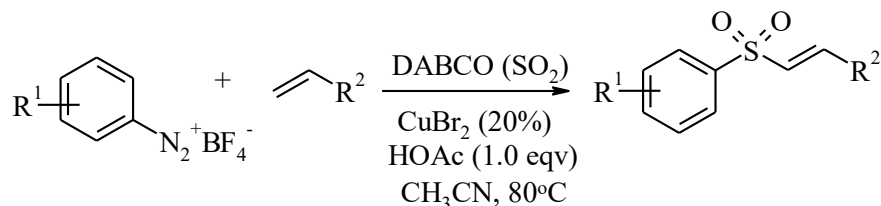


Загалом, каталізатори на основі перехідних металів, таких як Cu, Ti, Fe, Pd, Ni, Au, Rh, Ir широко застосовують в реакціях арилювання [27]. Роль каталізаторів в реакціях арилювання арендіазонієвими солями зводиться, головню, до генерування вільних радикалів або/і активації C-H зв'язку шляхом інерції (вклинення) атома металу з утворенням проміжних металоорганічних сполук. Арендіазонієві солі добре відомі тим, що дають вільні арильні радикали, як інтермедіати через механізм гомолітичного або відновного дедіазоніювання. Окисно-відновні купрокаталітичні процеси за участю діазонієвих солей, як показано вище, лежать в основі арилювання за Меєрвейном. Історично першими та найбільш вивченими, у різних варіантах реакції Меєрвейна, каталізаторами є солі міді(I) та (II). Класично для реакцій хлорота бромарилування застосовують CuCl₂ чи CuBr₂ (CuBr) [28, 29]. Натомість, для реакцій аніонарилювання (приєднання арильного радикала та зовнішнього нуклеофілу до C=C-зв'язку) добре зарекомендували себе водорозчинні солі міді зі слабовираженими нуклеофільними властивостями протийонів. Наприклад, при

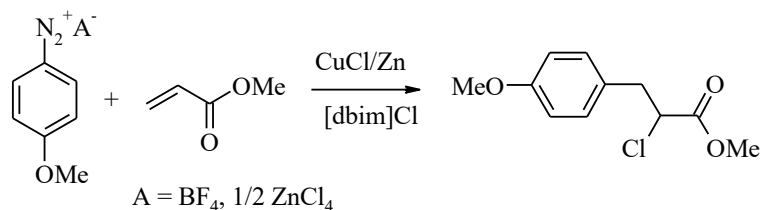
реакції роданоарилування ненасичених сполук ароматичними солями діазонію за наявності тіоціанату калію як каталізатора використовують $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ або $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [30]:



У випадках реакції арилування з утворенням арилалкенів нуклеофільність аніона в солях міді не відіграє принципової ролі. У такому випадку, основними вимогами стають розчинність в реакційному середовищі, здатність утворювати ефективні комплексні перехідні стани та зручність очистки продуктів від каталізатора. Так, останнім часом опубліковано низку праць по сульфоарилуванню ненасичених сполук. Реакція полягає у трикомпонентній взаємодії арендіазонієвих солей з ненасиченим субстратом за наявності діоксиду сірки [30, 32]. У сучасних варіантах такої реакції як джерело SO_2 використовують комплекс діазо[2,2,2]біциклооктану з SO_2 - $\text{DABCO} \cdot \text{SO}_2$ (раніше використовували розчин SO_2 в ацетоні або оцтовій кислоті), а як каталізатор – купрум(II) бромід [33].

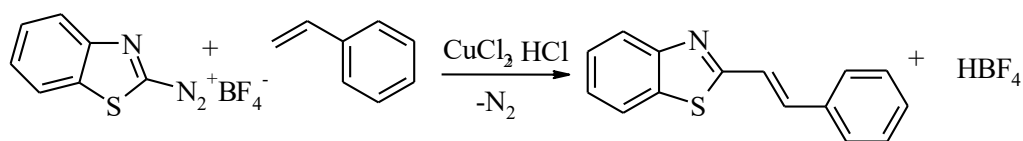


Описано цікавий варіант реакції Меєрвейна, котрий ґрунтується на взаємодії арендіазоній тетрафтороборатів або тетрахлороцинкатів з активованими алкенами (акрилати, акрилонітрил, стирен) у середовищі хлорвмісних йонних рідин ($[\text{dbim}]\text{Cl}$ – 1,3-дибутилімідазолій хлорид) як джерела аніонів хлору [34]. Варто відзначити, що найкращі виходи були отримані при використанні каталітичної системи CuCl/Zn . Роль цинку, на думку авторів, зводиться до відновлення Cu^{2+} до Cu^+ .

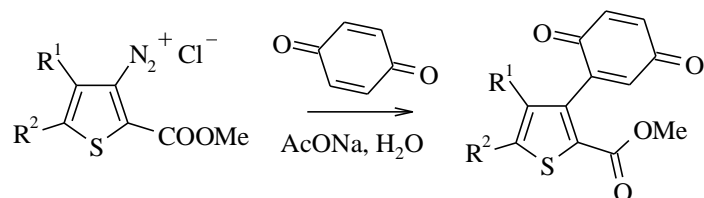


Арендіазонієві солі, які використовують у вищеписаних прикладах, утворені з відповідних похідних аніліну. У літературі є дані про застосування у реакції Меєрвейна складніших солей арендіазонію, наприклад на основі аміноантрахінону [35, 36].

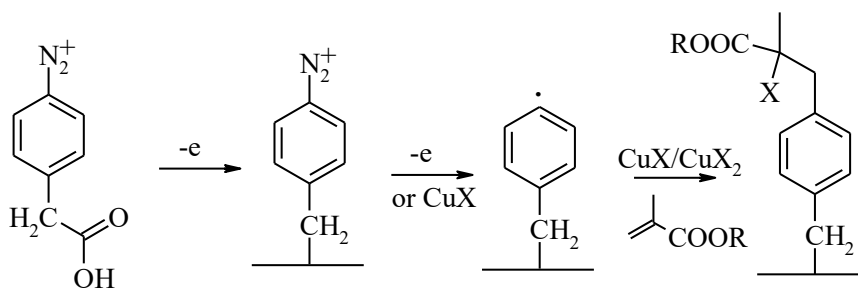
Слід відзначити, що в реакції Меєрвейна можна використовувати арендіазонієві солі, отримані і з гетероциклічних амінів. Стирен реагує із 1,3-бензотіазол-2-діазоній тетрафлуороборатом з утворенням 1-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фенілетену [37]:



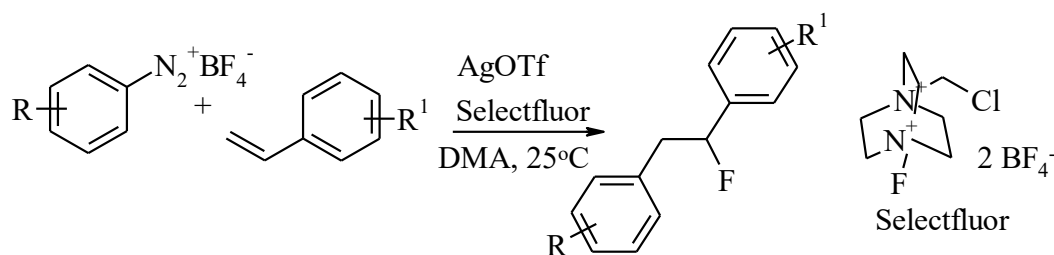
Бензохінон арилюється 3-тієнілдіазонієвими солями з виходами до 85% [38].



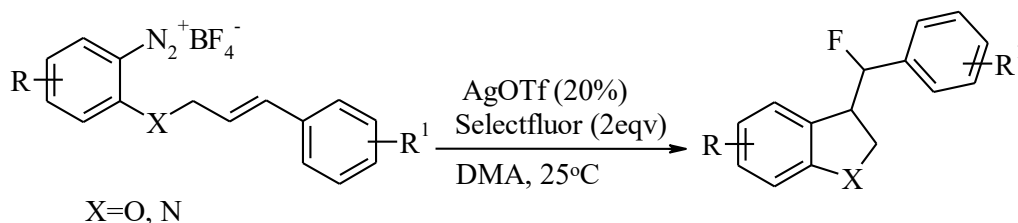
Варто відзначити, що реакцію арилювання за Меєрвейном використовували і для створення функціональних матеріалів, зокрема, для модифікації поверхонь золота [39]. У літературі описано твердофазний варіант реакції, який включає арилювання ненасичених сполук в розчині закріпленими на носії діазонієвими солями. Так, при електрохімічному окисненні діазонієвої солі, одержаної діазотуванням 4-амінофенілоцтової кислоти, на поверхні золотого електрода закріплюються залишки бензолдіазонію, які в подальшому були використані в реакції Меєрвейна з ефірами метакрилової кислоти.



В класичних умовах реакції Меєрвейна флуороарилування описано не було. Очевидно це пов'язано з низькою нуклеофільністю фторид-аніона у водному середовищі. Але нещодавно з'явилося повідомлення про успішну реалізацію такого перетворення [40]. Реакція проходить у м'яких умовах із використанням аргентум трифлату як каталізатора, а джерелом флуору виступає комерційнодоступний Selectfluor:

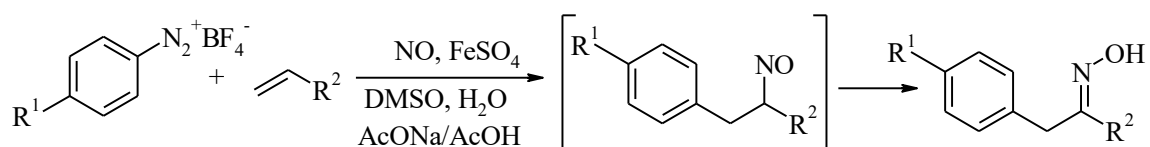


Слід відзначити, що в інертній атомосфері виходи продуктів вищі, ніж за наявності кисню. Крім того, щоб підвищити ефективність методу, автори використовували надлишок субстрату (5 екв). Вдалося реалізувати також інтрамолекулярну версію цієї реакції:

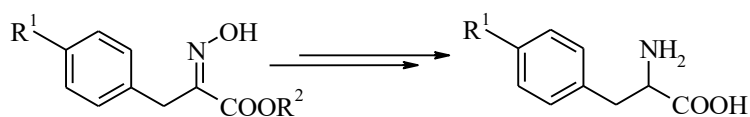


Було встановлено, що крім купрокаталізу в реакції Меєрвейна можуть бути застосовані також солі заліза(II) [41–45]. Як відомо, йони Cu^{2+} легко окиснюють арилалкільні радикали, які утворюються у цій реакції, до карбокатионів, а це унеможливорює взагалі або зменшує вихід продуктів радикальної полімеризації

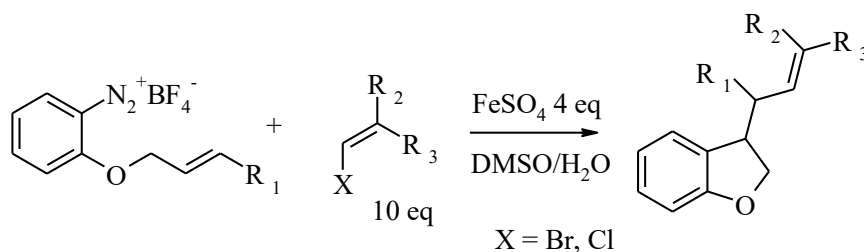
вихідних активованих алкенів. Натомість, для йонів Fe^{3+} така поведінка є нехарактерною, у зв'язку з чим при каталізі солями $\text{Fe}(\text{II})$ часто спостерігається утворення теломерів і димерів. Таку особливість ферокаталізу можна застосувати для цілеспрямованого синтезу. Наприклад, проміжні радикальні інтермедіати реакції Меєрвейна використані для фіксації NO за допомогою реакції карбонітрозування. Так, при арилюванні ненасичених сполук арендіазонієвими солями у середовищі водного диметилсульфоксиду за наявності FeSO_4 при пропусканні через реакційну суміш NO з досить високим виходом утворюються нітрузоалкани, які ізомеризуються у відповідні оксими [46, 47]:



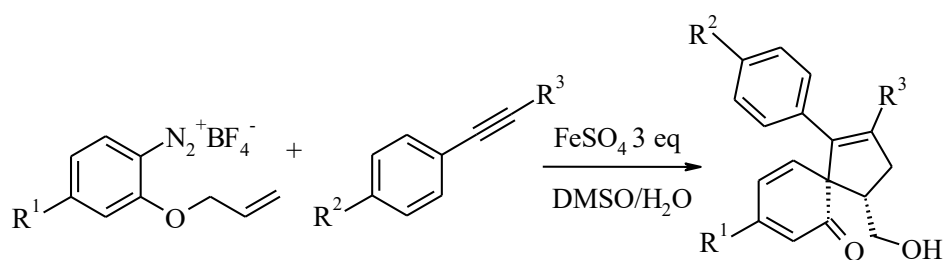
Такий процес знешкодження оксиду нітрогену(II) може бути використаний на підприємствах, де NO утворюється як побічний продукт, адже отримані оксими можуть бути інтермедіатами для конструювання фармацевтично важливих амінокислот або їх похідних [48]:



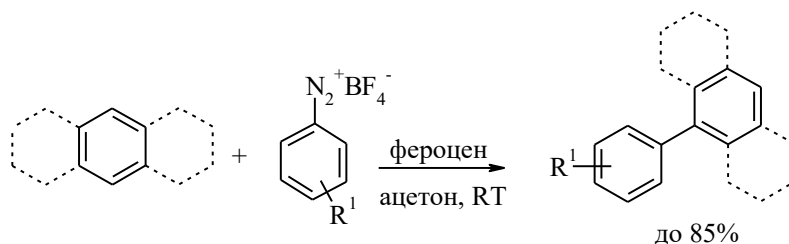
Окрім реакцій зі стабільними радикалами (NO , TEMPO), генеровані арилалкільні радикали можна успішно застосовувати у каскадних реакціях з ненасиченими сполуками, які містять легковідхідну групу X [49]:



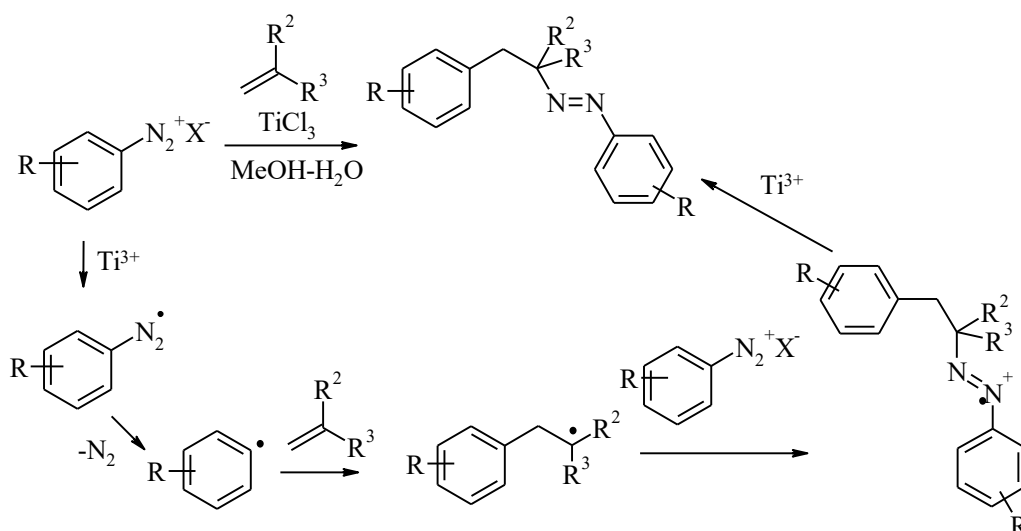
При заміні алкенів на алкіни у вищенаведених умовах утворюються орто-спіроциклогексادیєнони [50]:



Описане фероцен-каталізоване С–Н-арилування деяких аренів (бензену, нафталену, антрацену та ін.) [51]. Доведено, що фероцен сприяє утворенню арильного радикала з фенілдіазоній тетрафлуороборату:

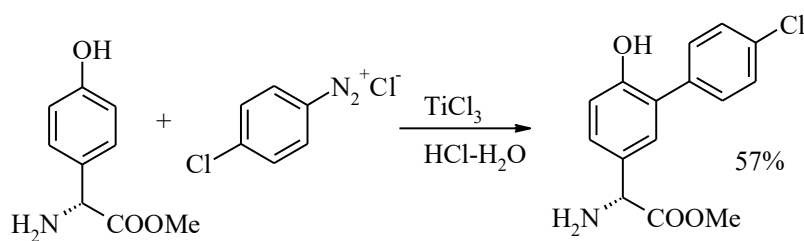


Ще одними часто вживаними реагентами для генерування арильних радикалів з арендіазонієвих солей є солі Ti(III). У класичному варіанті реакція між арендіазонієвими солями та активованими ненасиченими сполуками за наявності TiCl₃ відбувається, як гідроарилування – до ненасиченого зв'язку приєднуються арильний радикал та атом гідрогену. Очевидно, такий хід реакції пов'язаний з тим, що солі Ti(III) є сильними відновниками і здатні відновлювати утворені арилалкільні радикали до карбаніонів, котрі в подальшому приєднують H⁺. Строго кажучи солі Fe(II) та Ti(III) не є каталізаторами реакції Меєрвейна, а слугують відновниками арендіазонієвих солей до відповідних радикалів. Слід зазначити, що, зазвичай, препаративно їх використовують у кількості 3–4 еквіваленти. Використання неактивованих алкенів в таких реакційних умовах у середовищі метиловий спирт–вода, приводить до утворення продуктів приєднання арильного та діазенільного радикалів до субстрату [52]. Автори вважають, що ключовою стадією перетворення є реакція генерованих арилалкільних радикалів з арендіазонієвою сіллю і утворення катіон-радикалів, які відновлюються йонами Ti³⁺ до кінцевих азосполук:



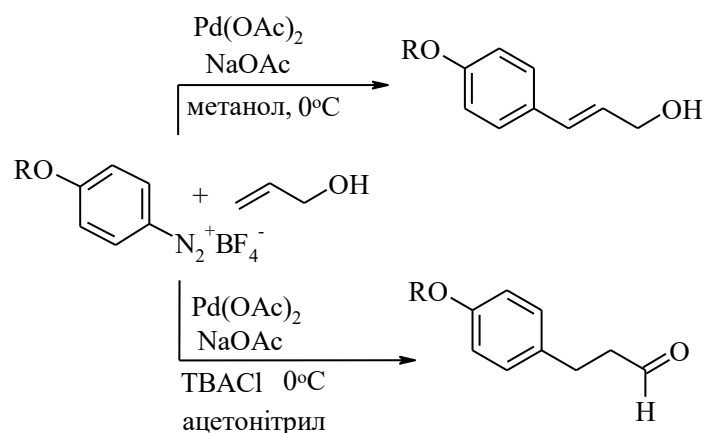
Використання як відновника у цій схемі солей Fe(II) дало мізерні виходи продуктів арилювання-азосполучення. Тому, на нашу думку, вірогіднішим є варіант відновлення жирноароматичного радикала до аніону, який далі реагує з сильним електрофілом – арендіазонієвою сіллю, за механізмом азосполучення.

З іншого боку, цікаво, що арилювання фенолів та О-алкілфенолів арендіазонієвими солями у сильноокислому середовищі за наявності 2 еквівалентів TiCl_3 відбувається селективно в *орто*-положення [53–55]:

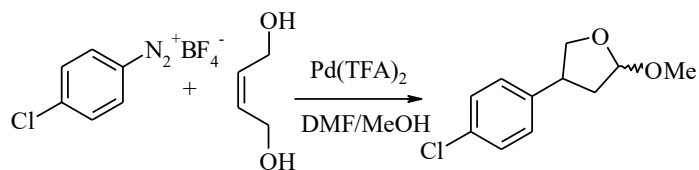


Раніше ми розглядали приклади реакцій арилювання де солі металів ініціювали відновлення арендіазоній хлоридів до арильних радикалів. З іншого боку, розроблено низку варіантів реакцій, в яких металовмісні каталізатори вклинюються по зв'язку C–N арендіазонієвої солі з виділенням молекули азоту утворюючи при цьому металоорганічні перехідні інтермедіати, котрі далі реагують з ненасиченими сполуками. Зазвичай, в такого типу реакціях використовують як каталізатор солі або комплексні сполуки паладію (реакція Гека-Матсуди).

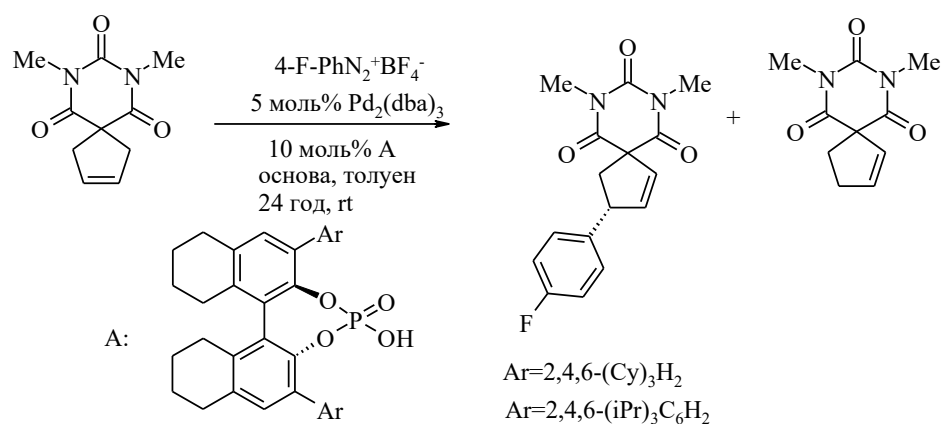
Зазвичай продукти реакції Гека-Матсуди є структурно схожими на продукти реакції Меєрвейна, проте механізм взаємодії є іншим і це впливає й на результат реакції. Наприклад, паладій-каталітичне арилювання алілового спирту арилтетрафлуроборатом за наявності ацетату натрію в метанолі веде до утворення продуктів СН-арилування. З іншого боку, при введенні у реакційну суміш тетрабутиламоній хлориду (ТВАСІ) відбувається перегрупування і утворюються 3-арилпропіонові альдегіди [56]:



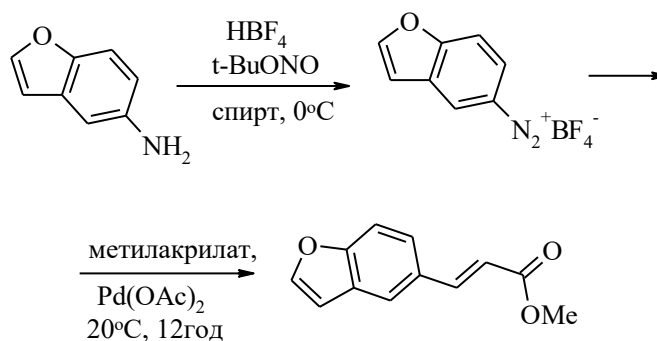
Іншим цікавим варіантом такої реакції є взаємодія тетрафлуроборатів арендіазонію з 1,4-бутен-2-діолом, каталізована паладій трифлуороацетатом, у результаті чого утворюються 2-метокси-4-арилтетрагідрофурани [57]. Реакція проходить каскадно – на першій стадії відбувається арилювання за подвійним зв'язком, потім – дегідроциклізація діолу і завершує процес приєднання метанолу до комплексного паладієвого інтермедіату.



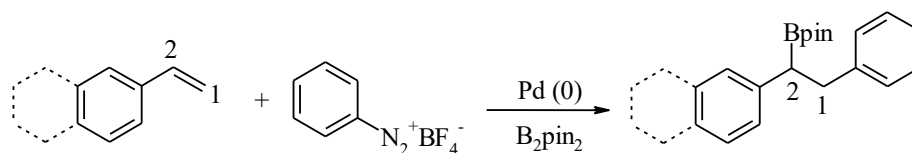
При арилюванні похідних циклопентену у ході реакції відбувається міграція подвійного зв'язку у молекулі субстрату [58]. Фосфорна кислота (А) відіграє подвійну роль – каталізатора міжфазового переносу в толуені та хірального аніона. Найкращі виходи отримано при використанні як основи K₂CO₃:



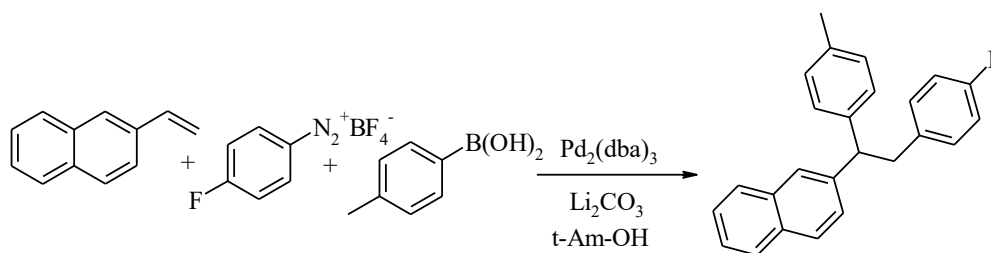
Нещодавно запропоновано метод арилювання метилакрилату арендіазонієвими солями на основі 5-амінобензофурану або 9-метокси-2,5-дигідробензооксепін-7-аміну [59]:



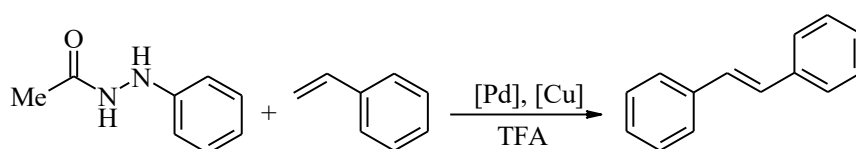
Розроблено формальне бороарилування ненасичених сполук, яке полягає у взаємодії вініларенів з арендіазоній тетрафлуороборатами та біс(пінаcolato)дибором [60]. Отримані 1,2-діарил-1-боропінаcolatoетилени є зручними реагентами для подальшої функціоналізації, наприклад для реакції Сузукі.



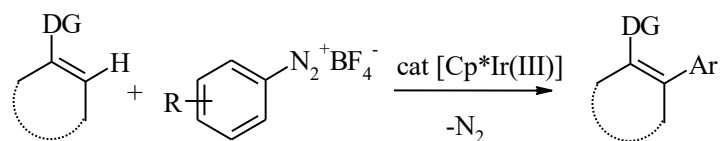
Іншим варіантом, який дозволяє відразу вводити арильний фрагмент у такі структури, є трикомпонентна паладій-каталітична реакція стиренів з арилборними кислотами та арендіазоній тетрафлуороборатами [61]:



Прекурсорами арендіазонієвих солей можуть служити і похідні арилгідазину. Так, солі паладію у тандемі з солями купруму можуть виступати ініціатором процесу утворення радикалів з N-ациларилгідазинів. Такий підхід використано для арилювання ненасичених сполук, зокрема стирену, у середовищі трифлуороцтової кислоти (TFA) [62]:



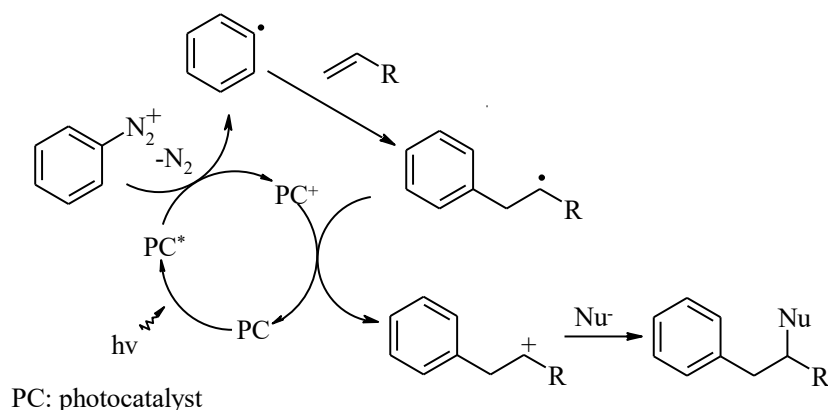
Альтернативний варіант таких реакцій полягає у розробці нових каталізаторів, які можуть вклинюватись по зв'язку C–H, утворюючи металоорганічні сполуки, які, в свою чергу, легко реагують з арендіазонієвими солями. Зокрема, розроблено новий іридієвий каталізатор, за допомогою якого у м'яких умовах та без зовнішньої дії окисника проводять арилювання аренів і алкенів з орієнтаційними групами. Такий процес відбувається виключно, як цис-арилування. Лімітуючою стадією проходження реакції є утворення проміжного Ir(V)-арильного інтермедіату [63]:



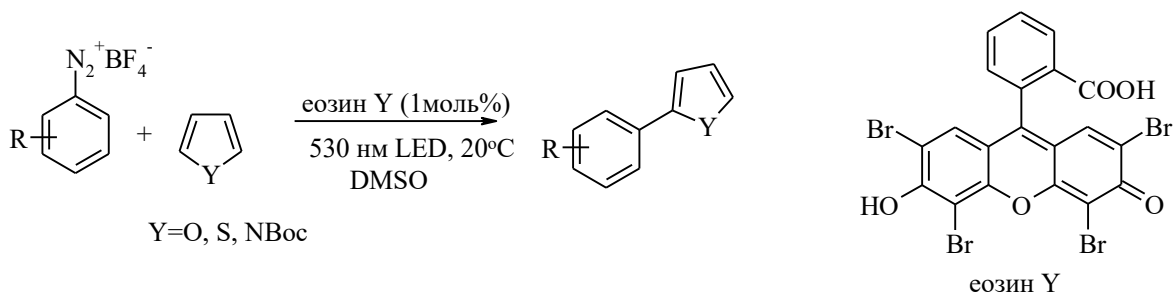
1.2 Фотокаталітичні варіанти арилювання ненасичених та гетероциклічних сполук солями арендіазонію

Альтернативним шляхом до хімічного активування арендіазонієвих солей редокс-системами є використання енергії фотонів світла як рушійної сили процесу. Останнім часом розроблено низку реакцій арилювання ненасичених та гетероциклічних сполук арендіазонієвими солями в умовах фотокаталізу. Для

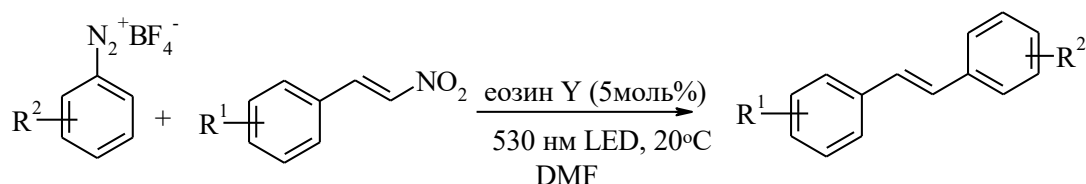
реалізації таких реакцій використовують різноманітні фотокаталітичні системи. Що стосується механізму, то фотокаталізатор спочатку переходить у збуджений стан, поглинаючи світловий квант, далі відновлює арилізонієву сіль до арильного радикала, який, як і у попередніх випадках, атакує ненасичений субстрат утворюючи арилкільний радикал. Завершує каталітичний цикл одноелектронний перенос з арилкільного радикала на окиснену форму фотокаталізатора, регенеруючи таким чином фотокаталізатор [23]:



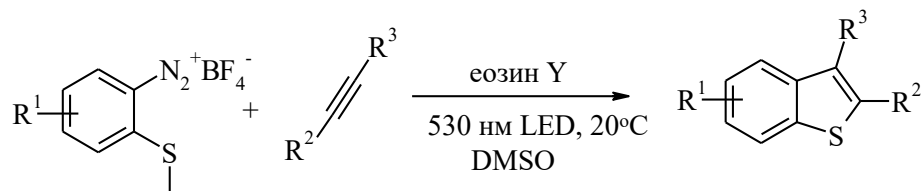
Як фоторедокс-каталізатор часто використовують органічний барвник - еозин Y. Реакцію проводять при опроміненні LED-лампюю з максимумом емісії 530 нм (зелене світло). В результаті відбувається пряме C-H-арилування гетероароматичних сполук (похідні фурану, тіофену, піролу) з виходами приблизно 50% [64–68].



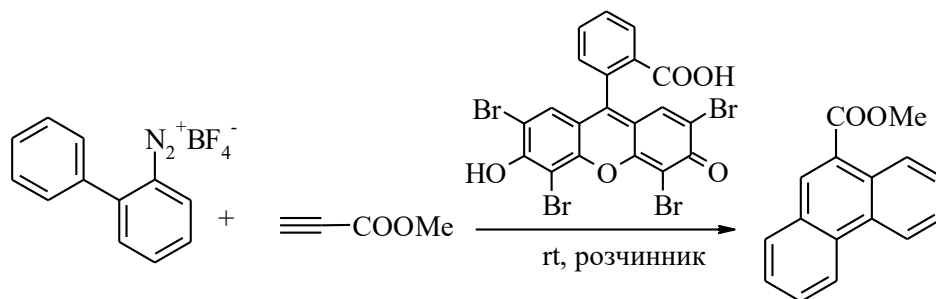
В аналогічних умовах фотокаталізу відбувається арилування нітроалкенів з утворенням похідних стильбену. При взаємодії активованого арильного радикала з субстратом відбувається елімінування групи NO₂ [69]:



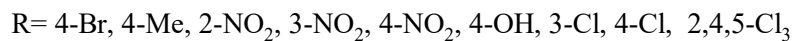
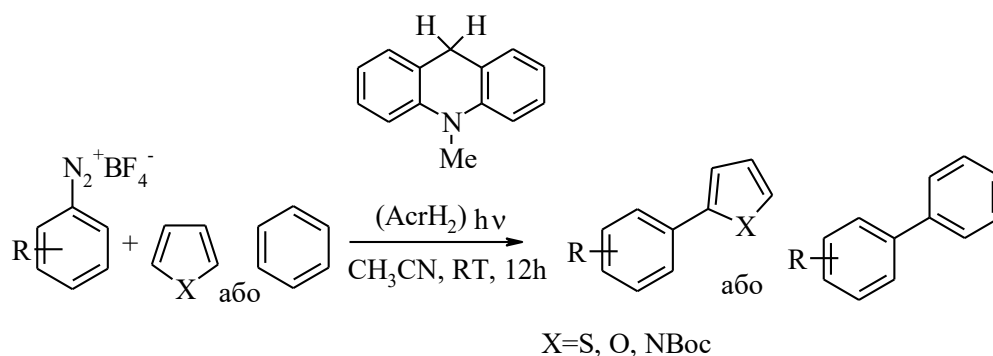
Фотокаталітична взаємодія *o*-метилтіоарендіазонієвих солей з алкінами дозволяє отримувати похідні бензотіофену [70, 71]. Спочатку відбувається арилювання з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією. Реакція для алкінів проходить у тих самих умовах, що й у попередніх прикладах.



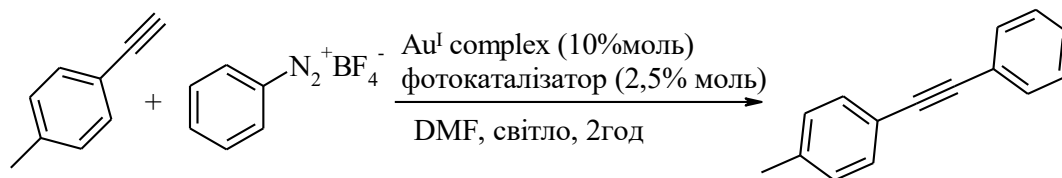
Китайські вчені у праці [72] описали реакцію [4+2]-бензанелювання, ініційовану видимим світлом. Реакція проходить між *орто*-біарилдіазонієвими солями і алкінами з утворенням 9- або 9,10-дизаміщених фенантринів:



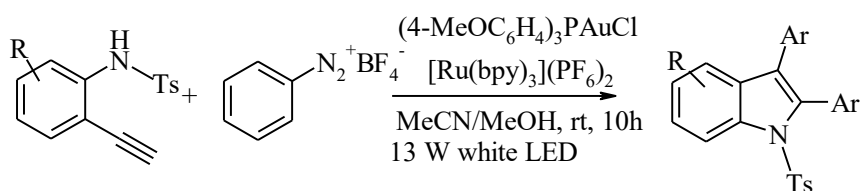
Окрім еозину Y як органічний фоторедокс каталізатор використовують 9,10-дигідро-10-метилакридин (AcrH₂) [73], проте у цьому випадку реакція проходить при опроміненні у синій області видимого спектру [74]. Варто зазначити, що таким методом вдалося реалізувати не тільки арилювання п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом, а й похідних бензену. Виходи реакції підвищуються до 63%, якщо розчинником слугує ацетонітрил замість диметилсульфоксиду. За відсутності фотокаталізатора виходи реакції знижуються до 10%, а без опромінювання – до 20%.



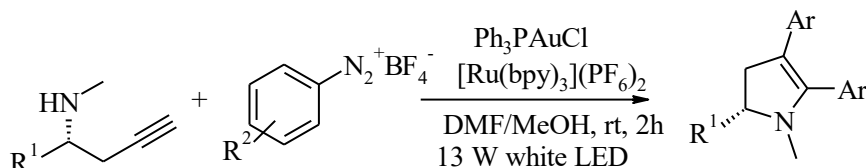
Крім органічних барвників, як фотокатализатори у таких реакціях використовують також фотоактивні комплекси перехідних і платинових металів. У порівнянні з фотокатализаторами на основі перехідних металів органічні барвники є економічно і екологічно вигіднішими, вони не токсичні [75, 76]. Для арилювання алкінів та ароматичних сполук використовували подвійну золото/фоторедокс каталітичну систему [77]. Реакція є ефективною для широкого діапазону арендіазонієвих солей, проходить у довільних умовах: джерелом видимого світла може бути проста настільна лампа або сонячне випромінювання. У процесі каталізу участь бере редокс пара Au^I/Au^{III}. Каталітично активний Au^{III} отримують *in situ* з комплексу Au^I ((*p*-MeO)C₆H₄)₃PAuCl), використовуючи сильний внутрішній окисник (Selectfluor, *t*-BuOOH). У ролі фотокатализатора у цьому варіанті використовували флуоресцеїн, еозин Y або [Ru(bpy)₃](PF₆)₂. Недоліком такого методу є висока вартість каталізатора [78]:



Цікаво, що при взаємодії *o*-етиніланілінів з арендіазонієвими солями у таких умовах отримують 2,3-діариліндоли [79]. У процесі реакції відбувається *біс*-арилування із замиканням індольного кільця:

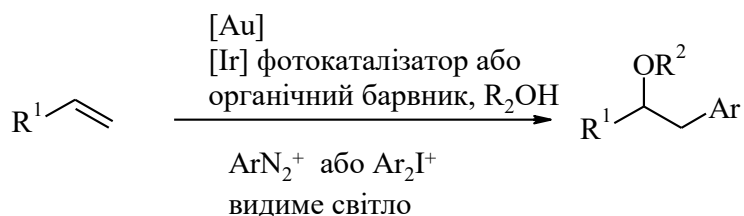


Аналогічним чином отримують діарилдигідропіроли виходячи з 1-*R*-1-амінометилбут-1-инів та тетрафлуроборатів арендіазонію. Слід зазначити, що застосування хіральних прекурсорів у цій реакції дозволяє отримувати дигідропіроли з високим енантімерним надлишком.

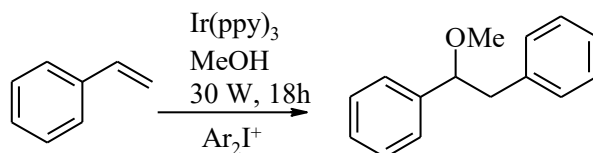


Фотокаталітичні варіанти реакцій арендіазонієвих солей застосовують не лише до реакцій арилювання, а й до інших, наприклад, реакції Зандмейєра [80].

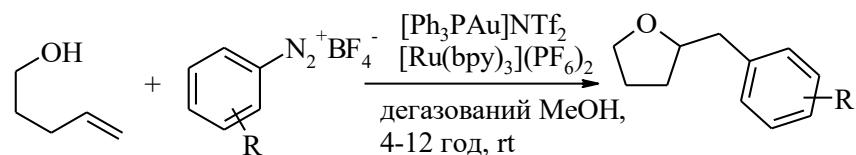
Подібну подвійну систему каталізаторів використовують для алкоксиарилування алкенів. Відмінність полягає у проведенні реакції в спиртах. Така модифікація реакції Меєрвейна включає приєднання високореакційноздатних арильних радикалів (утворених *in situ* з відповідного синтетичного попередника – арендіазонієвої солі або діарилйодонієвої солі) та алкоксильних груп [81]:



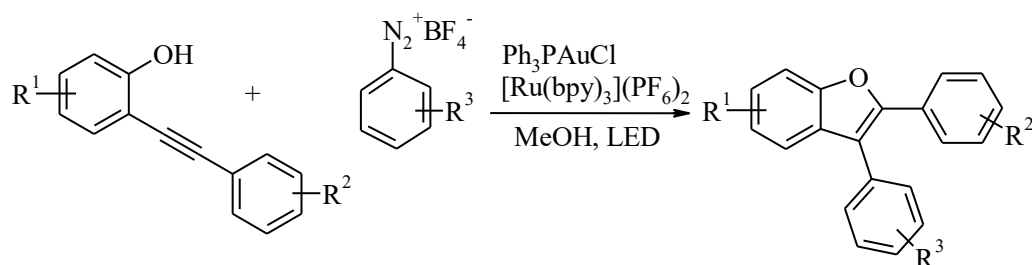
Ще один варіант алкоксиарилування ненасичених субстратів арендіазонієвими солями описаний у роботі [82]. На відміну від попереднього прикладу автори використовують як фоторедокс каталізатор комплекс іридію:



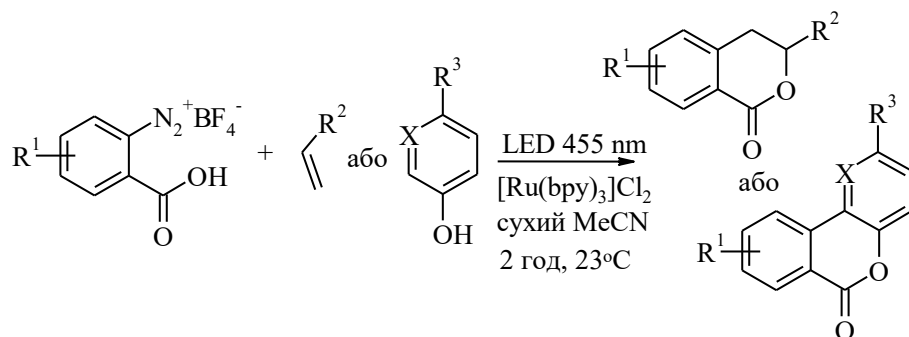
Розроблено також інтрамолекулярний варіант таких реакцій. Так, арилювання 4-пентен-1-олів арендіазонієвими солями, каталізоване комплексами золота у поєднанні з фотокаталізаторами, приводить до утворення 2-бензилтетрагідрофуранів [83]. Як фотокаталізатор, який генерує арильні радикали, використовують комплекс рутенію - $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ [84]. Варто зазначити, що інтрамолекулярний варіант реакції реалізується навіть при використанні метанолу як розчинника:



Такий синтетичний підхід використали також для конструювання похідних бензофурану взаємодією 2-гідрокситоланів з арендіазоній тетрафлуроборатами [85]:



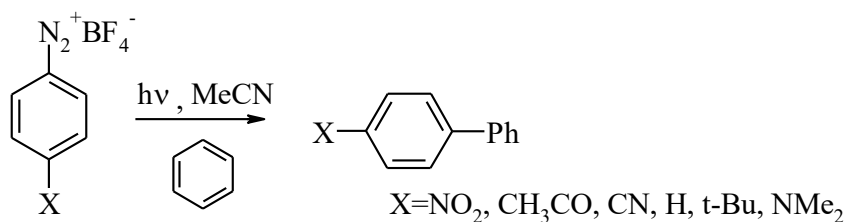
Розроблено фотокаталітичний підхід до синтезу ізохроманонів та ізхроменонів, який ґрунтується на взаємодії арендіазонієвих солей на основі антранілової кислоти та відповідних ненасичених сполук [86]. Каталізаторами слугують рутенієві комплекси або органічний барвник – еозин Y. Реакція проходить у м'яких умовах та з високою селективністю:



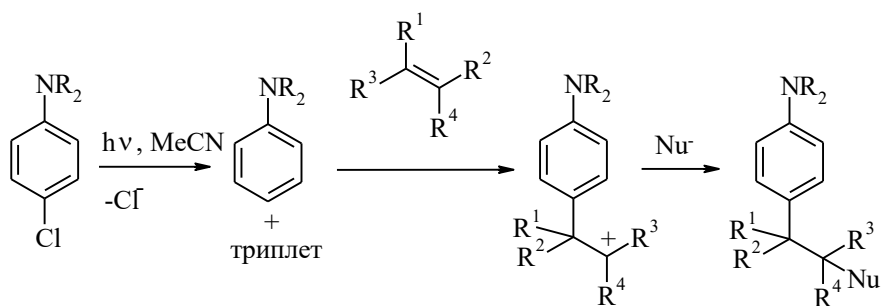
Автори праці [87] провели аналогічну реакцію з 3-гідроксипіридином, використовуючи $TiCl_3$ як каталізатор. Окрім циклізацій під час реакції Меєрвейна може відбуватись і розширення циклу. Так, при фотокаталітичному арилюванні алкенілциклобутанолів арендіазонієвими солями утворюються функціоналізовані циклічні п'ятичленні кетони [88]:



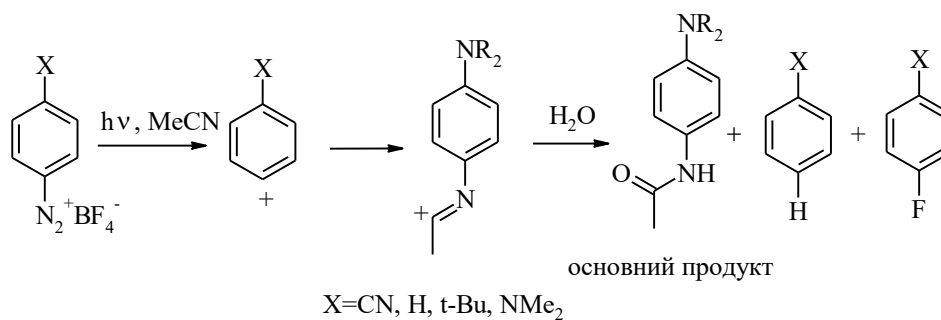
У попередніх прикладах ми розглядали фотокаталітичні реакції арендіазонієвих солей, котрі каталізуються світлом у видимій ділянці спектру за допомогою сенсibilізаторів (фотокаталізаторів). Проте генерувати арильні радикали з арендіазонієвих солей можна і за допомогою фотолізу, використовуючи жорстке ультрафіолетове випромінювання. Зокрема, у роботі [89] досліджено взаємодію 4-заміщених арендіазонієвих солей з бенzenом в умовах фотолізу, використовуючи ацетонітрил як розчинник. Реакція проходить за типом реакції Гомберга-Бахмана-Гея і є варіантом крос-сполучення:



Механізм реакції в умовах фотолізу кардинально відрізняється від описаного для класичної реакції Меєрвейна. Так, у праці [90] описано фотоіндуковане, йонне арилювання олефінів за модифікованою реакцією Меєрвейна. При опроміненні 4-хлоранілініну або *N,N*-диметиланіліну в полярних розчинниках отримують відповідні триплетні феніл-катіони, які при взаємодії з алкенами утворюють продукти арилювання з високими виходами:



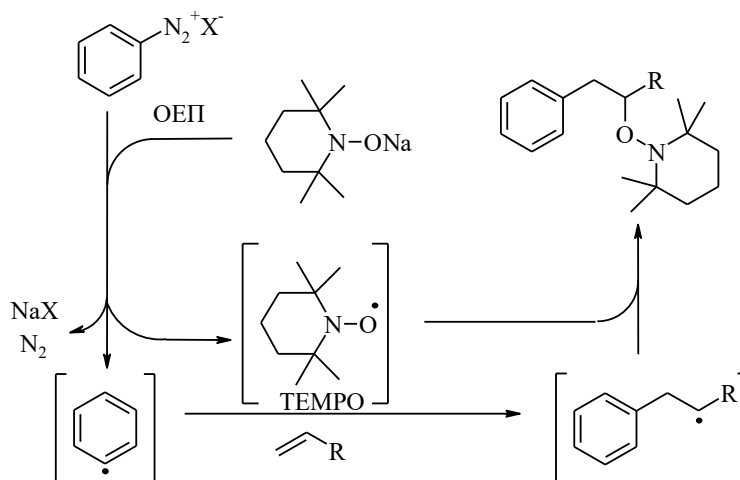
Побічними продуктами таких реакцій є ацетаніліди, ацени та флуороарени, оскільки реакція проходить через стадію утворення карбокатиона [91]:



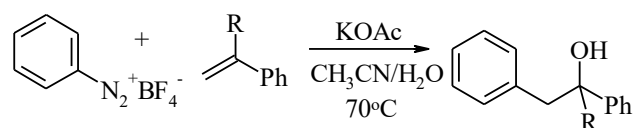
1.3 Арилювання арендіазонієвими солями без застосування метало- чи фотокаталізу

За останнє десятиліття опубліковано низку статей, де описано варіанти реакції Меєрвейна без застосування комплексів перехідних металів або фотокаталізу. У таких випадках арильні радикали генеруються за участю субстратів, редокс пари $2\text{I}^- \leftrightarrow \text{I}_2$ чи термічного розкладу діазосолей у нейтральному або лужному середовищах.

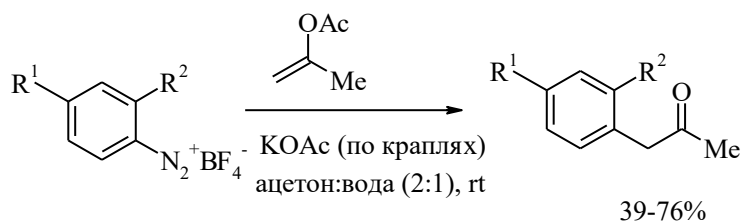
Гайнріх та його співробітники досліджували оксиарилування алкенів арендіазонієвими солями, використовуючи суміш солі Fe(II) та TEMPO [92–95]. У ході досліджень виявилось, що при використанні натрієвої солі TEMPO каталізатор не потрібен. Так, TEMPO_{Na} взаємодіє з арендіазонієвою сіллю з одноелектронним переносом (ОЕП), генеруючи арильний радикал разом зі стійким радикалом TEMPO. При введенні у реакційну суміш алкену – відбувається приєднання арильного радикала до алкену, далі отриманий таким чином аралкільний радикал рекомбінується з TEMPO [96]:



Інший спосіб одержання продуктів оксиарилування за типом реакції Меєрвейна полягає у генеруванні арильних радикалів за допомогою термічного розкладу арилдїазоацетатів [96]:

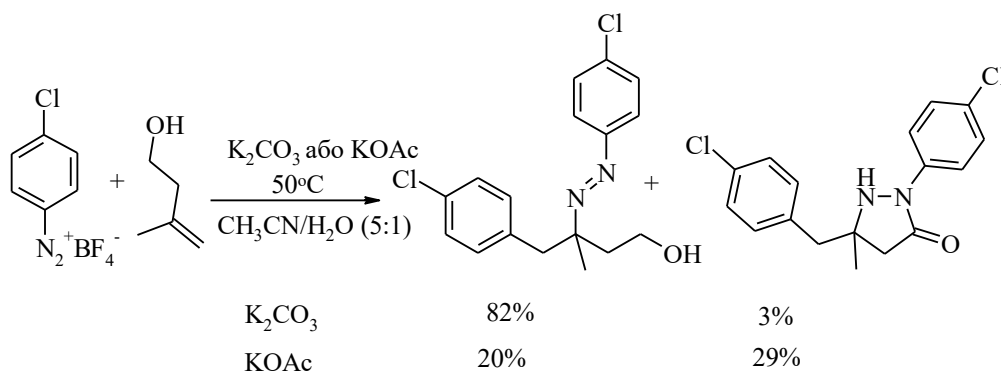


Інколи такі варіанти реакцій є зручними у препаративному плані. Так, автори роботи [97] досліджували метод одержання α -арилметилкетонів за допомогою реакції Меєрвейна. Спочатку вони використовували каталізатори на основі Cu, Fe і Pd, проте виходи реакцій їх не задовільняли. Виявилось, що проведення реакції в умовах термічного розкладу дозволило підвищити виходи приблизно на 20%. Як розчинник використовували суміш ацетон(ацетонітрил) – вода (2:1):

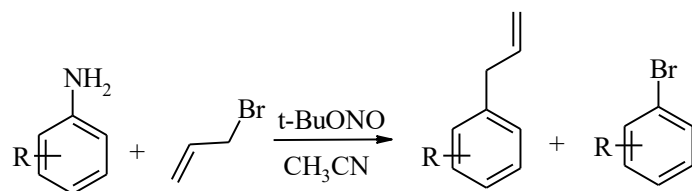


Варто зазначити, що при використанні неактивованих алкенів реакція оксиарилування не є основною. Так в реакції 4-хлорофенїлдїазонїй тетрафлуороборату і 3-метил-3-бутен-1-олу за наявності основи (K_2CO_3) у водному ацетонітрилі отримано продукт арилювання/азоприєднання і у невеликій кількості продукт циклоконденсації [98]. Таким чином, у цих умовах відбувається

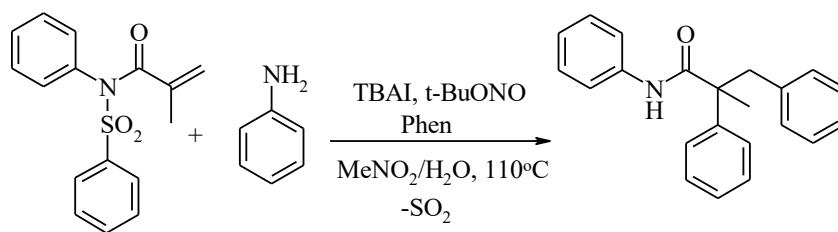
карбоамінування. Якщо ж використовувати замість карбонату ацетат калію, співвідношення продуктів дещо змінюється:



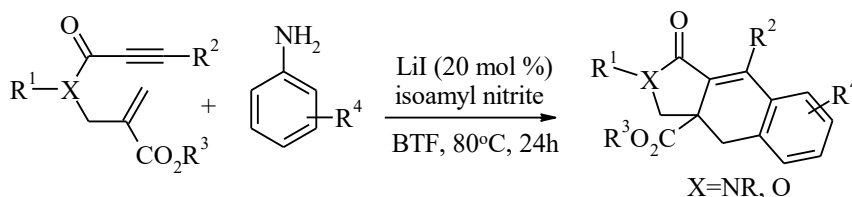
Оригінально відбувається некаталітична взаємодія арендіазонієвих солей з алілбромідом, у результаті чого отримано аліл- та бромбензени. Особливість реакції полягає у тому, що у реакційну суміш вводять не готову арендіазонієву сіль, а вихідний амін, натомість *t*-BuONO виступає діазотуючим агентом безпосередньо *in situ* [99]:



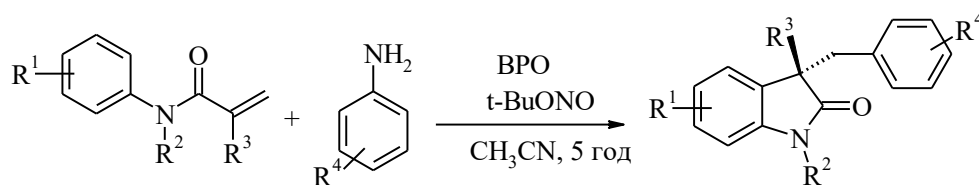
Розроблено варіанти реакцій арилювання де редокс-каталізатором є пара $2I^- \leftrightarrow I_2$. Свого часу була розроблена нова реакція – йодарилування ненасичених сполук: приєднання арильного радикалу і йоду до C=C-зв'язку при взаємодії функціоналізованого алкену з арендіазонієвими солями і йодидами [100]. При взаємодії N-феніл-N-(фенілсульфоніл)метакриламід з 4-хлораніліном за наявності *трет*-бутилнітриду та тетрабутиламоній йодиду (ТВАІ) відбувається каскадне арилювання з елімінуванням молекули SO_2 і міграцією арильної групи [101]. При додаванні каталітичних кількостей фенантроліну (Phen) виходи збільшуються до 55%:



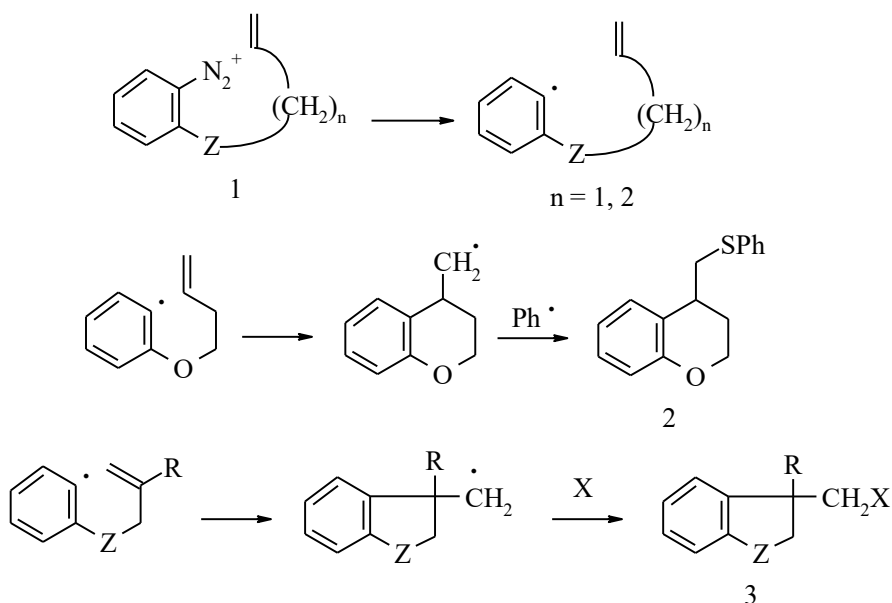
Використовуючи йод-каталічні системи розроблено елегантну доміно-реакцію арилювання/електроциклізація для синтезу поліциклічних γ -лактамів та γ -лактонів [102]:



Користуючись синтетичними можливостями такої реакції, автори [103] здійснили пряме карбоарилування алкенів з отриманням 3,3-дизаміщених похідних оксоіндолу. Субстратом слугував N-алкіл-N-фенілакриламід, а ініціатором процесу утворення радикалів – бензоїлпероксид (BPO) [103]. Для оптимізації процесу і підвищення виходів реакції, використовували надлишок аміну та відповідно *t*-BuONO (по 4 екв):

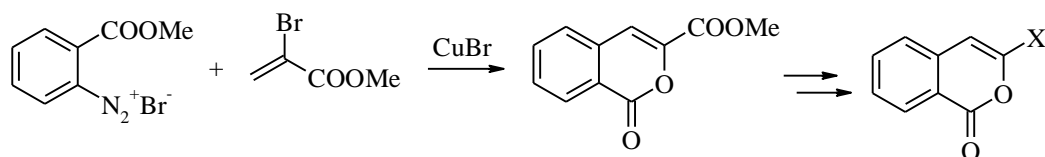
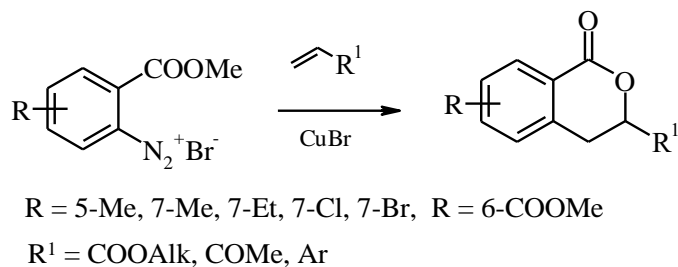


Загалом, ідея циклізації радикальних інтермедіатів, які утворюються у реакції Меєрвейна, опрацьовувалась багатьма дослідниками. При цьому використовували діазонієві солі з *орто*-замісниками, що сприяють циклізації (1). Зокрема, в роботах [105–107] здійснена реакція внутрішньомолекулярного арилювання з використанням діазонієвих солей, які містять в *орто*-положенні до діазогрупи алкенілоксильний замісник. Таким способом синтезовано похідні бензопірану (2), бензофурану та індоліну (3):

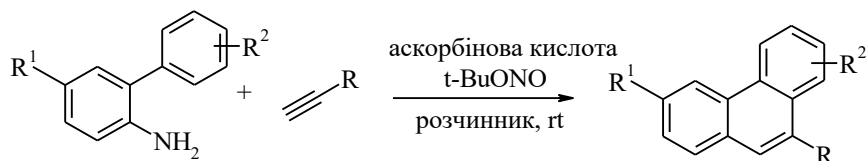


Z = O, NAc; R = H, Me; X = Cl, Br, I, CN, S_{Bu}, SPh.

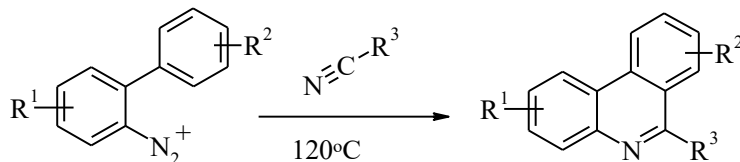
Є й інші підходи до синтезу біциклічних сполук внутрішньомолекулярним арилюванням, коли в *орто*-положенні є групи SR, NO₂, COOR. Огляд цих робіт зроблено у праці [108]. Пізніше був розроблений елегантний метод синтезу ізокумаринів та дигідроізокумаринів за такими схемами [109–113]:



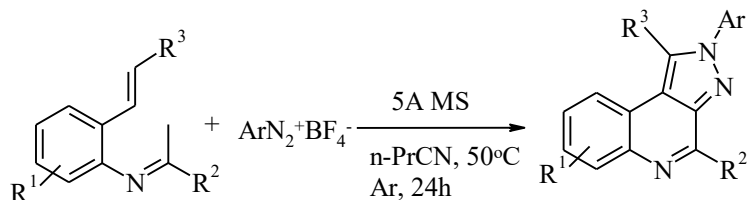
Користуючись методом генерування діазонієвих солей *in situ* авторам [114] вдалось розробити методику синтезу похідних фенантрени. У таких реакціях випробувано похідні біфеніл-2-аміну з метилпропіонатом за наявності нітруючого агента *t*-BuONO та аскорбінової кислоти в ацетонітрилі при кімнатній температурі:



Аналогічним чином, при термолізі діазонієвих солей на основі біфеніл-2-аміну в нітрилах, можна отримувати похідні фенантридину з високими виходами [115]:

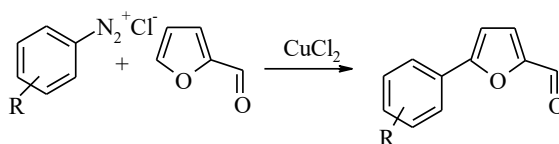


Як відомо, при взаємодії арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками, залежно від умов, можуть відбуватись не лише реакції арилювання, а й азосполучення. Так, при взаємодії *орто*-вінілазOMETИНІВ відбувається азосполучення з подальшим внутрішньомолекулярним гетероанелюванням [116]:

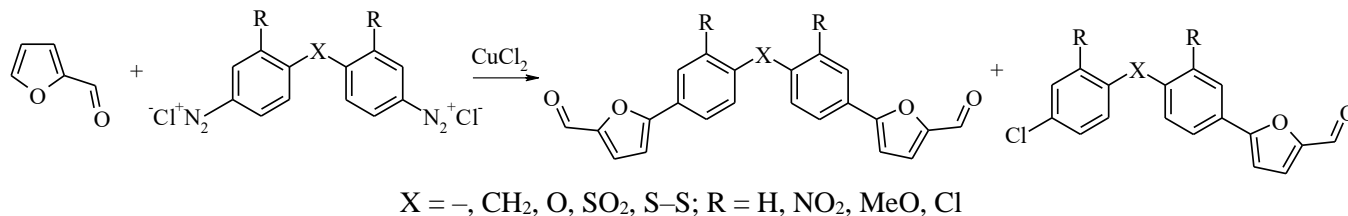


1.4 Арилювання гетероциклічних сполук арендіазонієвими солями

Серед ненасичених субстратів, які вводили у реакцію Меєрвейна, особливе місце належить гетероароматичним сполукам. Найбільш реакційноздатними виявились похідні фурану [2, 8, 10], а найбільше відомою і вивченою є реакція арилювання фурфуролу. В літературі є багато даних, що стосуються цієї реакції. Арилювання проводили різноманітними амінами з донорними і акцепторними замісниками. Виходи арилфурфуролів з акцепторними замісниками складають 40–50 %, а з електронодонорними – 25–40 %.

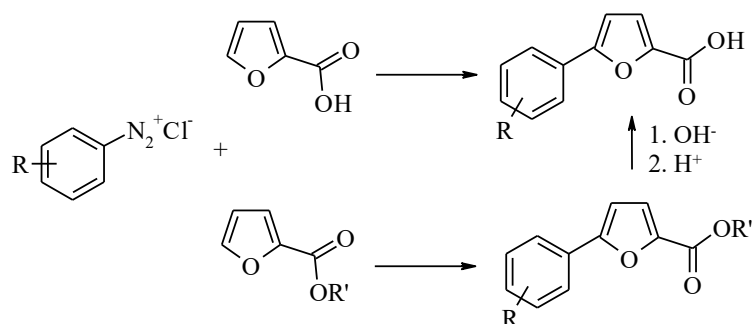


У реакції арилювання фурфуролу використано діазонієві солі бензидинового ряду, внаслідок чого з виходами до 50% одержано відповідні біс-альдегіди [117, 118]. Несиметричні альдегіди, де одна діазогрупа заміщується хлором, утворюються у цій реакції з невисокими виходами (10–20%). Основні продукти реакції у чистому вигляді одержували або після перекристалізації сирого продукту, чи після розділення сполук на хроматографічній колонці.



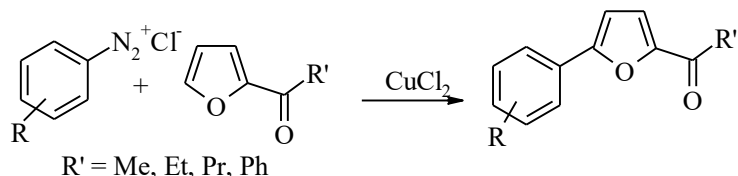
Слід зазначити, що для біс-оксиму одного з діальдегідів (X = -, R = H) виявлено протимікробну активність [119]. У праці [120] показано, що FeCl₂ дещо ефективніший каталізатор порівняно з CuCl₂. Виходи арилфурфуролів підвищуються на 5–7%, реакція проходить при нижчій температурі (–10 – 0°C) і з меншим смолоутворенням.

Окрім, фурфуролу, у реакціях арилювання досліджували також інші похідні фурану. Зокрема, 5-арил-2-фуранкарбонові кислоти синтезували прямим арилюванням пірослизевої кислоти [121], або арилюванням естерів цієї кислоти [122, 123] з наступним лужним гідролізом:

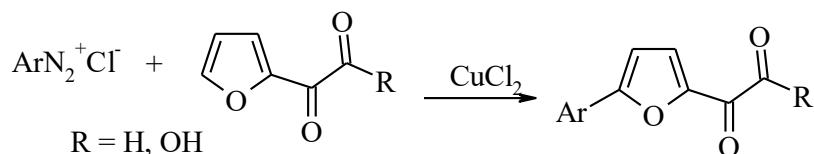


Автори роботи [124] стверджують, що при прямому арилюванні пірослизевої кислоти солями діазонію з акцепторними замісниками, як побічні продукти утворюються, звичайно, хлорбензоли, а також 2,5-бісарилфурані. Виходи продуктів

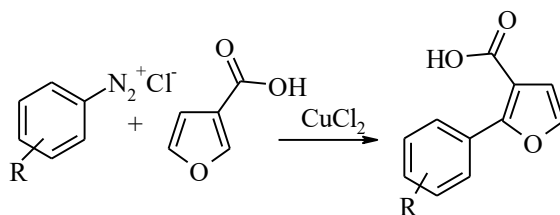
арилування становлять для акцепторних замісників 20–40%, а для донорних – 10–15%. В реакції Меєрвейна вивчені ацилфурани, найкраще – ацетилфуран [125, 126]:



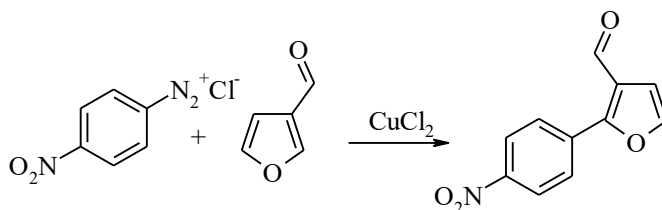
Описано взаємодію арендіазонієвих солей з фурилглюксалем та фурилглюксіловою кислотою [127, 128]:



Цікаво проходить арилювання 3-фуранкарбонової кислоти, описане в роботі [129]: не в положення 5 фуранового ядра, а в положення 2. Лише при використанні 2-нітрофенілдіазоній хлориду автори одержали суміш ізомерних 2- та 5-арилзаміщених 3-фуранкарбонових кислот з переважанням 2-ізомеру.

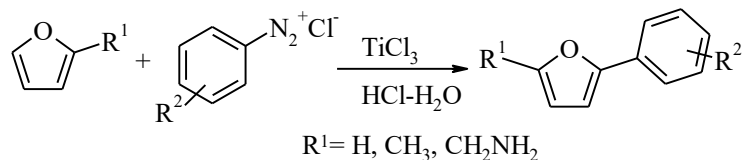


Досліджено арилювання фуран-3-карбальдегіду, щоправда з використанням лише однієї діазонієвої солі – 4-нітрофенілдіазоній хлориду. І у цьому випадку арилювання проходить селективно у друге положення фуранового ядра [130]:

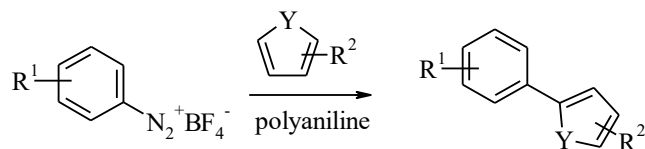


Фурфуриловий спирт арилюється у положення 5 фуранового циклу [131]. Зазначимо, що похідні фурану, котрі містять донорні замісники мало активні у реакції Меєрвейна. Групі Гайнріха вдалося реалізувати такі перетворення

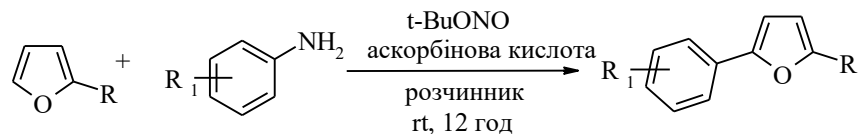
використовуючи 2-кратний надлишок TiCl_3 для генерування арильних радикалів [53] і отримати низку арилфуранів з високими виходами. Реакція реалізується шляхом взаємодії п'ятикратного надлишку фуранової компоненти з арендіазонієвими солями за наявності двох еквівалентів TiCl_3 у водному середовищі:



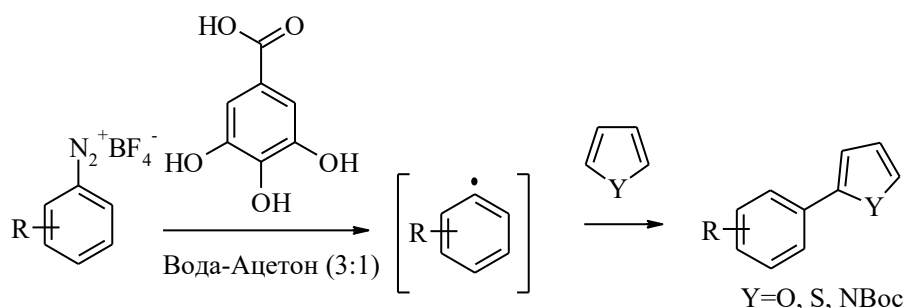
Застосування таких самих умов до арилювання бензофурану, індолу та піридину не було успішним [53]. Описано використання нетривіального каталізатора у реакції арилювання, яким виступає відновлена форма поліаніліну [132]. Поліанілін є легко доступним редокс-активним π -кон'югованим полімером і, крім того, він легко видаляється з реакційного середовища. Переваги такої версії реакції: вона проходить у м'яких умовах без застосування каталізатора на основі перехідних металів і сильних основ, за кімнатної температури.



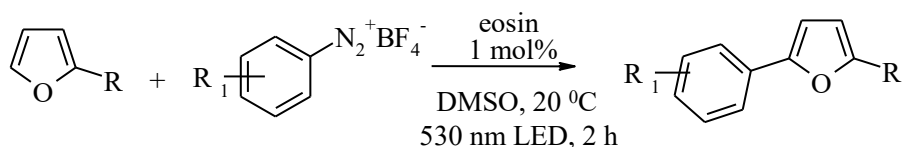
Показано, що для арилювання ароматичними солями діазонію похідних фурану можна використати не тільки редокс-активні полімери, а й відновники на основі «малих» молекул. Зокрема, для отримання 2-арилфурфуролів, як відновник діазонієвих солей використано аскорбінову кислоту [133]. Вихідний амін діазотували безпосередньо у реакційному середовищі за допомогою нітрозуючого агента - *t*-BuONO. Автори відзначають необхідність контролю кількості *трет*-бутилнітриту, оскільки це суттєво впливає на перебіг реакції.



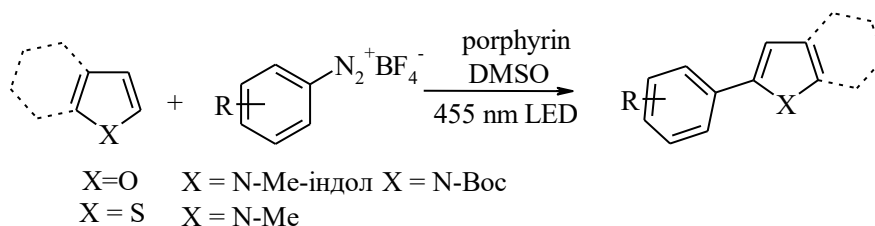
Для генерування арильних радикалів з арендіазоній тетрафлуороборатів використано також галову кислоту [134]. Слід зазначити, що таким методом арилювали не тільки фуран, а й похідні тіофену та піролу.



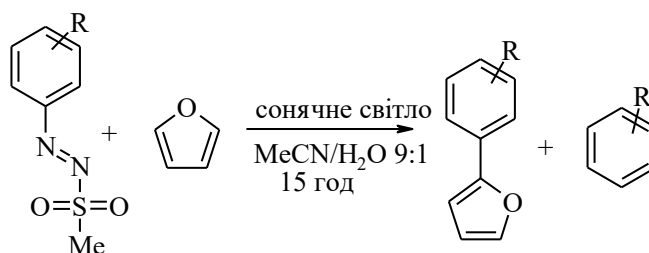
Як зазначалося у підрозділі 1.2, останім часом активно розробляли фотокаталітичні варіанти арилювання ненасичених сполук. Цей підхід використано і для синтезу арилфуранових сполук [67]:



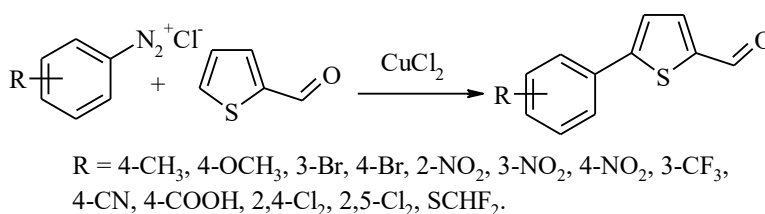
Зазвичай, у таких реакціях як фотокаталізатор використовують органічний барвник - еозин. Нещодавно запропоновано ще один варіант такої реакції - порфірин-каталізоване фотохімічне арилювання, ефективне для різних гетероциклів (тіофен, фуран, кумарин, пірол, індол) [135]:



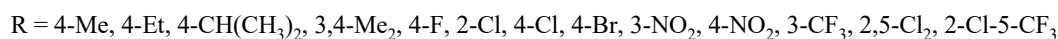
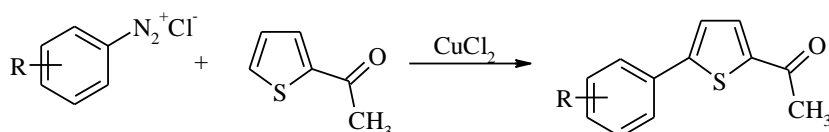
Крім того, встановлено, що у фотокаталітичних реакціях замість арендіазонієвих солей можна використовувати арилазосульфи, які є термічно стабільними субстратами, зручними для генерування радикалів під дією сонячного світла [136]. У ході реакції виділяються молекули N₂ та SO₂. Такий метод описано для арилювання тіофену, фурану та бензолу:



Реакцією Меєрвейна можна одержувати також деякі арилтіофенові сполуки. Найбільш вивченим в цій реакції серед заміщених тіофенів є тіофен-2-карбальдегід [137–140]. Однак виходи 5-арилтіофен-2-карбальдегідів невисокі (до 25%). У роботі [141] запропоновано проводити цю реакцію в диметилсульфоксиді, в результаті чого виходи зростають до 30–50%:

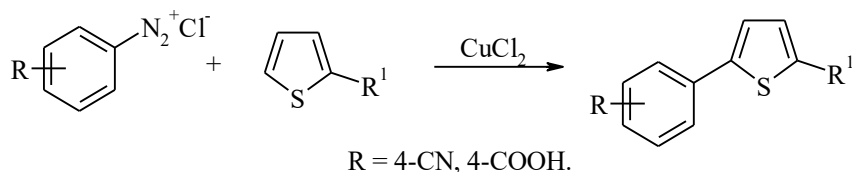


Описано також арилювання арендіазонієвими солями 2-ацетилтіофену за наявності купрум(II) хлориду та 18-краун-6-ефіру [142]. Слід відзначити, що за цим методом були отримані арилацетилтіофени лише з електронодонорними замісниками з виходами 31–35%. У роботі [143] детально дослідили цю реакцію, використовуючи арендіазонієві солі з широким спектром замісників в ароматичному ядрі. Встановлено, що хлориди арендіазонію реагують з ацетилтіофеном за наявності каталізатора CuCl₂ з утворенням 5-арил-2-ацетилтіофенів з виходами здебільшого 30–50%.

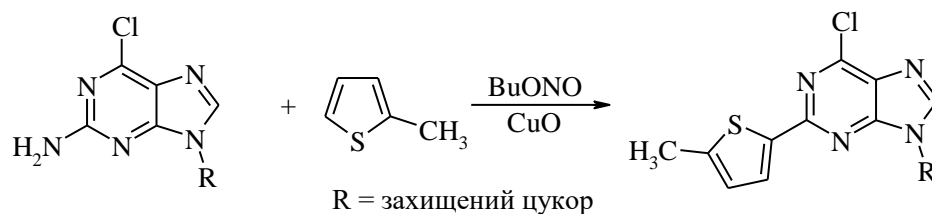


За допомогою модифікованої реакції Меєрвейна було синтезовано 5-(4-ціанофеніл)-2-тіофенкарбонітрил [138] та 5-(4-карбоксифеніл)-2-

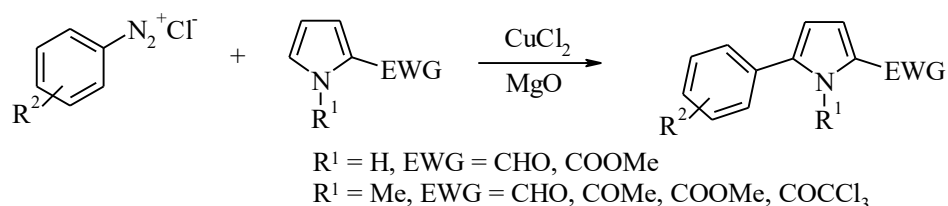
тіофенкарбонові кислоти [144]. Більш широко реакція арилювання 2-тіофенкарбонової кислоти вивчена в роботі [145].



Окремо варто відзначити застосування реакції арилювання 2-метилтіофену до синтезу нуклеотидів [146]:

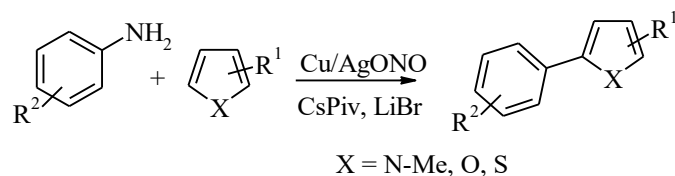


Довгий час арилювання піролу та його похідних арендіазонієвими солями було не описане. Це пов'язано з високою ацидофобністю похідних піролу та можливістю проходження побічних реакцій азосполучення. Нещодавно розроблено умови арилювання низки похідних піролу з електроноакцепторними замісниками ароматичними солями діазонію [147, 148]. Реакції проводили у водно-ацетоновому розчині за наявності CuCl_2 та MgO з нейтралізацією діазосолі ацетатом натрію. Вірогідно, успішній реалізації цих реакцій сприяла ефективна нейтралізація розчину діазонієвої солі та використання N-заміщеного похідного піролу. Остання обставина мінімізувала негативні впливи побічних процесів (N-арилування, діазосполучення, протонування та інші). Виходи одержаних продуктів арилювання коливаються в межах 20–60%.

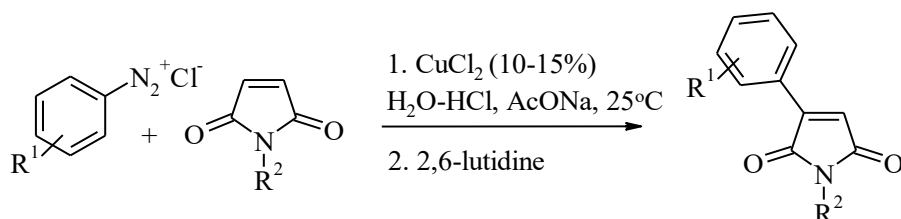


Розроблено і інші умови арилювання похідних піролу. Зокрема, описано арилювання п'ятичленних гетероциклів арендіазонієвими солями генерованими *in*

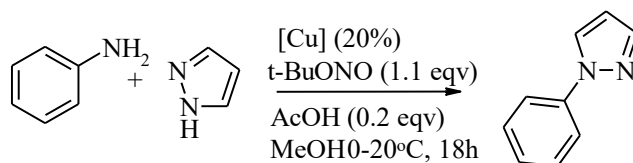
situ з допомогою AgONO. Реакція проходить в нейтральному середовищі, проте недоліком, такого методу, є побічне утворення азосполук [149]:



Малеїніміди взаємодіють з арендіазонієвими солями в умовах класичної реакції Меєрвейна з утворенням продуктів арилювання в третє положення [150–152]. У багатьох випадках крім основного продукту утворюються 3-арил-4-хлоросукциніміди. Тому для дегідрохлорування отриманих продуктів хлорарилування застосовують 2,6-лутидин або 2,4,6-колідин [153]:

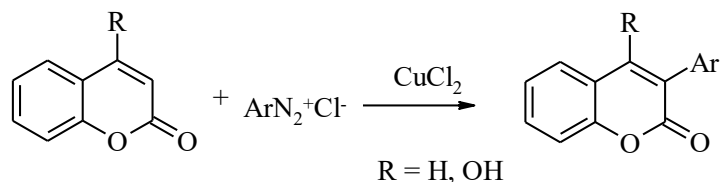


Загалом похідні п'ятичленних гетероциклів з більш ніж одним гетероатомом є малоактивними у таких реакціях і, як правило, вони йдуть за іншими маршрутами. Наприклад, у роботі [154] досліджували арилювання піразолу, користуючись методом генерування діазонієвої солі під час реакції, в середовищі ацетатної кислоти. Цікаво, що в цьому випадку арилювання відбувається по атому нітрогену, а не за подвійним зв'язком:

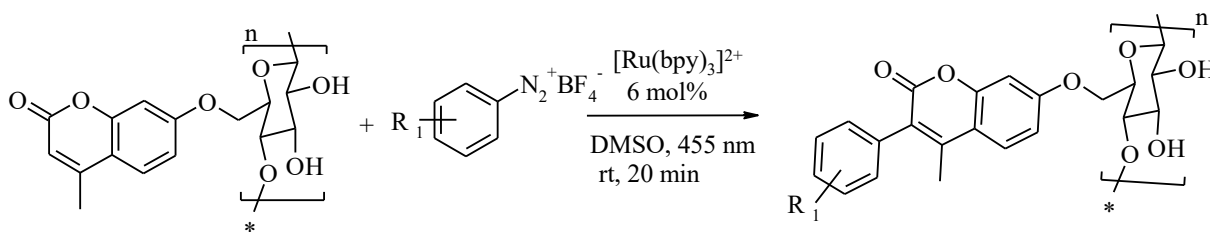


Серед шестичленних гетероциклів історично першим та найбільш вивченим у реакції Меєрвейна є кумарин та його похідні. У літературі широко висвітлено арилювання арендіазонієвими солями кумарину, 4-гідроксикумарину, 7-амінокумарину та умберліферону [1, 155–158]. Кумарин та його похідні

арилуються селективно у положення 3. Виходи продуктів арилювання коливаються в межах 20–50%.

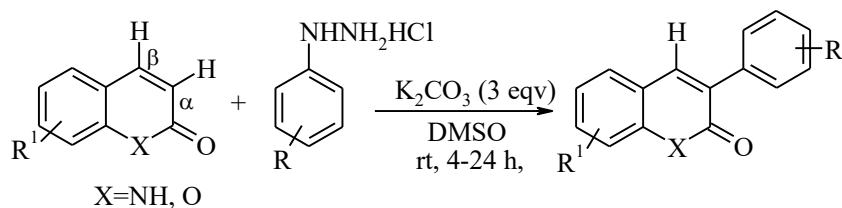


Для арилювання похідних кумарину розроблено низку фотокаталітичних версій таких реакцій. Так, функціоналізовану залишками кумарину целюлозу арилювали тетрафлуороборатом 4-метоксифенілдіазонію за допомогою фотокаталізованої реакції Меєрвейна, використовуючи видиме світло (455 нм) та комплекси рутенію як сенсibilізатори [159]:

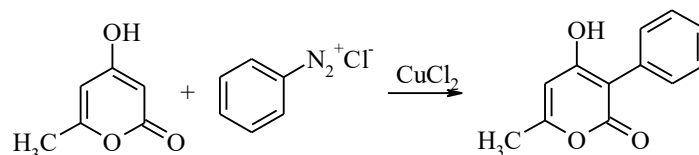


Описано і інші приклади таких реакцій, зокрема, фотохімічне арилювання п'ятикратного надлишку кумарину тетрафлуороборатом фенілдіазонію було описано на одному прикладі (63%) з використанням $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ як фотокаталізатора і ДМСО як розчинника [65]. У роботі [160] для фотокаталітичного арилювання кумарину використано як сенсibilізатор – 5,10,15,20-тетракис(4-діетиламінофеніл)порфірин.

Як згадувалось раніше, окрім арендіазоній хлоридів для генерування арильних радикалів використовують і похідні фенілгідрозину. Така реакція описана для α -арилування кумарину, хінолону та піридону. Реакція проходить у м'яких умовах без застосування каталізаторів на основі перехідних металів [161]:

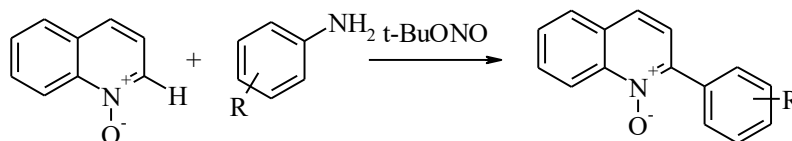


Вперше арилювання похідного пірону описали Больце і Гейденблут. Вони дослідили купрокаталітичну взаємодію 6-метил-4-гідроксипірону з фенолдіазоній хлоридом і отримали продукт арилювання з виходом 10 % [162].

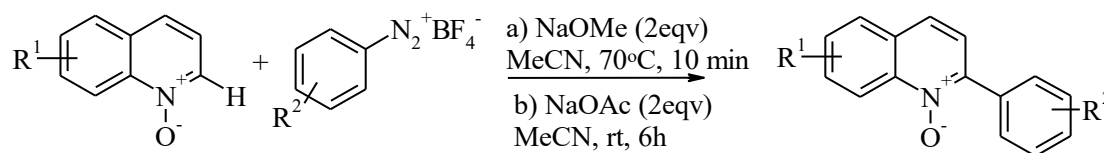


Пізніше цю реакцію не досліджували, що, ймовірно, пов'язано з низьким виходом і складністю експериментальної процедури, наведеної у праці [162]. Цю прогалину ми заповнили, що буде описано далі.

У літературі доволі широко представлено дані щодо арилювання N-оксиду хіноліну. Зокрема, описана паладій- та купрум-каталітичні методи арилювання у кислому середовищі [133, 163]. З іншого боку, 2-арилхінолін-N-оксиди синтезують з легкодоступних амінів та відповідного гетероциклічного субстрату за відсутності каталізаторів [164], а при взаємодії деяких ароматичних N-оксидів з арендіазонієвими солями як ініціатор радикалів використовують аскорбінову кислоту [165]:



Описано, також, арилювання хінолін-N-оксидів з використанням тетрафлуороборату арендіазонію у різних розчинниках при кімнатній температурі за наявності основ [166]:



Отже, реакція Меєрвейна є потужним синтетичним інструментом для конструювання жирноароматичних поліфункційних сполук та арилзаміщених гетероциклів, чому сприяє, зокрема, й доступність реагентів та простота процедури.

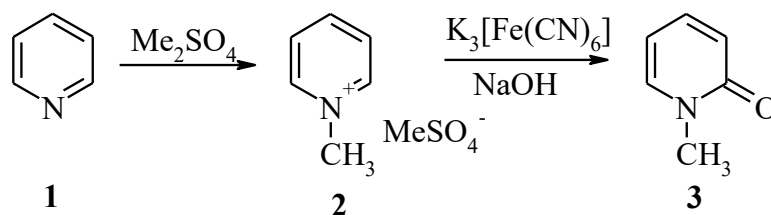
Кількість публікацій з цієї теми за останні 5 років стрімко зростає. Як видно з аналізу літератури, є підстави говорити про своєрідний ребрендинг цієї давно відомої реакції: в останні роки розроблено багато нових її модифікацій. Основні напрямки досліджень наукових груп з різних країн найчастіше стосуються використання нових каталізаторів, але зазвичай вони є дорогими і важкодоступними (сполуки паладію, рутенію, золота та родію). Часто проблемою для практичного застосування нових варіантів таких реакцій є доволі складний синтез прекурсорів. Відзначимо також, що нез'ясованим залишається питання про можливість поширення цієї реакції на широке коло шестичленних гетероциклічних сполук, а також мезоїонних гетероциклів. Тому актуальними залишаються розробки нових варіантів цієї реакції із застосуванням доступних реагентів в умовах каталізу солями міді, зокрема й таких, що стосуються арилювання гетероциклічних сполук.

2 АРИЛЮВАННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ АРЕНДІАЗОНІЄВИМИ СОЛЯМИ

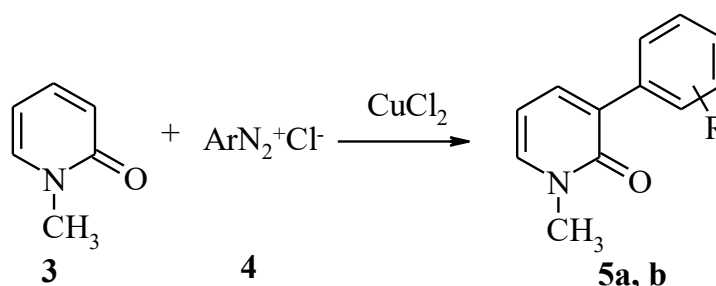
Однією з важливих проблем сучасної органічної хімії є розробка нових конвергентних схем синтезу складних за будовою, практично корисних органічних сполук. Актуальний аспект такої проблеми – розробка зручних та ефективних реакцій крос-сполучення, які ґрунтуються на застосуванні дешевих та доступних вихідних реагентів [167]. Як видно з огляду літератури, до таких реакцій належить купрокаталітична взаємодія арендіазонієвих солей з гетероароматичними субстратами (реакція Меєрвейна). Серед гетероциклічних субстратів у цій реакції добре вивчені похідні фурану [168] та кумарину [1, 155] і менше –тіофени [169] та піроли [147]. Інші гетероцикли в таких реакціях практично не досліджували. Таким чином, розробка нових варіантів арилювання гетероциклічних сполук є актуальною задачею. Тому метою дисертаційної роботи було розширення меж реакції арилювання арендіазонієвими солями гетероциклічних субстратів та застосування одержаних продуктів у тонкому органічному синтезі.

2.1 Арилювання похідних піридону та пірону

Багато похідних 2-піридону є природними сполуками, а також знаходять практичне застосування у різних галузях медицини, науки і техніки. В той же час в літературі нема даних про отримання 3-арилпіридонів прямим арилюванням. Можливості застосування цих сполук в різноманітних реакціях також малодосліджені, оскільки похідні 3-арил-2-піридону є важкодоступними. Основними методами одержання похідних 3-арилпіридону є реакції гетероциклізацій [170–178]. Ми дослідили можливість одержання таких сполук арилюванням 1-метил-2-піридону **3**, одержаного з піридину за методикою [179]: спочатку проходить N-метиловання піридину **1**, а потім окиснення солі **2**:



Можна було припустити, що сполука **3**, якщо і буде арилюватися, то не лише в одне положення, тобто *a priori* можлива селективність реакції неочевидна. Ми з'ясували, що арендіазоній хлориди реагують з піридоном **3** за наявності каталізатора хлориду міді(II) і основними продуктами реакції є 3-арил-1-метил-2-піридоні **5a, b** (табл. 2.1):



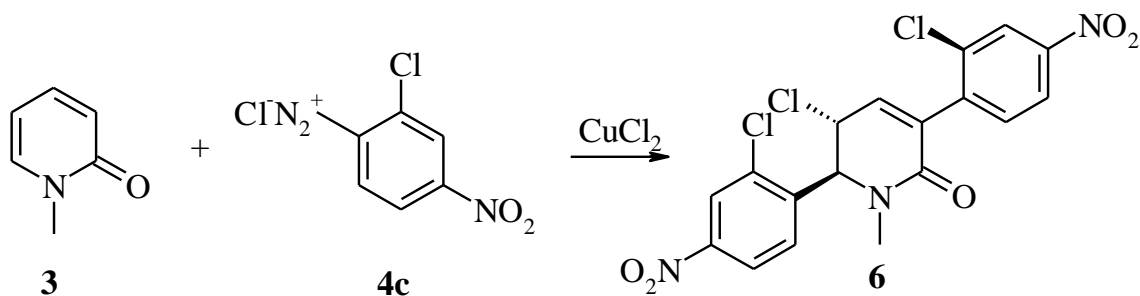
R = 3-NO₂ (**a**); 4-NO₂ (**b**).

Будову продуктів реакції доведено методами ЯМР ¹H і ¹³C (табл. 2.2) та за допомогою газохромато-маспектрометричного аналізу. У спектрах ЯМР ¹H продуктів реакції є три сигнали протонів піридонового кільця. Вони виявляються як триплет (6,31–6,33 м.ч., J = 6,7 Гц) і два дублети (7,40–7,44 м.ч., J = 5,9–6,7 Гц та 7,54–7,60 м.ч., J = 6,7–7,0 Гц). Величини констант спін-спінової взаємодії 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. Проте така картина спектру є характерною для 3-заміщених піридонів, оскільки J₃₋₄ ≈ 9 Гц, а КССВ для інших протонів знаходиться в межах 6–7 Гц. Таким чином, арильний радикал вступає в ближнє до карбонільної групи положення. Селективність процесу можна пояснити особливостями проміжного комплексоутворення каталізатора з реагентом.

Окрім, вище наведених прикладів, ми досліджували таку реакцію й з іншими арендіазонієвими солями (R = 4-Cl, 4-Br, 2-COOMe, 2-NO₂, 2,5-Cl₂). Продукти

арилування з невисокими виходами утворюються і у цих випадках, але у чистому вигляді не виділені. Основна проблема полягала у високій розчинності 3-арилпіридонів, співмірній з розчинністю побічних продуктів розкладу діазонієвих солей (хлораренів, фенолів та інших).

Продовжуючи дослідження у цьому напрямку, з'ясували, що при взаємодії метилпіридону **3** з 2-хлор-4-нітрофенілдіазоній хлоридом **4c** утворюється неочікуваний продукт реакції – відбувається арилування у положення 3 і хлорарилування за C5=C6 зв'язком. Сполуку **6** виділили у вигляді суміші енантіомерів.



Будову цього продукту було доведено за допомогою ЯМР спектроскопії, а також даних рентгеноструктурного аналізу (рис 2.1):

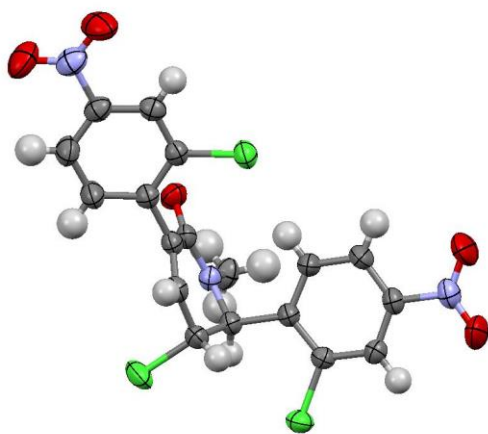


Рис 2.1 Молекулярна структура 5-хлоро-3,6-біс(2-хлоро-4-нітрофеніл)-1-метил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-ону **6**.

Логічно б було припустити, що продукт **6** утворюється постадійно: на першій стадії утворюється 3-арилпіридон, який далі реагує зі ще одним еквівалентом

арендіазонієвої солі. У зв'язку з цим ми випробували 3-арилпіридоні **5a,b** у повторній реакції арилювання. Проте, як виявилось, сполуки **5a,b** не вступають в реакцію з арендіазонієвими солями – з реакційної суміші кількісно отримували вихідні 3-арилпіридоні. З огляду на такі, з першого погляду суперечливі, результати, можна припустити, що ключову роль відіграє атом хлору у положенні 2 арендіазонієвої солі. В той же час, важливу інформацію дають результати рентгеноструктурного аналізу. Згідно, отриманих даних в кристалі сполуки **6** є два енантіомери, в яких атом хлору бензенового ядра, приєднаного до положення 3 піридону, та арильний фрагмент у положенні 6 розміщені з однієї сторони відносно площини піридонового кільця (рис 2.2).

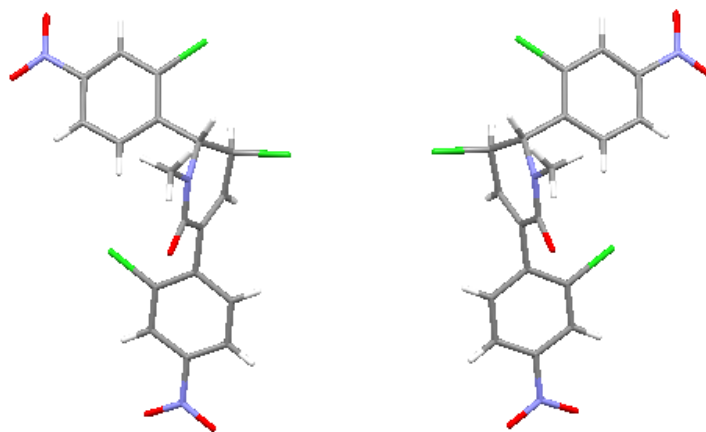


Рис 2.2. Енантіомери сполуки **6** згідно даних РСА.

Вільне обертання довкола зв'язку C3 (піридон)-арил утруднює атом хлору в *орто*-положенні бензольного ядра. Таким чином, для сполуки **6** можливим є явище атропоізомерії. Згідно теоретичних розрахунків (DFT/B3LYP/6.31G*) ротаційний бар'єр є доволі високим і становить 44,66 кДж/моль. Все це дає підстави стверджувати, що в результаті реакції ми отримали саме такі енантіомери і відносне розміщення замісників не є причиною стабілізації геометрії молекули за допомогою інtermолекулярних зв'язків у твердому стані. Опосередковано це підтверджується даними ЯМР спектроскопії, оскільки наявність двох атропоізомерів у розчині відображалася б у спектрах подвійним набором сигналів. Очевидно, спочатку

відбувається арилювання у положення 3 піридону, оскільки арилювання на першій стадії процесу у положення 6 не залежало б від наявності хлору в *орто*-положенні арендіазонієвої солі і спостерігалось би і в інших випадках. Отже, другою стадією є хлорарилування 3-арилпіридону. З даних РСА видно, що арильний радикал в інтермедіаті атакує положення 6 піридонового кільця з того ж боку де розміщений атом хлору бензенового ядра у положенні 3. Така ситуація можлива у випадку, коли Cu(I) координується з π -системою піридону. Очевидно, атом хлору координує мідь у перехідному комплексі, додатково стабілізуючи його. У такому інтермедіаті генерування арильного радикала буде відбуватися у безпосередній близькості до реакційноздатного положення 6 (рис 2.3).

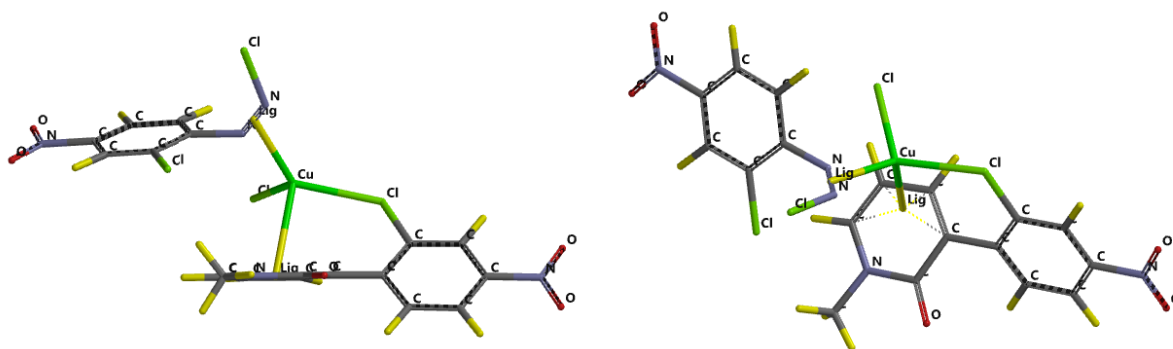
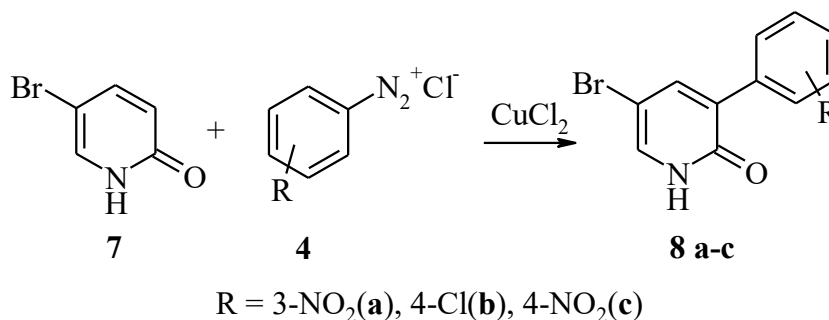


Рис 2.3 Імовірний перехідний комплекс CuCl – 2-хлор-4-нітробензендіазоній хлорид – 1-метил-3-(2-хлор-4-нітрофеніл)піридин-2-он у двох ракурсах (геометрію оптимізовано за допомогою напівемпіричного методу PM6).

З іншого боку, сполуки **5a,b**, найвірогідніше утворюють перехідні комплекси не за участю π -системи піридону, а за атомом кисню карбонільної групи. У такому випадку генерований арильний радикал є просторово далеко розміщений від реакційного центру (положення 6) і «розряджається» на оточуючих аніонах хлору або молекулах води, не даючи при цьому продуктів арилювання. Загалом, як далі буде показано, координація каталізатора з субстратом є ключовим моментом у селективності процесу арилювання гетероароматичних сполук арендіазонієвими солями.

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. Як з'ясувалось, піридин-2-он дуже активний в умовах реакції – відбувається осмолення, утворюються складні суміші продуктів і нам не вдалося виділити чисті продукти арилювання. Натомість, 5-бромпіридин-2-он **7** селективно дає продукти арилювання **8a–c** у положення 3, а серед побічних продуктів виявлені лише продукти розкладу діазонієвих солей.



Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу одержаних речовин наведені в таблиці 2.1, а дані ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії – у таблиці 2.2.

Як згадувалось у літературному огляді, арилювання заміщеного α-пірону описано лише на одному прикладі. Автори [162] дослідили купрокаталітичну взаємодію 6-метил-4-гідроксипірону з бензолдіазоній хлоридом і отримали продукт арилювання з виходом 10%. Пізніше цю, безумовно, цікаву реакцію не досліджували. Це, напевне, пов'язано з невисоким виходом і складністю запропонованої методики. З іншого боку, відомо, що серед похідних 2-пірону є багато практично корисних речовин. Крім того, ядро α-пірону входить до складу багатьох природних сполук. Проте в літературі не описано жодного загального синтезу 3-арилпіронів. З цією метою ми синтезували ізодегідрацетову (4,6-диметил-2-оксо-5-піронкарбонову) кислоту та її метиловий та етиловий естери, виходячи з метил ацетооцтового **9** та етилацетооцтового естерів **12** [180].

Таблиця 2.1

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу сполук **5, 6, 8**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С (розчинник для перекристалізації)	Знайдено, %			Брутто- формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
5a*	33	124–125 (петролейний ефір)	62,36	4,79	11,80	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	62,61	4,38	12,17
5b*	49	201–202 (EtOH)	62,42	4,76	12,08	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	62,61	4,38	12,17
6	22	234–235 (EtOH–DMF)	47,17	2,31	9,58	C ₁₈ H ₁₂ C ₁₃ N ₃ O ₅	47,34	2,65	9,20
8a	29	244–246 (EtOH–DMF)	44,90	2,64	9,23	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O ₃	44,77	2,39	9,49
8b	35	288–290 (EtOH–DMF)	46,82	2,12	4,55	C ₁₁ H ₇ BrClNO	46,43	2,48	4,92
8c	28	205–206 (EtOH–DMF)	44,68	2,55	9,83	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O ₃	44,77	2,39	9,49

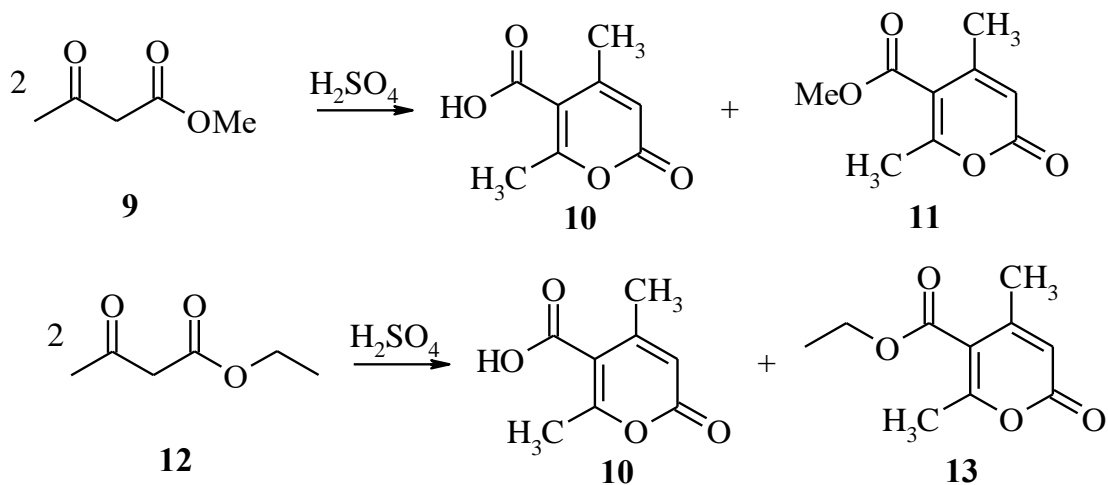
*Мас-спектри сполук **5 a, b** m/z (I, %): 231 (M⁺,100).

Таблиця 2.2

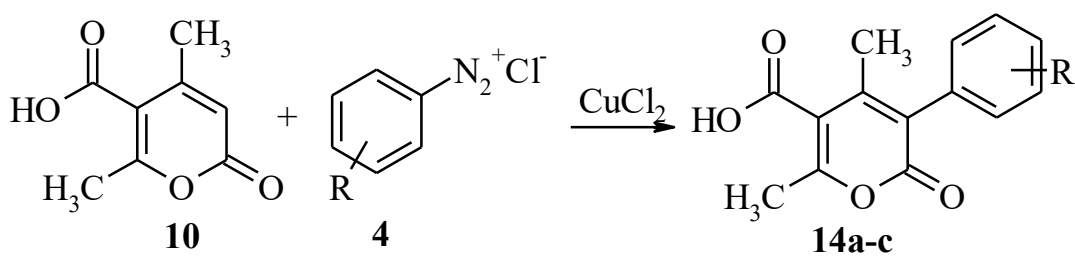
Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **5, 6, 8**

№ сполуки	Хімічний зсув, δ , м.ч.
5a	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,63 (с, 3H, CH_3); 6,31 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H, піридон); 7,40 (д,д, $J = 6,7$ Гц і 2,0 Гц, 1H, піридон); 7,54 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,58 (1H, д,д, $J = 7,0$ Гц і 2,0 Гц, піридон); 8,09 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4); 8,15 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4); 8,55 (с, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 38,3; 105,8; 122,3; 123,4; 128,9; 134,7; 138,3; 138,4; 138,8; 146,9; 148,1; 161,4.
5b	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,65 (с, 3H, CH_3); 6,33 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H, піридон); 7,44 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H, піридон); 7,60 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H, піридон); 7,91 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,23 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 38,3; 105,8; 123,2(2C); 128,8; 129,2(2C); 138,8; 139,1; 143,4; 146,8; 161,3.
6	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,13 (с, 3H, NCH_3); 4,85 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H, піридон); 5,39 (с, 1H, піридон); 6,49 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H, піридон); 7,51 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, C_6H_3); 7,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, C_6H_3); 8,16-8,21 (м, 2H); 8,31 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H, C_6H_3); 8,39 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H, C_6H_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 34,89; 50,80; 66,81; 121,76; 122,34; 124,76; 125,89; 128,43; 132,41; 134,41; 134,51; 134,53; 135,83; 139,90; 140,68; 148,37; 148,61; 160,62.
8a	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,69 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,76 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H, піридон); 7,97 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H, піридон); 8,21–8,16 (м, 2H, C_6H_4); 8,71 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H, C_6H_4); 12,24 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР: (150 МГц, DMSO) 123,0; 123,4; 124,9; 128,9; 130,2; 130,8; 135,1; 137,3; 142,3; 148,0; 160,2.
8b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,48 (д, $J=8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,58 (с, 1H, піридон); 7,82 (д, $J=8,9$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,95 (с, 1H, піридон); 12,28 (с, 1H, NH).
8c	^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO) δ (ppm): 7,78 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H, піридон); 7,95 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H, піридон); 8,06 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,23 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, C_6H_4); 12,32 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР: (125 МГц, DMSO): 123,5(2C); 129,1; 129,9 (2C); 130,1; 137,7; 142,6; 142,9; 147,0; 160,1.

Циклізація проходить у середовищі концентрованої сірчаної кислоти протягом тижня. В результаті реакції утворюється суміш ізодегідратетової кислоти **10** та її метилового **11** або етилового естерів **13**, яку можна легко розділити.

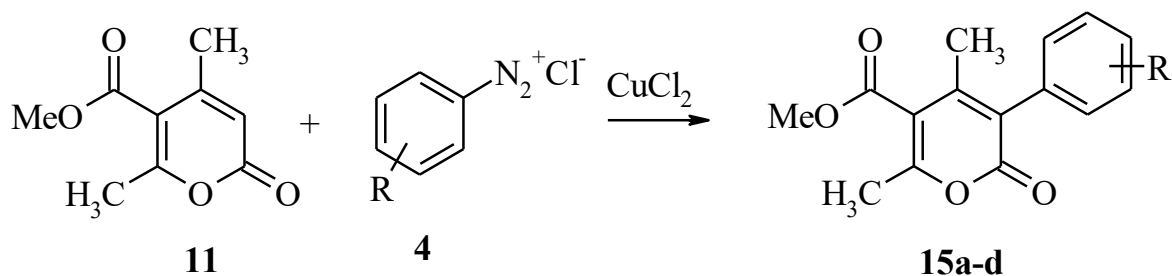


Як з'ясувалося, ізодегідратетова кислота **10** арилюється ароматичними солями діазонію **4** у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичних кількостей хлориду міді(II). Виходи одержаних продуктів арилювання **14a–c** – в межах 30–40% (табл. 2.3).

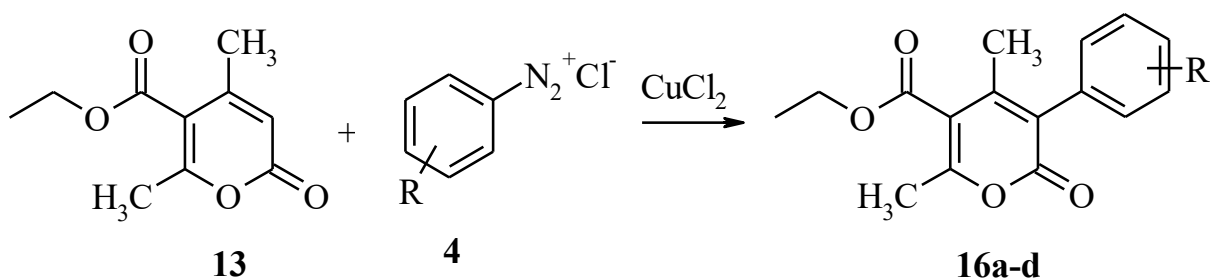


R = 3-NO₂ (**a**), 4-NO₂ (**b**), 2,4-Cl₂ (**c**)

Розроблені умови арилювання кислоти **10** підійшли і для арилювання естерів **11** та **13**. Встановлено, зокрема, що аренидіазоній хлориди **4** взаємодіють з естером **11** за наявності CuCl_2 , що дало змогу одержати 3-арилпірони **15** з дещо вищими виходами 37–54%. Етиловий естер вступає в реакцію Меєрвейна аналогічно як і метиловий. Виходи продуктів коливаються в межах 45–57%. Характеристики синтезованих сполук наведені у таблиці 2.3.



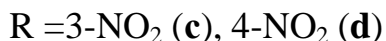
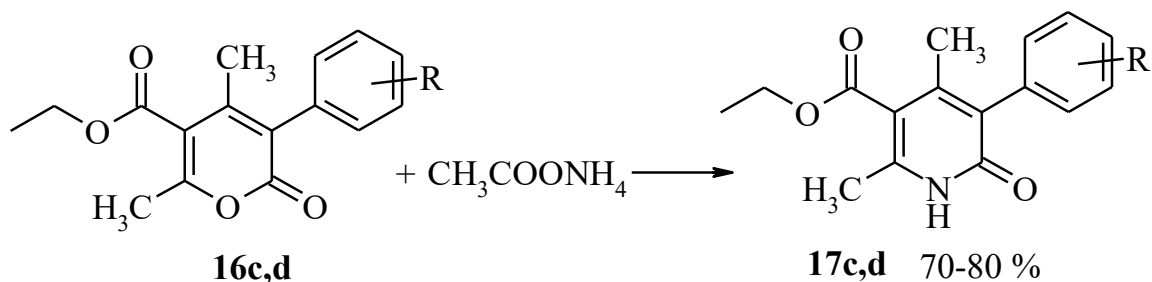
R = 4-Br (a), 2-NO₂ (b), 3-NO₂ (c), 4-NO₂ (d).



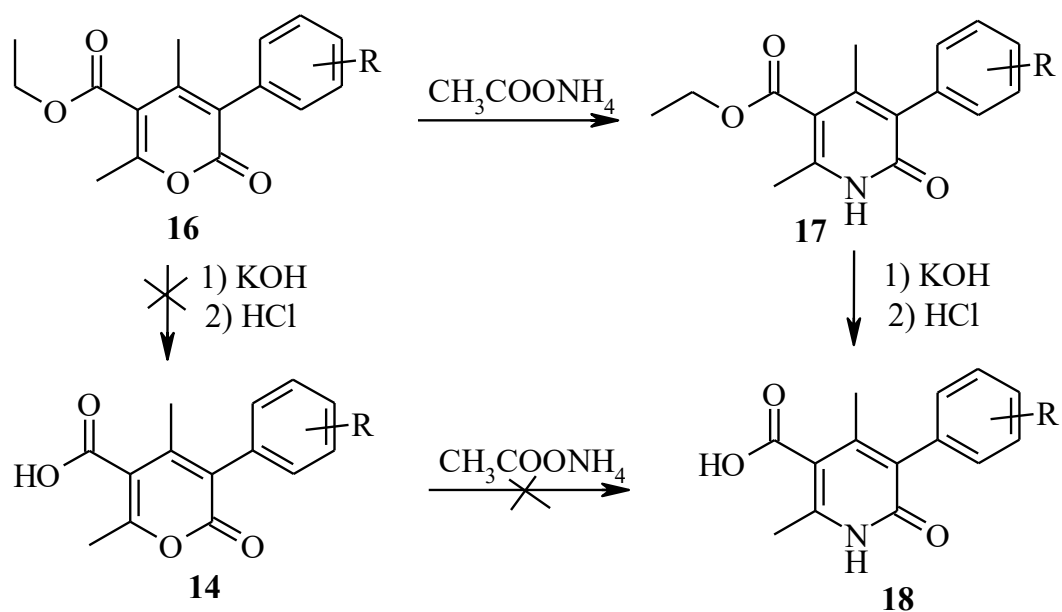
R = 4-Br (a), 2-NO₂ (b), 3-NO₂ (c), 4-NO₂ (d)

У спектрах ¹H ЯМР як кислот **14**, так і естерів **15**, **16** (табл. 2.4) є синглети двох метильних груп піронового ядра при 2,00–2,09 м.ч. та 2,39–2,44 м.ч., сигнали метильної групи естерного угруповання сполук **16** виявляються при 1,37–1,40 м.ч. (для етилових естерів) та при 3,89–3,92 м.ч. для метилових естерів **15**. Протони COOH групи у спектрах не виявляються в зв'язку зі швидким протонним обміном з розчинником. Спектри ЯМР ¹³C також відповідають наведеним структурам (таблиця 2.4).

Ми дослідили можливість застосування одержаних естерів **16** для синтезу 3-арилпіридонів типу **5**. Це було би можливим при заміщенні атома оксигену атомом нітрогену. У подібних реакціях використовують ацетат амонію [175, 181, 182]. З'ясувалось, що при кип'ятінні протягом 4–5 год естерів **16** з ацетатом амонію у середовищі оцтової кислоти така реакція відбувається без ускладнень і з виходами 70–80% утворюються заміщені 2-піридони **17**:

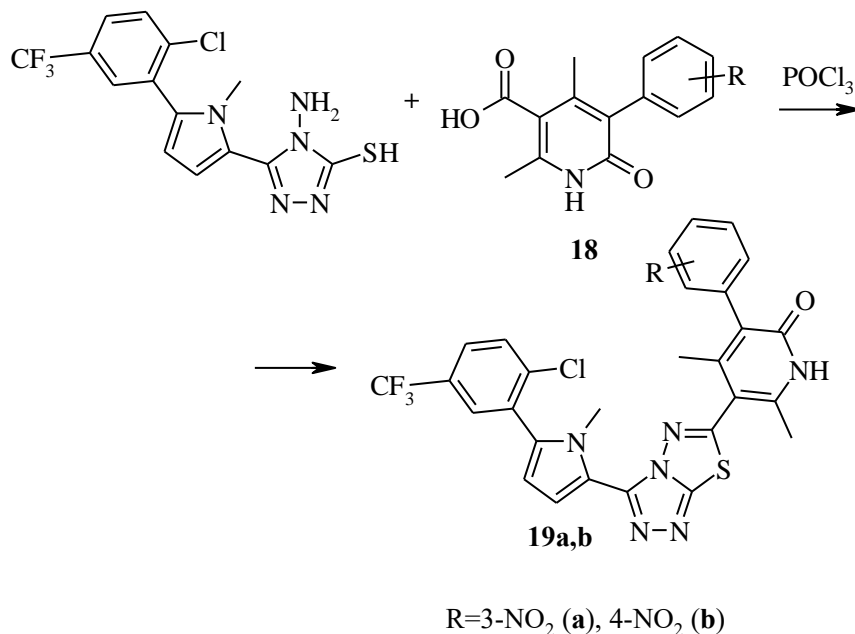


Для отримання арилпіридонкарбонових кислот **18** з відповідних естерів **16** можна запропонувати два шляхи: спочатку омилення естерної групи в сполуках **16**, тоді взаємодія з ацетатом амонію, або навпаки, спочатку взаємодія з ацетатом амонію, а тоді омилення. Перший шлях не дає бажаного результату через розкриття піронового циклу у лужному середовищі (в кислому середовищі гідроліз не проходить повністю). Крім того, ми з'ясували, що кислоти **14**, отримані прямим арилюванням, не реагують з ацетатом амонію. Тому для одержання арилпіридонкарбонових кислот **18** ми спочатку перетворювали пірони **16** в піридини **17**, а тоді проводили омилення естерної групи:

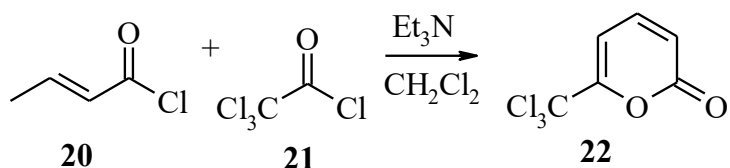


Користуючись синтетичними можливостями карбоксильної групи в синтезованих 3-арилпіридонкарбонових кислотах, ми синтезували поліциклічні

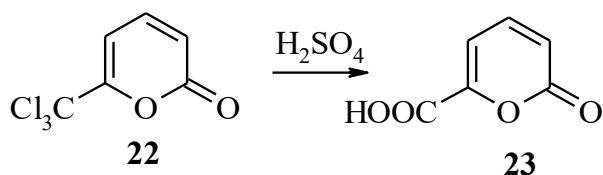
похідні триазолотіадіазолу (**19a, b**). Реакція проходить в середовищі оксихлориду фосфору протягом 5 год. Константи синтезованих сполук наведено в таблиці 2.3.



З метою розширення меж застосування реакції арилювання похідних пірону солями діазонію ми синтезували 2-пірон-6-карбонову кислоту. Для цього спочатку отримали 6-трихлорометил-2-пірон **22** [183] взаємодією хлорангідридів кротонової та трихлороцтової кислот. Реакція проходить за кімнатної температури в дихлорметані за наявності триетиламіну:



Далі отриманий пірон **22** гідролізували концентрованою сульфатною кислотою при нагріванні до 80°C протягом чотирьох годин:



Таблиця 2.3

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу сполук **14, 15, 16 і 19**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
14a	38	183–184 (EtOH)	58,44	3,52	4,65	C ₁₄ H ₁₁ NO ₆	58,13	3,83	4,84
14b	31	247–248 (EtOH–DMF)	58,59	3,58	5,02	C ₁₄ H ₁₁ NO ₆	58,13	3,83	4,84
14c	42	170–171 (C ₆ H ₆)	53,46	3,43	–	C ₁₄ H ₁₀ ClO ₄	53,70	3,22	–
15a	53	135–136 (EtOH–H ₂ O)	53,76	3,65	–	C ₁₅ H ₁₃ BrO ₄	53,43	3,89	–
15b	37	153–154 (EtOH–H ₂ O)	59,03	4,76	4,50	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
15c	54	143–144 (EtOH–H ₂ O)	59,64	4,55	4,36	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
15d	51	165–166 (EtOH–H ₂ O)	59,63	4,39	4,44	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
16a	57	118–119 (EtOH–H ₂ O)	54,50	4,53	–	C ₁₆ H ₁₅ BrO ₄	54,72	4,31	–
16b	45	123–124 (EtOH–H ₂ O)	60,23	4,96	4,22	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
16c	52	113–114 (EtOH)	60,69	4,53	4,29	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
16d	50	130–131 (EtOH)	60,32	4,96	4,86	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
19a	43	346–347 (EtOH–DMF)	53,66	2,79	15,29	C ₂₈ H ₁₉ ClF ₃ N ₇ O ₃ S	53,72	3,06	15,66
19b	54	332–333 (EtOH–DMF)	53,49	3,38	15,35	C ₂₈ H ₁₉ ClF ₃ N ₇ O ₃ S	53,72	3,06	15,66

Таблиця 2.4

Дані спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР сполук **14–16**

Сполуки	Хімічний зсув, δ , м.ч.
14a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,02 (с, 3H, CH_3); 2,39 (с, 3H, CH_3); 7,72 – 7,76 (м, 2H, C_6H_4); 8,16 (с, 1H, C_6H_4); 8,24 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO) 19,6; 19,8; 115,9; 122,2; 123,9; 126,0; 130,8; 132,9; 138,0; 148,7; 150,9; 160,9; 162,0; 167,8.
14b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,01 (с, 3H, CH_3); 2,28 (с, 3H, CH_3); 7,57 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,25 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO) 19,7; 19,9; 115,9; 122,5; 124,3(2C); 132,7(2C); 142,1; 148,0; 150,9; 160,7; 162,3; 167,8.
14c	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,92 (с, 3H, CH_3); 2,40 (с, 3H, CH_3); 7,37 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_3); 7,50 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_3); 7,72 (с, 1H, C_6H_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO) 19,3; 19,9; 115,4; 121,1; 128,7; 130,0; 133,0; 134,3; 135,0; 135,4; 152,0; 160,0; 162,8; 167,6.
15a	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 2,04 (с, 3H, CH_3); 2,40 (с, 3H, CH_3); 3,90 (с, 3H, OCH_3); 7,14 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,56 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 18,3; 18,6; 52,0; 113,5; 121,7; 122,3; 128,7; 131,0(2C); 131,1(2C); 132,0; 159,9; 161,2; 165,5.
15b	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 2,00 (с, 3H, CH_3); 2,43 (с, 3H, CH_3); 3,91 (с, 3H, OCH_3); 7,31 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,59 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,71 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 8,18 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 18,7; 19,3; 52,5; 113,7; 121,9; 125,1; 129,1; 129,6; 132,4; 133,7; 148,5; 148,7; 159,7; 162,5; 166,0.
15c	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 2,08 (с, 3H, CH_3); 2,43 (с, 3H, CH_3); 3,92 (с, 3H, OCH_3); 7,62–7,67 (м, 2H, C_6H_4); 8,15 (с, 1H, C_6H_4); 8,24 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 18,9; 19,3; 52,6; 114,0; 121,9; 123,1; 125,2; 129,5; 135,2; 136,3; 148,2; 150,3; 160,3; 162,7; 165,9.

продовження таблиці 2.4

15d	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 2,04 (с, 3H, CH ₃); 2,40 (с, 3H, CH ₃); 3,89 (с, 3H, OCH ₃); 7,44 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,27 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) 18,9; 19,3; 52,6; 114,1; 122,1; 123,6(2C); 131,2(2C); 140,4; 147,5; 150,1; 160,1; 162,7; 165,9.
16a	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 1,37 (3H, т, <i>J</i> = 7,0 Гц, <u>CH₃</u> CH ₂); 2,04 (3H, с, CH ₃); 2,39 (3H, с, CH ₃); 4,36 (2H, кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, <u>CH₂</u> CH ₃); 7,12 (2H, д, <i>J</i> = 8,2 Гц, C ₆ H ₄); 7,55 (2H, д, <i>J</i> = 8,2 Гц, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) 14,1; 18,8; 19,1; 61,8; 114,4; 122,4; 123,1; 131,6 (2C); 131,7 (2C); 132,4; 149,3; 160,7; 161,5; 165,8.
16b	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 1,38 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H, <u>CH₃</u> CH ₂); 2,00 (с, 3H, CH ₃); 2,43 (с, 3H, CH ₃); 4,37 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H, <u>CH₂</u> CH ₃); 7,31 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 7,58 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 7,70 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 8,19 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) 14,1; 18,7; 19,3; 61,9; 114,0; 121,9; 125,1; 129,2; 129,7; 132,5; 133,7; 148,6; 148,7; 159,8; 162,2; 165,6.
16c	¹ H ЯМР (200 МГц, CDCl ₃) 1,40 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H, <u>CH₃</u> CH ₂); 2,09 (с, 3H, CH ₃); 2,44 (с, 3H, CH ₃); 4,39 (кв, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H, <u>CH₂</u> CH ₃); 7,61–7,65 (м, 2H, C ₆ H ₄); 8,14–8,16 (м, 1H, C ₆ H ₄); 8,22–8,28 (м, 1H, C ₆ H ₄).
16d	¹ H ЯМР (200 МГц, CDCl ₃) 1,40 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H, <u>CH₃</u> CH ₂); 2,08 (с, 3H, CH ₃); 2,43 (с, 3H, CH ₃); 4,39 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H, <u>CH₂</u> CH ₃); 7,46 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,30 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H, C ₆ H ₄).

У порівнянні з похідними ізодегідратетової кислоти сполука **23** додатково має вільні положення 4 та 5. Ми з'ясували, що при взаємодії діазосолей **4** з кислотою **23** утворюються продукти арилювання селективно в третє положення піронового ядра, про що свідчать дані ЯМР-спектроскопії (КССВ для протонів пірону ≈ 7 Гц), (таблиця 2.6) а також дані рентгеноструктурного аналізу отримані для сполуки **24e** (рисунок 2.4). Реакцію, як і у випадку піридонів, проводили у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичних кількостей хлориду купруму(II) до повного виділення азоту. Виявилось, що 2-пірон-6-карбонова кислота є малоактивним субстратом у реакції Меєрвейна: сполуки **24a–e** одержали з невисокими виходами – до 20% (табл. 2.5).

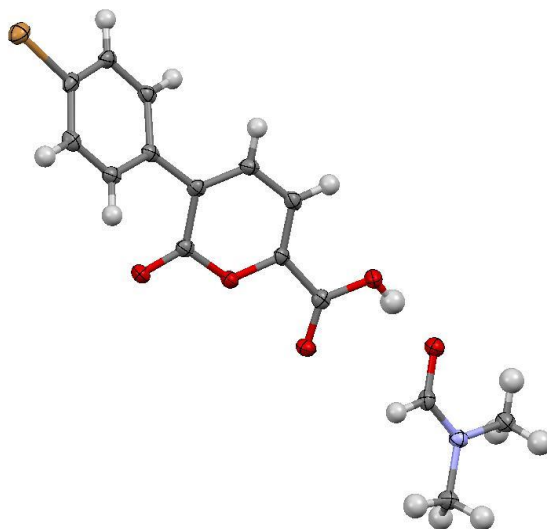
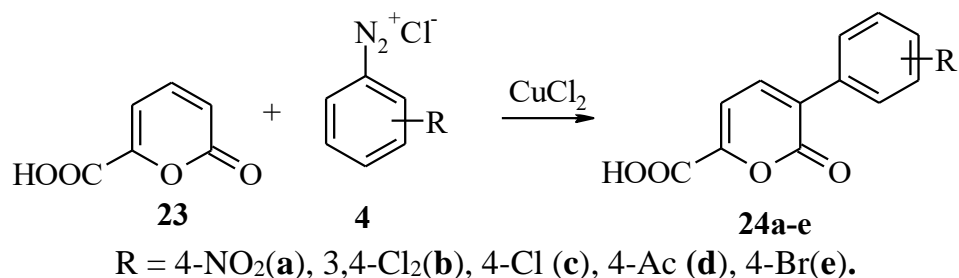


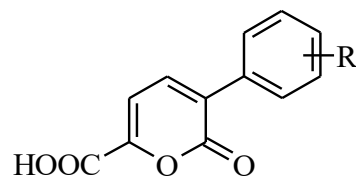
Рис. 2.4 Молекулярна структура сполуки **24e** (кристалосольват з DMF).

Варто відзначити, що при випробуванні 6-трихлорометил-2-пірону **22** у реакції з ароматичними солями діазонію нам не вдалось отримати відповідних продуктів реакції Меєрвейна, відбувалось осмолення реакційної суміші.

Для дослідження регіоселективності реакції арилювання похідних піран-2-ону ми 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-метилкртонової кислоти **25** у поліфосфорній кислоті [184]. Як виявилось, арильний радикал вступає лише в положення 3 піронового циклу, ближнє до карбонільної групи. Структура сполуки **27b** була підтверджена рентгеноструктурним аналізом (рис. 2.5). Ізобутенільна група та фенільне кільце скручуються відносно площини кільця пірону на $\sim 11,3^\circ$ та $\sim 41,9^\circ$ відповідно. Кристалічна упаковка регулюється утворенням водневих зв'язків типу C–H...O.

Таблиця 2.5

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу 3-арил-2-пірон-6-карбонових кислот **24a–e**



Номер сполуки	R	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
24a	4-NO ₂	14	245–246 (EtOH–DMF)	55,95	3,21	4,88	C ₁₂ H ₇ NO ₆	55,18	2,70	5,36
24b	3,4-Cl ₂	20	229–230 (EtOH–DMF)	50,99	1,52	–	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ O ₄	50,56	2,12	–
24c	4-Cl	13	224–225 (EtOH–DMF)	58,03	2,35	–	C ₁₂ H ₇ ClO ₄	57,51	2,82	–
24d	4-Ac	11	250–251 (EtOH–DMF)	65,33	3,28	–	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	65,12	3,90	–
24e	4-Br	14	256–257 (EtOH–DMF)	48,06	2,89	–	C ₁₂ H ₇ BrO ₄	48,84	2,39	–

Таблиця 2.6

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **24a–e**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
24a	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,73 і 2,89 (с+с, 3H+3H, ДМФА); 7,29 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон); 7,95 (с, 1H, ДМФА); 7,99–8,03 (м, 3H, C_6H_4 + пірон); 8,31 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 31,25 (ДМФА); 36,25 (ДМФА); 111,07; 123,88 (2C); 128,81; 130,14 (2C); 140,95; 142,24; 147,88; 149,96; 159,77; 160,65; 162,78 (ДМФА).
24b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,24 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H, пірон); 7,70 – 7,75 (м, 2H, C_6H_3); 7,95 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, пірон); 8,02 (с, 1H, C_6H_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 110,84; 128,03; 129,00; 130,58; 130,98; 131,55; 132,12; 135,00; 141,30; 145,28; 159,13; 159,94.
24c	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон); 7,51 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,73 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,83 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 111,39; 128,06 (2C); 129,75; 130,60 (2C); 133,19; 134,37; 140,39; 148,86; 160,07; 160,64.
24d	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,60 (с, 3H, CH_3); 7,26 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон); 7,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,92 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон); 8,01 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 27,28; 111,14; 123,45; 128,61 (2C); 129,06 (2C); 130,12; 137,23; 138,87; 141,33; 159,98; 160,74; 198,15.
24e	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон); 7,63 – 7,70 (м, 4H, C_6H_4); 7,85 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 111,25; 123,06; 129,71; 130,86 (2C); 131,80 (2C); 133,62; 140,37; 149,07; 159,95; 160,74.

Будову продуктів підтверджено також методом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії (таблиця 2.8). Виходи та температури плавлення представлені в таблиці 2.7.

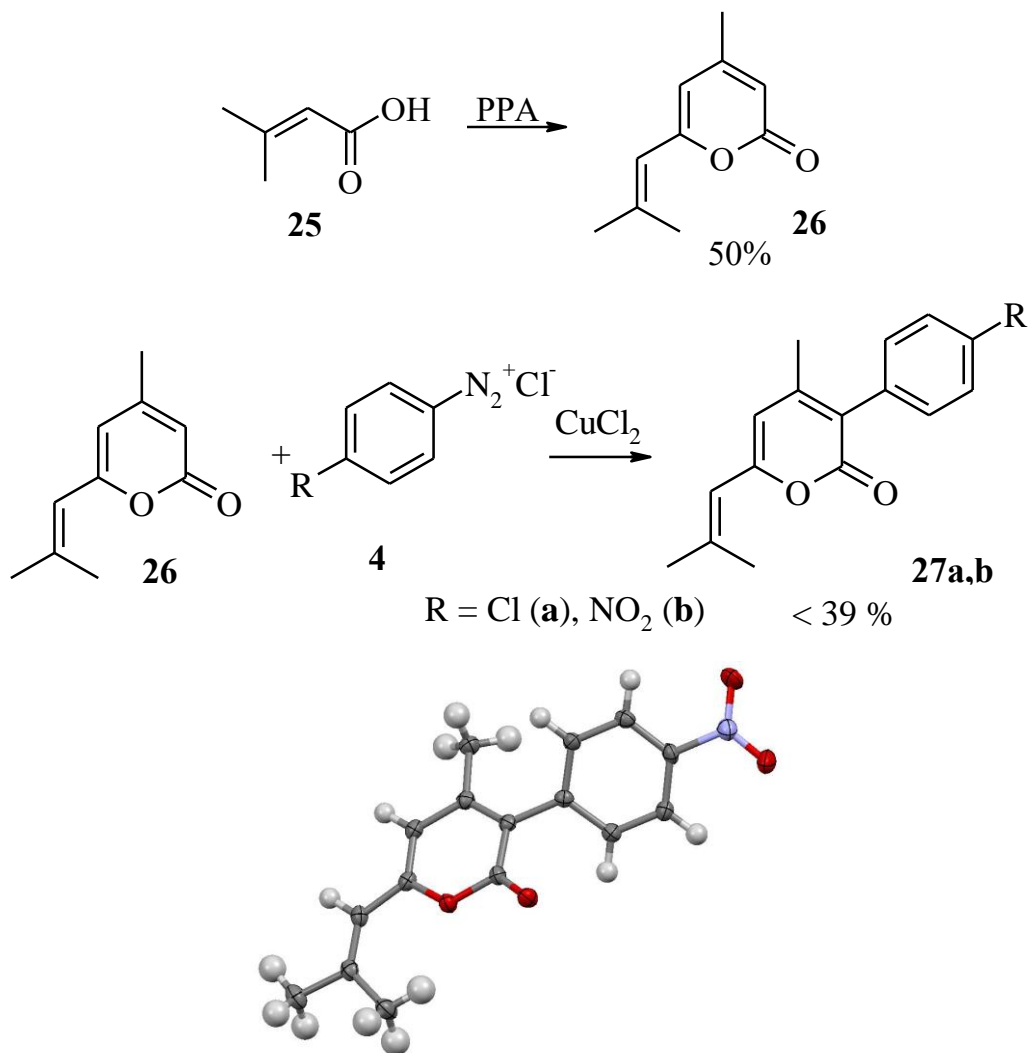
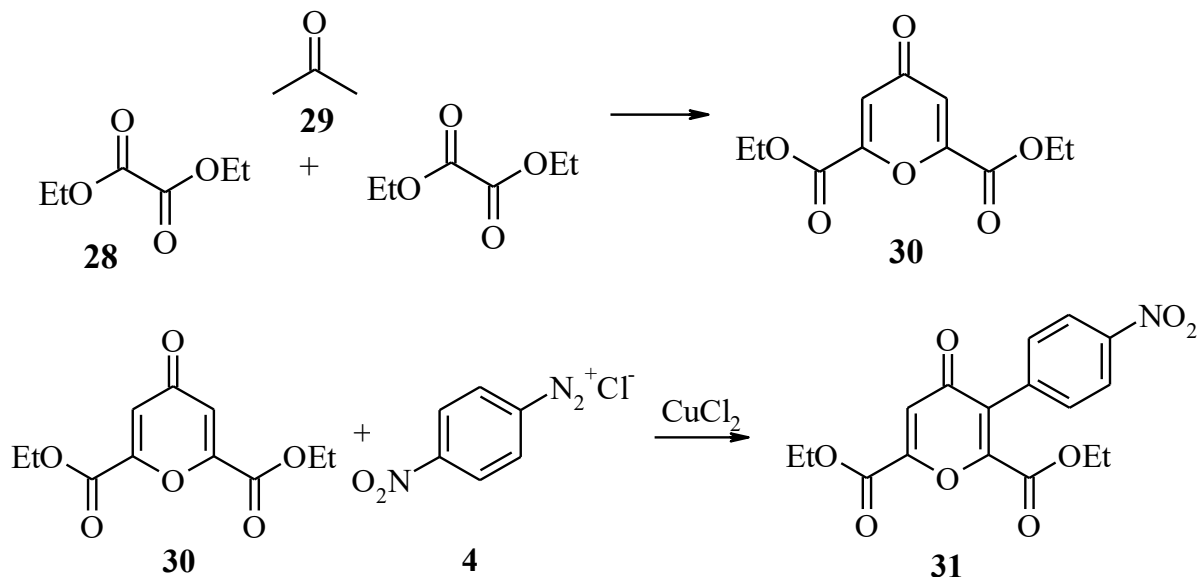


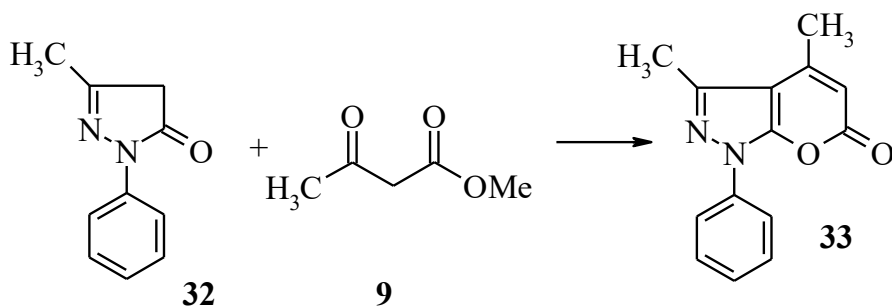
Рис 2.5 Молекулярна структура 3-(4-нітрофеніл)-4-метил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-2H-піран-2-ону **27b**

Отже, ми показали можливість арилювання 2-піридонів та 2-піронів арендіазонієвими солями на широкому спектрі субстратів. З іншого боку, похідні 4-пірону в таких реакціях не досліджували. З цією метою ми синтезували діетиловий ефір хелідонової кислоти **30** [185]. Як з'ясувалось, піран-4-он **30** виявив низьку активність; продукт арилювання **31** у положення 3 піронового кільця одержали з виходом 21%. Як і випадку з похідними 1-метил-

3-арилпіридону, арильні похідні діетилового естеру хелідонової кислоти виявились добре розчинними, що завадило нам поширити цю реакцію на більше коло замісників в ароматичному ядрі.

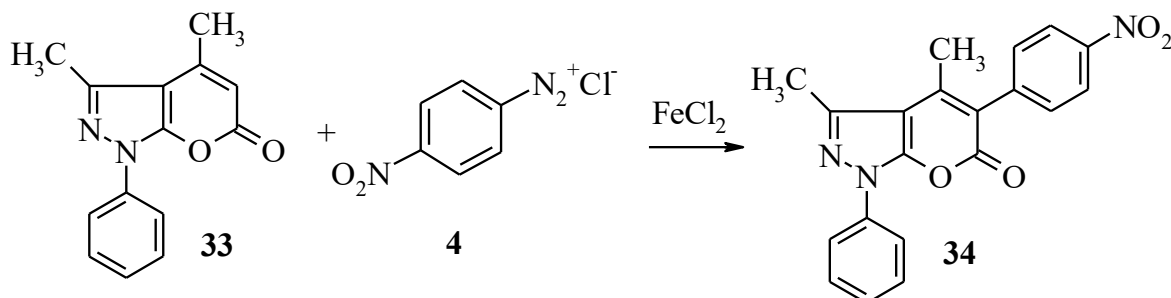


Для з'ясування реакційної здатності піронів, анельованих з гетероциклічним фрагментом, ми синтезували сполуку **33**, виходячи з 1-феніл-3-метилпіразолону **32** та метилацетооцтового естеру **9**. Реакція проходить при кількогодинному кип'ятінні обох реагентів при 150–170°C [186]:



Ми дослідили поведінку пірано[2,3-с]піразолону **33** у реакції з солями арендіазонію і виявилось, що реакція не відбувається за наявності CuCl_2 як каталізатора. Діазонієва сіль **4** активно розкладається, а вихідну сполуку **33** виділили незмінною з реакційної суміші. Як відзначено у літературному огляді, крім солей міді у реакції Меєрвейна може бути використаний хлорид заліза(II). Застосування FeCl_2 у системі диметилформамід-вода дало змогу провести

реакцію: речовина **34** була виділена з виходом 28%. Ми пояснюємо цей факт різною стабільністю проміжних комплексних йонів у разі застосування солей міді чи заліза.



Таблиця 2.7

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук **27**, **31** та **34**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
27a	40	82–83 (EtOH)	70,17	5,29	–	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₂	69,95	5,50	–
27b	62	158–159 (EtOH–DMF)	67,59	5,56	5,12	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄	67,36	5,30	4,91
31	21	118–120 (EtOH–H ₂ O)	56,27	4,34	3,66	C ₁₇ H ₁₅ NO ₈	56,51	4,18	3,88
34	28	>300 (EtOH–DMF)	66,75	4,29	11,33	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₄	66,48	4,18	11,63

Таблиця 2.8

Дані спектрів ЯМР ¹H та ¹³C сполук **27**, **31** та **34**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ, м.ч.
27a	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 1,94 (с, 3H, CH ₃); 2,02 (с, 3H, CH ₃); 2,16 (с, 3H, CH ₃); 5,81 (с, 1H, CH); 5,98 (с, 1H, 5-H-пірон); 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,37 (д, J=7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃): 20,3; 20,7; 28,0; 108,2; 116,9; 128,3 (2C); 131,3 (2C); 132,6; 133,4; 145,0; 151,7; 158,2; 161,9.
27b	¹ H ЯМР (200 МГц, CDCl ₃): 1,97 (с, 3H, CH ₃); 2,07 (с, 3H, CH ₃); 2,19 (с, 3H, CH ₃); 5,84 (с, 1H, CH); 6,01 (с, 1H, 5-H пірон); 7,49 (д, J=8,9 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,27 (д, J=8,9 Гц, 2H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (50 МГц, CDCl ₃): 20,5; 21,0; 28,3; 108,2; 116,9; 120,3; 123,4 (2C); 131,3 (2C); 141,3; 147,3; 152,5; 159,2.

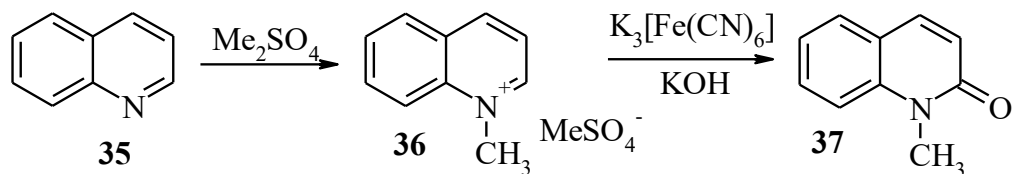
31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 1,12 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H, CH ₃); 1,44 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H, CH ₃); 4,21 (кв, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H, CH ₂); 4,48 (кв, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H, CH ₂); 7,28 (с, 1H, пірон); 7,42 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,29 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) δ 177,42; 159,56; 159,00; 152,47; 150,93; 147,92; 137,01; 130,41; 123,30; 119,11; 77,31; 77,00; 76,68; 63,38; 63,17; 13,97; 13,52.
34*	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 2,17 (с, 3H, CH ₃); 2,40 (с, 3H, CH ₃); 7,19 (т, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H, Ph); 7,31 – 7,36 (м, 4H, Ph); 7,70 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,13 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃): 14,7; 17,5; 102,0; 115,4; 120,2 (2C); 123,1 (2C); 126,9; 129,0 (2C); 131,4 (2C); 140,3; 140,9; 144,5; 146,8; 148,4; 149,8; 158,7.

* Мас-спектр сполуки **34** *m/z* (I, %): 361 (M⁺,100), 256 (10), 142 (38).

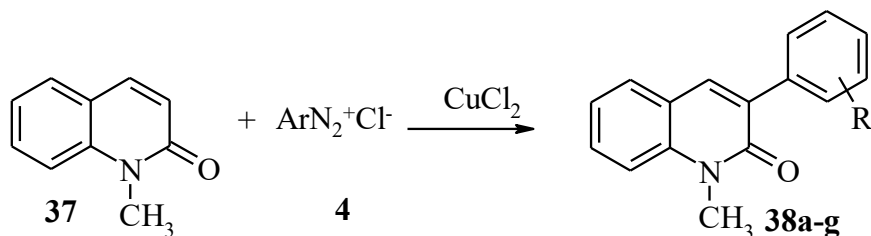
2.2 Арилювання похідних хінолону та кумарину

Серед похідних конденсованих гетероциклів найбільш вивченими в реакції Меєрвейна є похідні кумарину та N-оксиду хіноліну (див. підрозділ 1.4). Натомість, похідні хінолін-2-ону у цій реакції не досліджували. В той же час, відомо, що похідні арил(гетарил)хінолін-2-онів входять до складу багатьох біологічно активних речовин, які володіють антибактеріальною, кардіотонічною, протипухлинною та антивірусною дією [187–192], а також є корисними матеріалами для харчової, нафтопереробної та лакофарбової промисловості [193–196]. Тому і синтез таких речовин привертає значну увагу науковців.

Ми вивчили взаємодію 1-метилхінолін-2-ону **37** з ароматичними солями діазонію і знайшли умови, в яких відбувається арилювання в положення 3 хінолінового кільця. Вихідний 1-метил-1*H*-хінолін-2-он (N-метилкарбостирил) **37** ми синтезували за методикою, близькою до описаної [197], виходячи з хіноліну **35**. N-метилування хіноліну здійснювали диметилсульфатом, а потім окиснювали отриману сіль за допомогою K₃[Fe(CN)₆] у лужному середовищі:

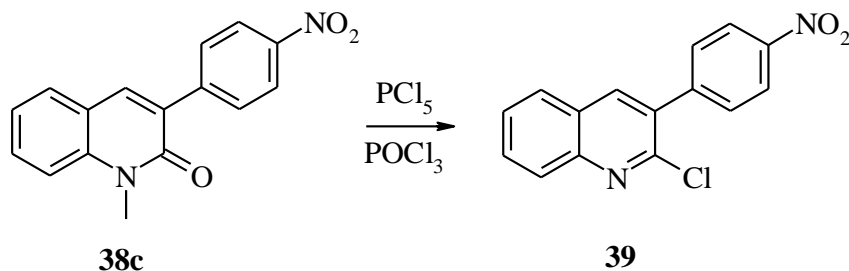


Встановлено, зокрема, що арендіазоній хлориди **4** взаємодіють з N-метилкарбостирилом **37** за наявності CuCl_2 , що дало змогу одержати 3-арил-1-метилхінолін-2-они **38a–f** з помірними виходами (32–44%). Найкраще реакція проходить в кислому середовищі, натомість, при попередній нейтралізації діазосоли утворюються темно забарвлені речовини і вихід цільових продуктів значно падає. Виходи і температури плавлення одержаних речовин наведені в таблиці 2.9, а характеристики спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР – у таблиці 2.10.



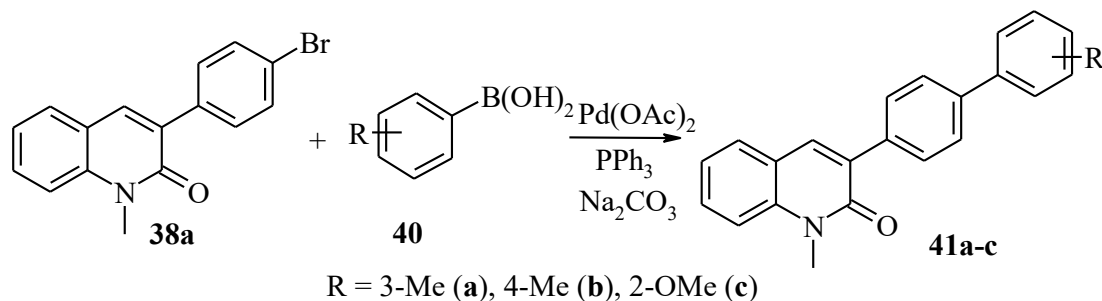
$\text{R} = 4\text{-Br (a)}; 3\text{-NO}_2 \text{ (b)}; 4\text{-NO}_2 \text{ (c)}; 4\text{-COCH}_3 \text{ (d)}; 4\text{-SO}_2\text{NH}_2 \text{ (e)}; 2\text{-Cl-4-NO}_2 \text{ (f)}; 4\text{-Cl (g)}$

Отримані 3-арилхінолони **38** виявились придатними для подальшої функціоналізації. Зокрема, ми дослідили перетворення сполуки **38c** у 2-хлорхінолін **39**. Таке перетворення реалізується при довготривалому кип'ятінні (14 днів) сполуки **38c** у суміші оксихлориду та пентахлориду фосфору. Слід відзначити, що для N-метилкарбостирилу **37** аналогічне перетворення відбувається за 8 годин [197], що вказує на нижчу реакційну здатність 3-арилхінолонів.



Як виявилось, атом хлору у сполучі **39** є малоактивним. Так, 2-хлорхінолін **39** не вступає в реакції з низкою S- та N-нуклеофілів.

Також, ми показали, що продукт **38a** дуже добре вступає у реакції крос-сполучення з арилборними кислотами (реакція Сузукі), утворюючи похідні хінолону типу **41**:



Арилкумарини є практично корисним класом сполук і методи їхнього одержання інтенсивно розробляються. Багато похідних кумарину мають широке практичне застосування. Серед них – компоненти для сонячних батарей [196], барвники для лазерів [198], аналітичні реагенти [199] тощо. Крім того, кумарин і його похідні поширені в природі, серед них є багато лікарських засобів, які використовують для лікування різних недуг [200–202], а в медичній хімії цей клас сполук відносять до привілейованих структур. З іншого боку, похідні 4-арилкумарину досліджені мало. Тому розробка нових зручних методів синтезу таких похідних є актуальним завданням. Проте, якщо говорити про найдоступніший варіант арилювання – арендіазонієвими солями, то дотепер у цій реакції добре вивчено фактично лише декілька похідних кумарину [1]. Зважаючи на те, що можливість арилювання циклічних ненасичених сполук в умовах реакції Меєрвейна цілком залежить від їхньої будови, електронних ефектів, передбачити *a priori* позитивний результат у разі застосування заміщених кумаринів складно.

Характеристики продуктів арилювання похідних хінолону **38**, **39** та **41**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
38a	39	165–166 (EtOH)	61,02	4,09	4,32	C ₁₆ H ₁₂ BrNO	61,17	3,85	4,46
38b	36	148–149 (EtOH)	68,32	4,14	9,76	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	68,57	4,32	9,99
38c	44	205–207 (EtOH–DMF)	68,49	4,39	9,87	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	68,57	4,32	9,99
38d	32	151–152 (EtOH)	78,11	5,67	4,89	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77,96	5,45	5,05
38e	41	282–283 (EtOH–DMF)	61,37	4,64	9,08	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	61,13	4,49	8,91
38f	37	182–183 (EtOH–DMF)	61,23	3,23	8,68	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	61,06	3,52	8,90
38g	38	159–161 (EtOH–DMF)	71,41	4,62	4,99	C ₁₆ H ₁₂ ClNO	71,25	4,48	5,19
39*	74	156–157 (EtOH)	63,65	3,36	9,53	C ₁₅ H ₉ ClN ₂ O ₂	63,28	3,19	9,84
41a	87	125–126 (EtOH)	84,76	5,66	4,43	C ₂₃ H ₁₉ NO	84,89	5,89	4,30
41b	92	142–143 (EtOH)	84,70	5,97	4,47	C ₂₃ H ₁₉ NO	84,89	5,89	4,30
41c	95	98–100 (EtOH)	80,73	5,40	4,26	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	80,92	5,61	4,10

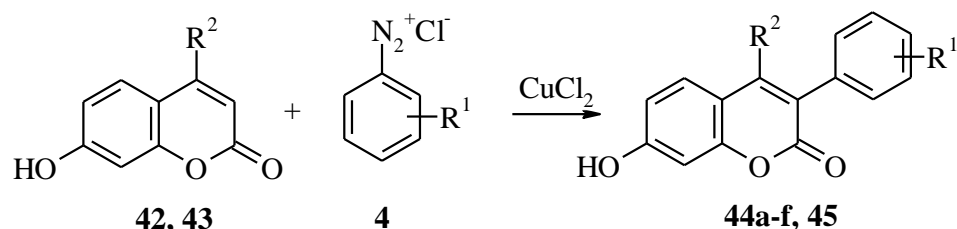
* Мас-спектр **39** m/z (I, %): 277 (M⁺,70), 262 (100), 234 (48), 219 (34), 204 (11), 190 (15).

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **38 а–г та 39**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
38a	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 3,77(с, 3Н, CH_3); 7,25 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,36 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,5–7,65 (м, 6Н); 7,77 (с, 1Н, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 29,9; 114,0; 116,7; 120,5; 122,2; 122,3; 127,4; 128,9; 130,5; 131,2; 135,6; 136,8; 139,6; 161,1.
38b	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 3,69 (с, 3Н, CH_3); 7,30 (т, $J = 7,4$ Гц, 1Н, хінолон); 7,41 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н); 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н); 7,63–7,67 (м, 2Н); 7,90 (с, 1Н, 3-Н хінолон); 8,11 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, C_6H_4); 8,19 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, C_6H_4); 8,57 (с, 1Н, C_6H_4). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 30,0; 114,1; 120,2; 122,6; 122,7; 123,7; 128,9; 129,2; 129,7; 131,1; 135,1; 137,8; 138,2; 139,8; 148,0; 175,0.
38c	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 3,81 (с, 3Н, CH_3); 7,30 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,41 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,62 – 7,67 (м, 2Н); 7,91 (м, 3Н, C_6H_4 +3-Н хінолон); 8,27 (д, $J = 8,6$ Гц, 2Н, C_6H_4). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 30,0; 114,2; 120,2; 122,6; 123,3 (2С); 129,3; 129,8 (2С); 130,0; 131,4; 131,2; 138,2; 140,0; 143,3; 147,3; 160,8.
38d	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 2,60 (с, 3Н, COCH_3); 3,75 (с, 3Н, NCH_3); 7,24 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,34 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н, хінолон); 7,54–7,60 (м, 2Н); 7,76–7,83 (м, 3Н); 7,97 (д, $J = 7,4$ Гц, 2Н, C_6H_4).
38e	ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO): 3,69 (с, 3Н, CH_3); 7,30 (т, $J = 7,4$ Гц, 1Н, хінолон); 7,41–7,45 (м, 2Н, C_6H_6); 7,54 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н, хінолон); 7,65 (т, $J = 7,4$ Гц, 1Н, хінолон); 7,80 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,87–7,95 (м, 4Н, NH_2 + C_6H_4); 8,18 (с, 1Н, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO): 30,2; 115,1; 120,4; 122,8; 125,7 (2С); 129,7(3С); 130,0; 131,6; 138,4; 140,0; 140,5; 143,7; 160,6.
38f	ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO): 3,70 (с, 3Н, CH_3); 7,34 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,61 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н, хінолон); 7,71 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 7,75 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н, C_6H_3); 7,81 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н, хінолон); 8,08 (с, 1Н, 3-Н хінолон); 8,26 (д,д, $J=8,2$ Гц і 2,3 Гц, 1Н, C_6H_3); 8,39 (д, $J = 2,3$ Гц, 1Н, C_6H_3). ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO): 30,2; 115,3; 119,8; 122,5; 122,9; 124,5; 129,3; 129,8; 132,1; 133,4; 134,6; 139,7; 140,3; 143,3; 148,1; 159,6.
38g	ЯМР ^1H : (400 МГц, DMSO): 3,68 (с, 3Н, CH_3); 7,29 (т, $J = 7,0$ Гц, 1Н, хінолон); 7,48 (д, $J = 8,1$ Гц, 2Н, C_6H_4); 7,53 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н, хінолон); 7,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н, хінолон); 7,76 (м, 3Н, хінолон + C_6H_4); 8,11 (с, 1Н, 3-Н хінолон).
39	^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): 7,63 (т, $J = 7,7$ Гц, 1Н, 7Н-хінолін); 7,72 (д, $J = 8,7$ Гц, 2Н, C_6H_4); 7,80 (т, $J = 7,7$ Гц, 1Н, 6Н-хінолін); 7,89 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н, 8Н-хінолін); 8,07 (д, $J = 8,5$ Гц, 1Н, 5Н-хінолін); 8,16 (с, 1Н, 4Н-хінолін); 8,33 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 123,42 (2С); 126,76; 127,61; 127,70; 128,28; 130,64 (2С); 131,17; 132,36; 139,01; 143,91; 147,19; 147,53; 148,18.

Ми розширили межі реакції гідроксизаміщених кумаринів **42** та **43** 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.

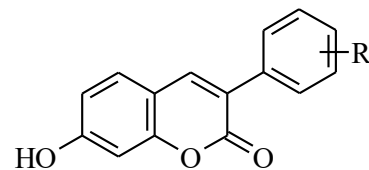
З'ясовано, що арильний радикал вступає у третє положення кумаринового фрагменту. Цей факт підтверджено спектрами ЯМР, дані яких наведено у таблиці 2.12. Реакція проходить у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичних кількостей купрум(II) хлориду з виходами до 32% (таблиця 2.11):



44: R² = H; R¹=4-NO₂ (a), 4-Br (b), 4-Ac (c), 4-Cl (d), 3-NO₂ (e), 3,4-Cl₂ (f). **45:** R² = CH₃; R¹=3-NO₂

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 (у кращому випадку відбувалось *inco*-заміщення замісника у положенні 3), тому нашу увагу привернув 3-гідроксикумарин **49**, у якому електронна густина зміщена таким чином, що реакційноздатним стає атом карбону у положенні 4. 3-Гідроксикумарини одержували взаємодією саліцилового альдегіду і ацетилгліцину в середовищі оцтового ангідриду.

Таблиця 2.11

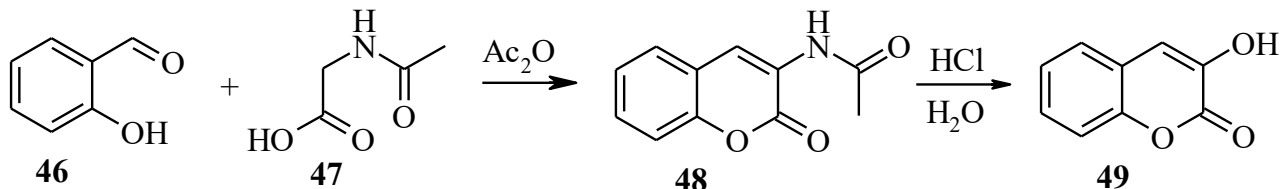
Характеристики продуктів арилювання похідних 7-гідроксикумарину **44** та **45****44a-f**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
44a	29	287–288 (EtOH–DMF)	63,83	3,15	4,79	C ₁₅ H ₉ NO ₅	63,61	3,20	4,95
44b	24	252–255 (EtOH–DMF)	56,55	2,59	–	C ₁₅ H ₉ BrO ₃	56,81	2,86	–
44c	23	258–259 (EtOH–DMF)	72,46	4,55	–	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	72,85	4,32	–
44d	23	>260 субл (EtOH–DMF)	66,28	3,06	–	C ₁₅ H ₉ ClO ₃	66,07	3,33	–
44e	24	>285 субл (EtOH–DMF)	63,90	3,11	4,81	C ₁₅ H ₉ NO ₅	63,61	3,20	4,95
44f	29	263–264 (EtOH–DMF)	58,39	2,79	–	C ₁₅ H ₈ Cl ₂ O ₃	58,66	2,63	–
45	32	298–300 (EtOH–DMF)	64,33	3,99	4,50	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅	64,65	3,73	4,71

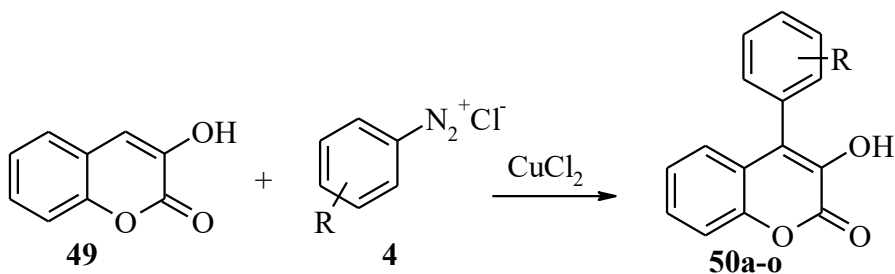
Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **44 а–f** та **45**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
44а	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 8,36 (с, 1H, 4-Н кумарин); 8,28 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,00 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,64 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин); 6,84 (дд, $J = 8,5$ і $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин); 6,77 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 8-Н кумарин). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 162,74; 160,14; 155,89; 147,11; 143,67; 142,34; 131,14; 129,78 (2C); 123,80 (2C); 120,26; 114,29; 112,20; 102,28.
44b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,65 (с, 1H, OH); 8,20 (с, 1H, 4-Н кумарин); 7,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,63 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,60 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин); 6,83 (дд, $J = 8,5$ і $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин); 6,75 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 8-Н кумарин). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 161,98; 160,34; 155,50; 141,89; 134,79; 131,58 (2C); 130,78 (2C); 130,62; 121,76; 121,34; 114,00; 112,37; 102,23.
44с	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 8,30 (с, 1H, 4-Н кумарин), 8,02 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,88 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,63 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин), 6,84 (дд, $J = 8,5$, $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин), 6,76 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 7-Н кумарин), 2,61 (с, 3H, COCH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 160,29; 155,75; 142,73; 140,22; 136,40; 130,84; 130,13; 128,83 (2C); 128,25 (2C); 123,45; 114,21; 102,26; 27,50.
44d	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,64 (с, 1H, OH); 8,19 (с, 1H, 4-Н кумарин); 7,73 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,60 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин); 7,49 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 6,83 (дд, $J = 8,5$ і $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин); 6,75 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 8-Н кумарин). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 161,95; 160,39; 155,49; 141,89; 134,41; 133,14; 130,60; 130,48 (2C); 128,65 (2C); 121,30; 113,98; 112,37; 102,22.
44е	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,74 (с, 1H, OH); 8,60 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H, 2-Н C_6H_4); 8,39 (с, 1H, 4-Н кумарин); 8,23 (ддд, $J = 8,2$ і $2,3$ і $0,9$ Гц, 1H, C_6H_4); 8,17 (ддд, $J = 7,8$ і $1,6$ і $1,0$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,74 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H, 5-Н C_6H_4); 7,64 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин); 6,85 (дд, $J = 8,5$ і $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин); 6,78 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 8-Н кумарин). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 162,4; 160,34; 155,74; 148,19; 143,06; 137,16; 135,10; 130,94; 130,22; 123,25; 123,12; 120,13; 114,17; 112,26; 102,29.
44f	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,72 (с, 1H, OH); 8,30 (с, 1H, 4-Н кумарин); 7,99 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H, 2-Н C_6H_4); 7,73 (дд, $J = 8,5$ і $2,0$ Гц, 1H, 6-Н C_6H_4); 7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, 5-Н C_6H_4); 7,60 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, 5-Н кумарин); 6,84 (дд, $J = 8,5$ і $2,3$ Гц, 1H, 6-Н кумарин); 6,76 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H, 8-Н кумарин). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 162,78; 162,30; 160,20; 155,63; 142,66; 136,17; 131,38; 130,93; 130,77; 130,38; 128,85; 119,85; 114,13; 112,24; 102,25.
45	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 10,62 (с, 1H, OH); 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 7,82-7,68 (м, 3H); 6,85 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); 6,77 (с, 1H); 2,23 (с, 3H, CH_3).

Отриманий на першій стадії 3-ацетамідокумарин **48** легко гідролізується 10% соляною кислотою до 3-гідроксикумарину **49**:

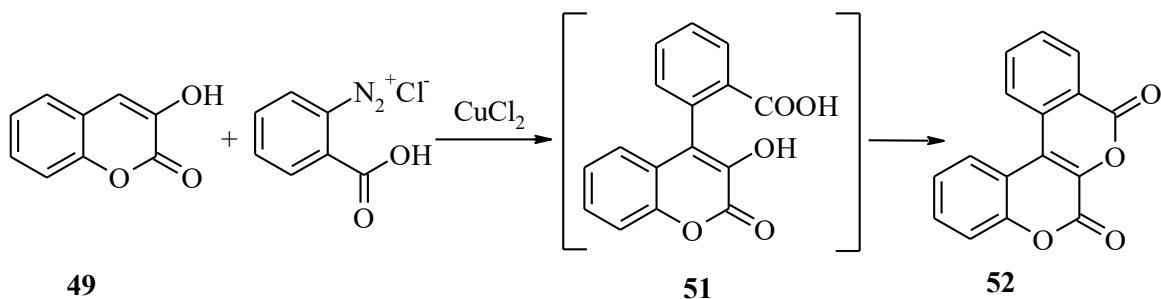


Як виявилось, 3-гідроксикумарин реагує з арендіазонієвими солями за наявності хлориду міді з утворенням 4-арил-3-гідроксикумаринів **50** (табл. 2.13 і 2.14) із прийнятними, як для таких реакцій, виходами (до 50%). Слід відзначити, що арилювання добре проходить з арендіазонієвими солями, які містять як донорні, так і акцепторні замісники:

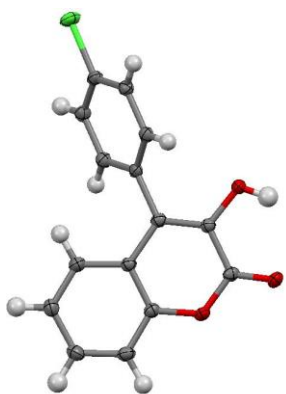


R = 2-Br (**a**), 2-F (**b**), 4-Br (**c**), 4- CH_3 (**d**), 4-Ac (**e**), 4-Cl (**f**), 3- NO_2 (**g**), 4- NO_2 (**h**), 4-COOEt (**i**), 2,6- Cl_2 (**j**), 4-OMe (**k**), 2-Cl (**l**), 2- NO_2 -4O CH_3 (**m**), 4- SO_2NH_2 (**n**), 2- CH_3 -4- NO_2 (**o**)

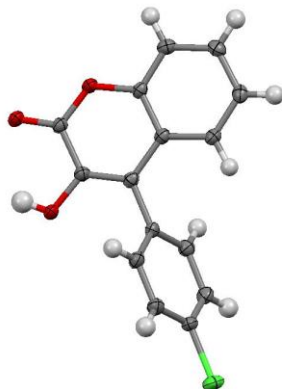
Цікаво, що при взаємодії 3-гідроксикумарину з 2-карбоксиарендіазоній хлоридом в умовах реакції відбувається циклізація з утворенням ще одного лактонного кільця (сполука **52**):



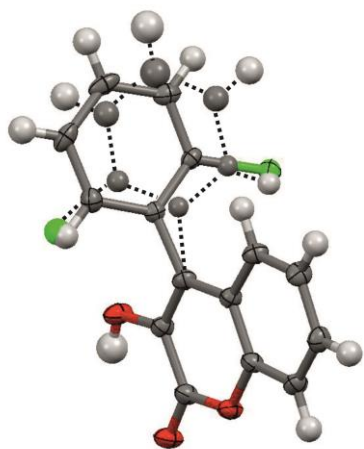
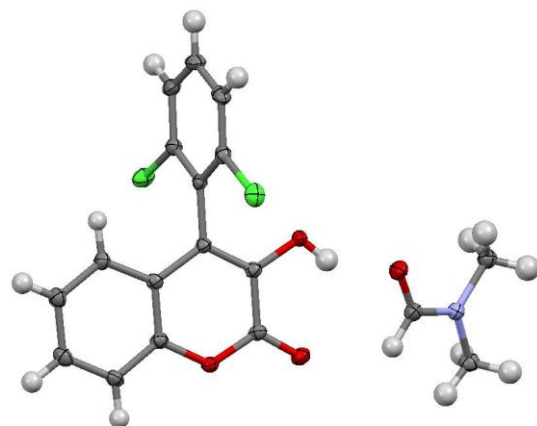
Будову деяких з одержаних продуктів арилювання 3-гідроксикумарину доведено рентгеноструктурним аналізом, рис. 2.6:



50 f (R = 4-Cl)



50 j (R = 2,6-Cl₂)



50 l (R = 2-Cl)

Рис. 2.6 Молекулярна структура 3-гідрокси-4-арилкумаринів **50 f**, **j**, **l** за даними РСА

Таблиця 2.13

Характеристики сполук **50a–o** і **52**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто- формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
50a	49	230 (EtOH–DMF)	56,95	2,69	–	C ₁₅ H ₉ BrO ₃	56,81	2,86	–
50b	51	209–210 (EtOH–DMF)	70,18	2,65	–	C ₁₅ H ₉ FO ₃	70,31	3,54	–
50c	37	279–281 (EtOH–DMF)	56,96	3,04	–	C ₁₅ H ₉ BrO ₃	56,81	2,86	–
50d	43	222–223 (EtOH–DMF)	76,33	4,91	–	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	76,18	4,79	–
50e	44	234–236 субл (EtOH–DMF)	72,99	4,18	–	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	72,85	4,32	–
50f	43	248–250 (EtOH–DMF)	66,21	3,09	–	C ₁₅ H ₉ ClO ₃	66,07	3,33	–
50g	39	233–235 (EtOH–DMF)	63,85	3,08	4,69	C ₁₅ H ₉ NO ₅	63,61	3,20	4,95
50h	51	295 (EtOH–DMF)	63,49	3,05	5,10	C ₁₅ H ₉ NO ₅	63,61	3,20	4,95
50i	39	>280 субл (EtOH–DMF)	69,81	4,40	–	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	69,67	4,55	–
50j	36	231 (EtOH–DMF)	58,52	2,48	–	C ₁₅ H ₈ Cl ₂ O ₃	58,66	2,63	–
50k	18	230–232 (EtOH–DMF)	71,77	4,72	–	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	71,64	4,58	–
50l	33	225 (EtOH–DMF)	66,23	3,58	–	C ₁₅ H ₉ ClO ₃	66,07	3,33	–
50m	19	239–241 (EtOH–DMF)	61,20	3,68	4,31	C ₁₆ H ₁₁ NO ₆	61,35	3,54	4,47
50n	29	302–303 (EtOH–DMF)	56,55	3,28	4,61	C ₁₅ H ₁₁ NO ₅ S	56,78	3,49	4,41
50o	20	235–236 (EtOH–DMF)	64,78	3,55	4,60	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅	64,65	3,73	4,71
52	24	232–233 (EtOH–DMF)	72,60	3,21	–	C ₁₆ H ₈ O ₄	72,73	3,05	–

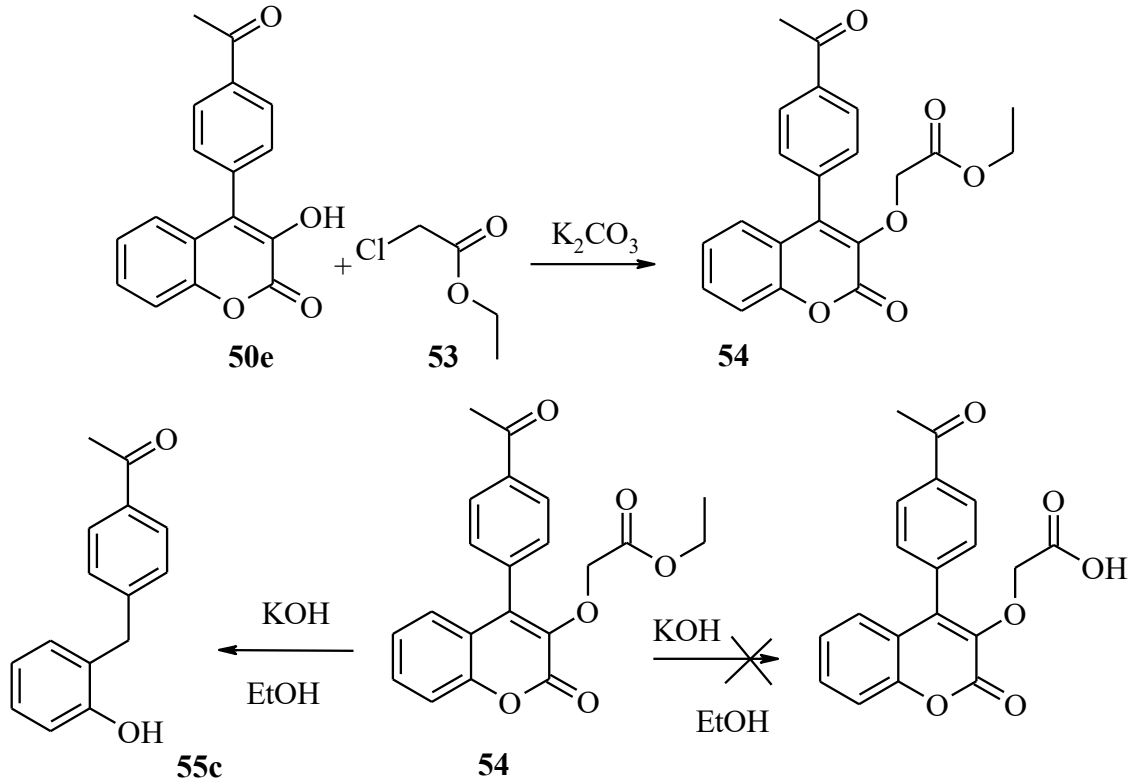
Таблиця 2.14

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **50**

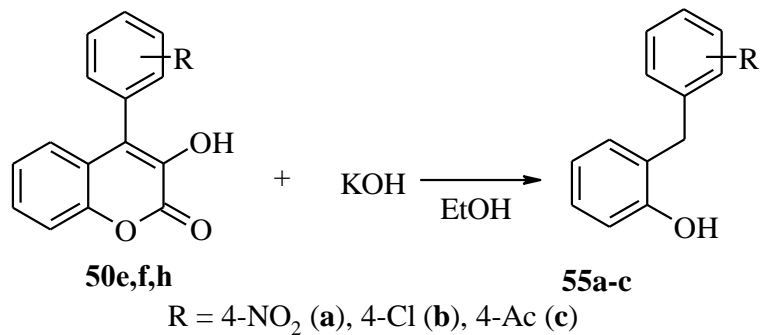
№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
50a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 6,65 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, кумарин); 7,22 (т.д, $J = 8,0$ і 1,6 Гц, кумарин); 7,367,46 (м, 4H, C_6H_4); 7,55 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, кумарин); 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, кумарин); 10,31 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, DMSO): 116,6; 121,0; 123,4; 125,0; 125,3; 126,5; 128,5; 128,6; 131,0; 131,9; 133,2; 133,8; 138,7; 148,9; 159,1.
50b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 6,97 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, кумарин); 7,21–7,26 (м, 1H, кумарин); 7,34–7,46 (м, 5H, кумарин+ C_6H_4); 7,537,59 (м, 1H, кумарин); 10,36 (с, 1H, OH).
50c	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,06 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, кумарин); 7,20–7,26 (м, 1H, кумарин); 7,35 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,42 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H, кумарин); 7,73 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, C_6H_4); 10,14 (с, 1H, OH).
50d	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,39 (с, 3H, CH_3); 7,09–7,13 (м, 1H, кумарин); 7,21–7,24 (м, 1H, кумарин); 7,27 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,34 (д, 2H, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4); 7,42 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H, кумарин); 9,88 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 21,4; 116,6; 121,7; 125,1; 125,6; 127,2; 128,4; 129,4; 129,5 (2C); 130,0 (2C); 138,1; 138,2; 149,1; 159,3.
50e	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 2,35 (с, 3H, CH_3); 6,89 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, кумарин); 7,04–7,12 (м, 1H, кумарин); 7,28–7,29 (м, 2H, кумарин); 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 10,09 (с, 1H, OH).
50f	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,07 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, кумарин); 7,25 (м, 1H, кумарин); 7,40–7,46 (м, 4H, C_6H_4 +кумарин); 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, C_6H_4); 10,11 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 116,7; 121,3; 125,2; 125,3; 125,9; 128,5; 129,1 (2C); 131,3; 132,1 (2C); 133,6; 138,4; 149,1; 159,2.
50g	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, кумарин); 7,15–7,22 (м, 2H, кумарин); 7,41 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H, кумарин); 7,80–7,89 (м, 2H, C_6H_4); 8,23 (с, 1H, C_6H_4); 8,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, C_6H_4); 10,41 (с, 1H, OH).

50h	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 7,03 (д, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H, кумарин); 7,25 (м, 1H, кумарин); 7,40–7,50 (м, 2H, кумарин); 7,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,38 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 10,42 (с, 1H, OH).
50i	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,35 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H, CH ₃); 4,36 (кв, <i>J</i> = 3,2 Гц, 2H, CH ₂); 7,03 (м, 1H, кумарин); 7,24 (м, 1H, кумарин); 7,44 (м, 2H, кумарин); 7,54 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 8,10 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 10,19 (с, 1H, OH).
50j	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO): 6,77 (д.д, <i>J</i> = 7,9 і 1,2 Гц, 1H, кумарин); 7,26 (д.д, <i>J</i> = 4,8 і 5,6 Гц, 1H, кумарин); 7,49 (м, 2H, кумарин); 7,58 (д.д, <i>J</i> = 7,9 і 9,0 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 7,68 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 10,66 (с, 1H, OH). ¹³ C ЯМР (150 МГц, DMSO): 116,8; 119,8; 122,6; 124,2; 125,7; 128,8; 129,0 (2C); 130,5; 132,0; 134,6; 139,2; 148,9; 158,8.
50k	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 3,83 (с, 3H, CH ₃); 7,09 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,15 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H, кумарин); 7,22–7,28 (м, 1H, кумарин); 7,33 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,40–7,45 (м, 2H, кумарин); 9,85 (с, 1H, OH). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 55,7; 114,4 (2C); 116,7; 121,8; 124,3; 125,1; 125,6; 127,0; 128,4; 131,5 (2C); 138,1; 149,1; 159,4; 159,7.
50l	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 6,77 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H, кумарин); 7,23 (м, 1H, кумарин); 7,40 – 7,36 (м, 1H, кумарин); 7,45 – 7,41 (м, 2H, кумарин+C ₆ H ₄); 7,55 – 7,47 (м, 2H, C ₆ H ₄); 7,66–7,62 (м, 1H, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 116,7; 121,0; 124,8; 124,9; 125,4; 128,1; 128,6; 130,1; 131,0; 131,5; 131,9; 133,0; 138,8; 138,8; 159,1.
50m	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 3,92 (с, 3H, CH ₃); 6,97 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H, кумарин); 7,24 (м, 1H, кумарин); 7,47–7,44 (м, 4H, кумарин+C ₆ H ₃); 7,73 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H, C ₆ H ₃); 10,42 (с, 1H, OH). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 56,6; 110,3; 116,7; 118,9; 120,6; 121,1; 124,5; 124,9; 125,5; 128,8; 133,4; 137,9; 149,0; 149,9; 158,6; 160,4.
50n	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 7,02 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H, кумарин); 7,25 (м, 1H, кумарин); 7,46 (м, 4H, NH ₂ +кумарин); 7,60 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,97 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 10,23 (с, 1H, OH).
50o	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,21 (с, 3H, CH ₃); 6,77 (д.д, <i>J</i> = 8,0 і 1,0 Гц, 1H, кумарин); 7,22 (м, 1H, кумарин); 7,45 (м, 2H, кумарин); 7,51 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 8,18 (д.д, <i>J</i> = 8,4 і 2,5 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 8,30 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 10,38 (с, 1H, OH). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 19,5; 116,7; 120,9; 121,5; 124,7; 124,8; 125,2; 125,4; 128,6; 131,6; 138,7; 139,6; 139,7; 148,0; 149,1; 158,9.

З метою подальшої модифікації синтезованих сполук ми алкілювали 4-арил-3-гідроксикумарини **50e** етиловим естером хлороцтової кислоти. Естерну групу планувалося омити спиртовим розчином гідроксиду калію. Проте виявилось, що в цих умовах відбувається руйнування піронового циклу, а з реакційної суміші ми виділили речовину **55c**.

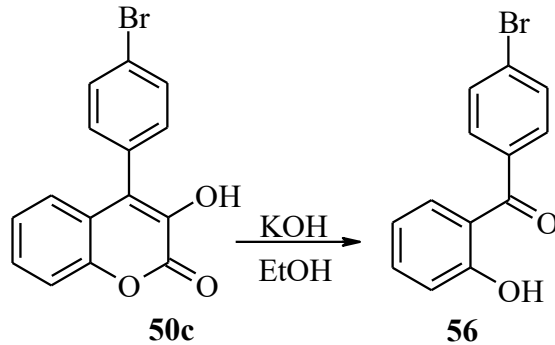


При подальших дослідженнях з'ясували, що ця реакція є загальною для 4-арил-3-гідроксикумаринів. При їх тривалому кип'ятінні у спиртовому розчині KOH утворюються 2-бензилфеноли **55** (табл. 2.15).

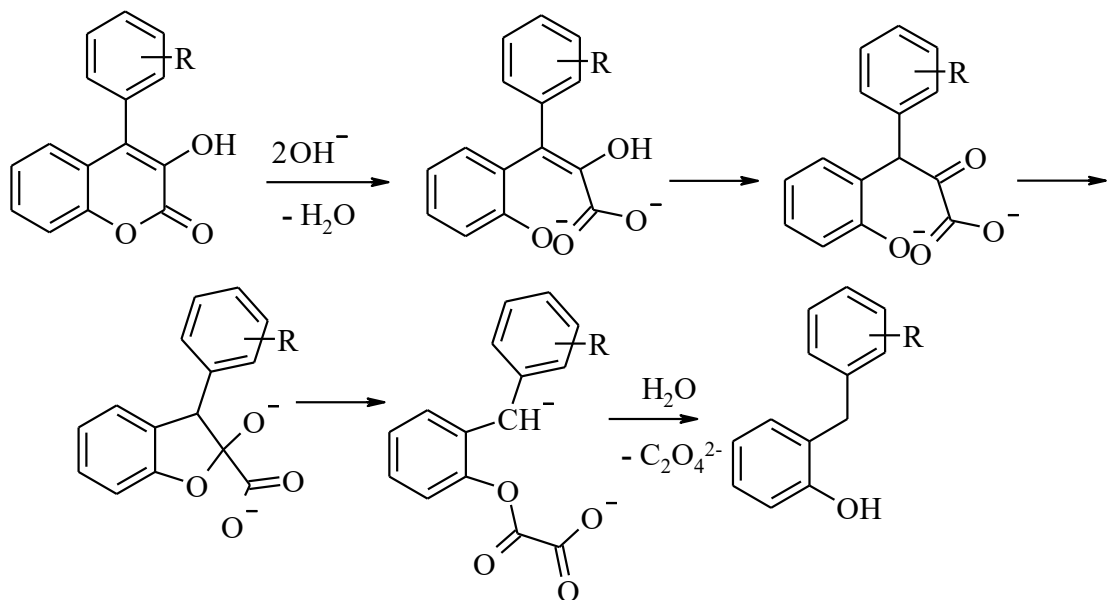


У спектрах ЯМР ¹H сполук **55** (табл. 2.17) сигнал протонів метиленової групи проявляється при ~ 4 м.ч., а фенольного гідроксилу – при 9,4–9,5 м.ч.

Виявилось, що встановлений напрям фрагментації піронового циклу має виняток. 4-(4-Бромфеніл)-3-гідроксикумарин в тих же умовах дає сполуку **56**:



Варто зауважити, що таке розщеплення піронового циклу раніше не було відомим. Імовірний механізм реакції лужного розщеплення заміщених кумаринів включає в себе розкриття піронового циклу, замикання дигідрофуранового кільця, і його наступне руйнування з утворенням карбоаніона, стабілізованого акцепторними замісниками у сусідньому бензольному ядрі. Подальший гідроліз утвореного естеру оксалатної кислоти дає заміщені 2-бензилфеноли. Зокрема, підтвердженням цього є те що, за допомогою якісних реакцій ми виявляли оксалат-йон у реакційних сумішах. Але це не пояснює утворення сполуки **56**, тому механізм такої реакції потребує подальших досліджень.

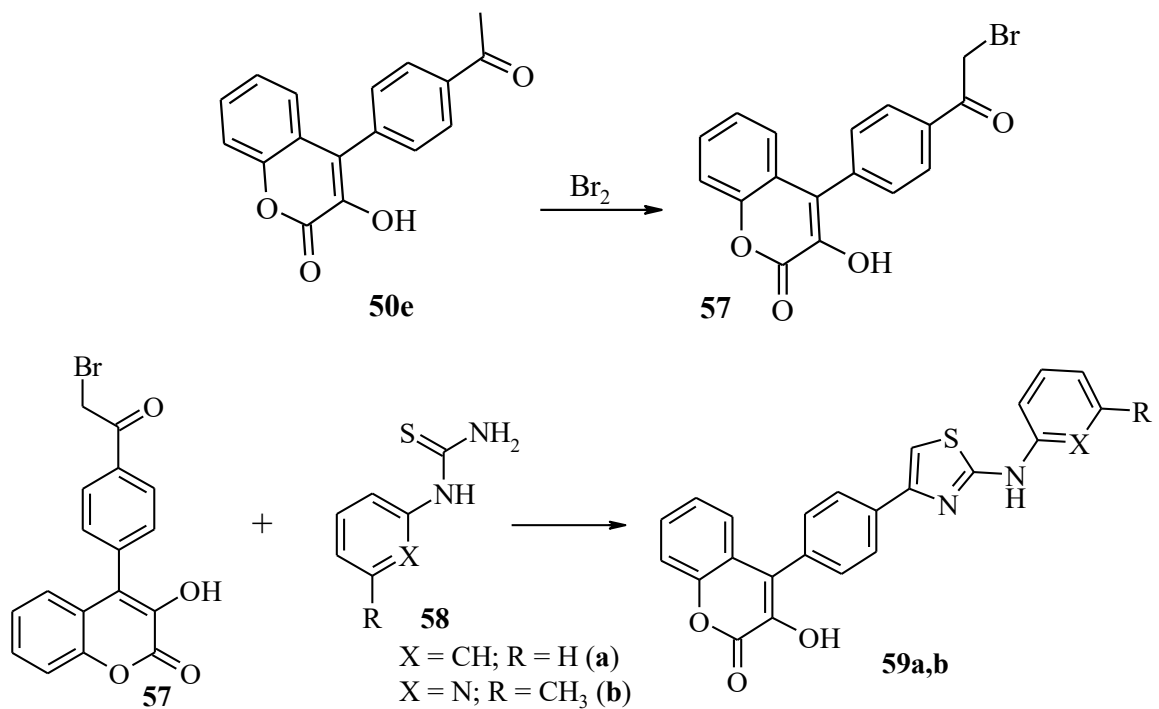


Таблиця 2.15

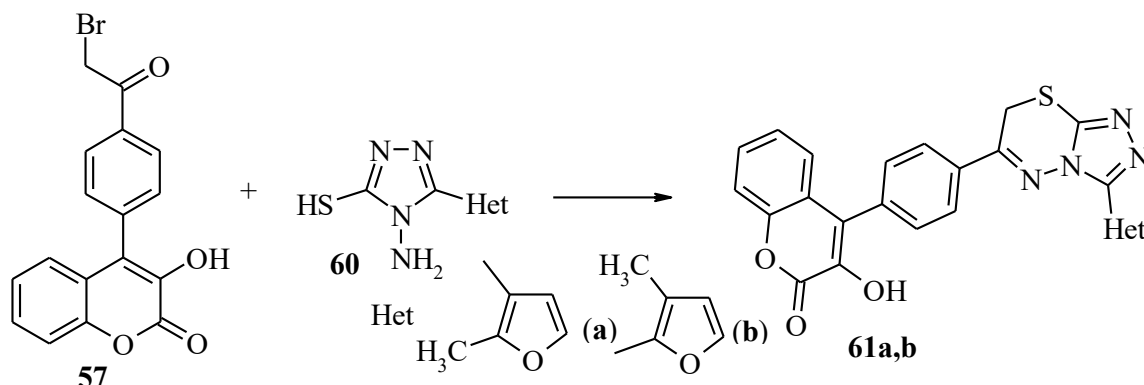
Виходи, температури плавлення і дані аналізів сполук **54–56**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
54	75	265–266	69,09	4,74	–	C ₂₁ H ₁₈ O ₆	68,85	4,95	–
55a	56	104–105	68,01	4,96	5,84	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	68,11	4,84	6,11
55b	62	117–118	71,68	4,90	–	C ₁₃ H ₁₁ ClO	71,40	5,07	–
55c	53	137–138	79,43	6,41	–	C ₁₅ H ₁₄ O ₂	79,62	6,24	–
56	25	83–84	56,00	3,42	–	C ₁₃ H ₉ BrO ₂	56,35	3,27	–

З метою розширення можливостей для скринінгу на біоактивність ми дослідили можливі напрямки модифікації одержаних арилкумаринів. Для цього бромували 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарин **50e** у середовищі оцтової кислоти. Встановлено, що бромкетон **57** взаємодіє з монозаміщеними тіосечовинами із замиканням тіазольного циклу і утворенням сполук **59** (табл. 2.16). Реакція проходить при кип'ятінні вихідних реагентів в ацетоні. Дані ЯМР спектроскопії наведені у таблиці 2.17.



При кип'ятінні бромкетону **57** з аміномеркаптотриазолами у середовищі діоксану, як ми встановили, замикається тіадіазиновий цикл і утворюються заміщені триазоло-тіадіазини **61**:



Така реакція дає змогу отримувати сполуки з невідомим раніше ансамблем гетероциклів, що містить кумариновий, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазиновий та фурановий фрагменти.

Таблиця 2.16

Виходи, температури плавлення і дані аналізів сполук **57–61**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
57	74	222 (EtOH)	56,56	3,35	—	C ₁₇ H ₁₁ BrO ₄	56,85	3,09	—
59a	97	282 (EtOH)	69,53	3,74	6,34	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	69,89	3,91	6,79
59b	89	307 (EtOH)	67,68	4,36	9,64	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	67,43	4,01	9,83
61a	66	295 (EtOH)	62,91	3,34	12,03	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	63,15	3,53	12,27
61b	63	>300 (EtOH)	63,36	3,74	12,11	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	63,15	3,53	12,27

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **55–61**

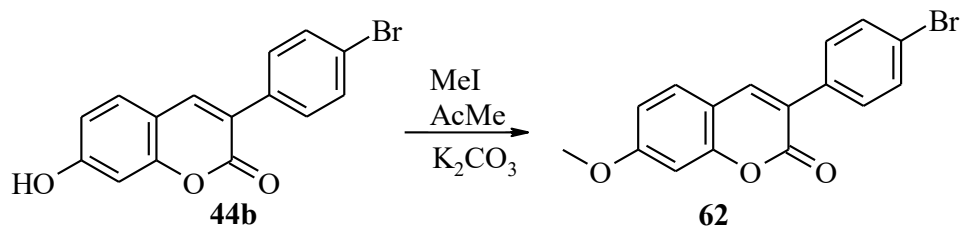
№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
55a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 4,00 (с, 2H, CH_2), 6,74 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,82 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,08 – 7,02 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,11 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,47 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8,13 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 9,50 (с, 1H, OH). m/z (I, %): 229 (M^+ , 100), 212 (85), 182 (65), 165 (60), 152 (47).
55c	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 2,53 (с, 3H, CH_3), 3,93 (с, 2H, CH_2), 6,72 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,80 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,00–7,09 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,34 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ac}$), 7,85 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ac}$), 9,42 (с, 1H, OH). m/z (I, %): 226 (M^+ , 80), 211 (100), 183 (25).
56	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 6,90–7,02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,35 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,45 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,63 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7,74 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 10,35 (с, 1H, OH). m/z (I, %): 277 (M^+ , 63), 197 (100), 121 (79).
57	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 5,01 (с, 1H, CH_2), 7,04 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, кумарин), 7,26–7,21 (м, 1H, кумарин), 7,48 – 7,40 (м, 2H, кумарин), 7,59 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H, C_6H_4), 8,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, C_6H_4), 10,27 (ш.с, 1H, OH).
59b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,52 (с, 3H, CH_3), 6,84 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, піридин), 6,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, піридин), 7,18 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, кумарин), 7,31 – 7,22 (м, 1H, кумарин), 7,49 – 7,40 (м, 4H, C_6H_4 + кумарин), 7,57 (с, 1H, тiazол), 7,66 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-4 піридин), 8,07 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, C_6H_4), 11,51 (ш.с, 1H, NH).
61a	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,60 (с, 3H, CH_3), 4,53 (с, 2H, CH_2), 7,02 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H, 4-Н фуран), 7,10 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, кумарин), 7,29 – 7,21 (м, 1H, кумарин), 7,47-7,43 (м, 2H, кумарин), 7,62 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,73 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H, 5-Н фуран), 8,17 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, C_6H_4).
61b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,27 (с, 3H, CH_3), 4,54 (с, 2H, CH_2), 6,64 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H, 4-Н фуран), 7,11 – 7,09 (м, 1H, кумарин), 7,28 - 7,22 (м, 1H, кумарин), 7,48 - 7,42 (м, 2H, кумарин), 7,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,90 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H, 5-Н фуран), 8,14 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, C_6H_4), 10,22 (ш.с, 1H).

2.3 Синтез і фотофізичні властивості нових сполук на основі реакції Меєрвейна

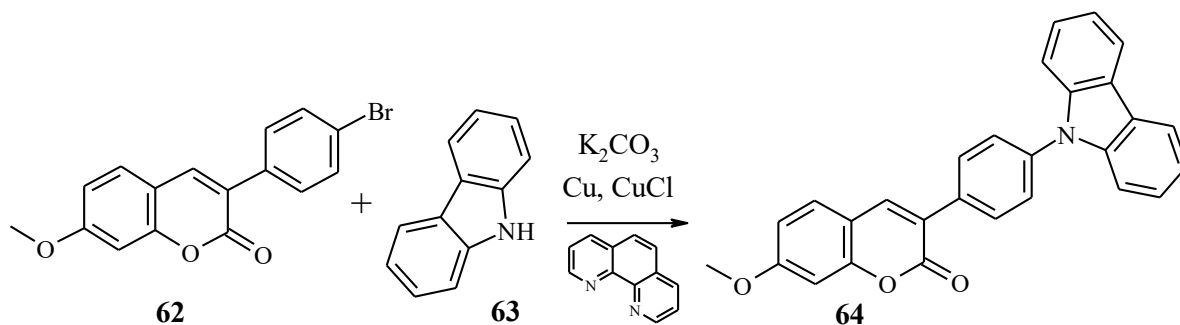
Протягом останніх десятиліть синтез та дослідження π -кон'югованих органічних матеріалів привернули значну увагу дослідників у зв'язку з активним застосуванням їх в органічній оптоелектроніці. Однією з важливих переваг низькомолекулярних органічних напівпровідників є те, що енергії рівнів периферійних орбіталей та відповідні енергії переходів в органічних молекулах легко модифікуються за допомогою молекулярного дизайну, у результаті чого фотоелектронні та електрохімічні властивості таких сполук можна легко коригувати. Зараз дослідники особливу увагу приділяють кон'югованим сполукам з електронодонорними (D) та електроакцепторними (A) фрагментами через їх широке застосування в оптоелектронних та електронних пристроях, таких як органічні світловипромінюючі діоди, сонячні батареї та хімічні сенсори. Природа, сила та тип донорних і акцепторних фрагментів впливають на енергетичні рівні зовнішніх орбіталей і, таким чином, на світлопоглинаючі, світловипромінюючі та полярон-транспортні властивості органічних електроактивних матеріалів. На сьогоднішній день є доволі багато даних щодо синтезу і взаємозв'язку між структурою та властивостями органічних напівпровідників. Незважаючи на це, необхідність розробки та синтезу нових донорно-акцепторних низькомолекулярних матеріалів з поліпшеними оптичними, фотофізичними та термічними властивостями залишається актуальною задачею. Це зумовлено необхідністю подальшого вдосконалення характеристик та стабільності роботи оптоелектронних приладів.

Сполука **44b** виявилась зручним реагентом для подальшого синтезу речовин з подовженим π -спряженням. Так, вона реагує з метилом йодистим при перемішуванні реагентів протягом 24 год, в результаті чого отримано 7-метоксикумарин **62**, котрий, у свою чергу, ввели в реакцію Ульмана з карбазолом. Таким чином, отримано речовину **64**, що містить донорний

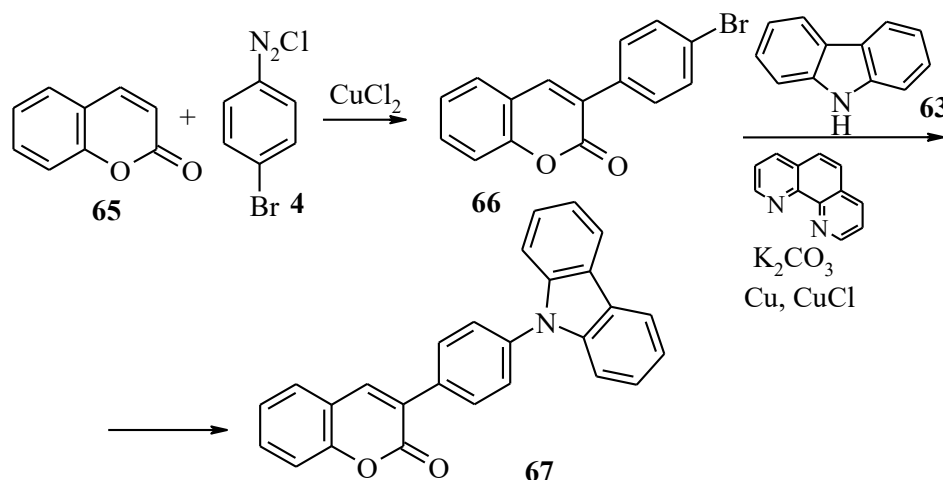
фрагмент карбазолу та акцепторний фрагмент кумарину, з'єднані за допомогою *n*-феніленового містка.



Реакція Ульмана проходить при кип'ятінні в ксилолі протягом 48 год, з виходом 65%. Виходи і температури плавлення продуктів реакції наведено в таблиці 2.18, а в таблиці 2.19 – дані ЯМР спектрів.



Для з'ясування впливу замісника у положенні 7 кумаринового фрагменту на фотофізичні характеристики отримано сполуку **67**, котра не містить замісника в цій позиції. Для цього спочатку провели арилювання кумарину 4-бромфенілдіазоній хлоридом. Тоді продукт реакції випробували в реакції Ульмана з карбазолом. З'ясували, що вона проходить при нагріванні у ксилолі протягом 48 год:



Таблиця 2.18

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук **64** та **67**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
64	65	241–242	80,69	4,71	3,23	C ₂₈ H ₁₉ NO ₃	80,56	4,59	3,36
67	67	306–307	83,56	4,51	3,75	C ₂₇ H ₁₇ NO ₂	83,70	4,42	3,62

Таблиця 2.19

Дані спектрів ЯМР ¹H та ¹³C сполук **64** і **67**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ, м.ч.
64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 8,40 (с, 1H, 4-Н кумарин); 8,27 (д.т., <i>J</i> = 7,8 і 0,9 Гц, 2H, карбазол); 8,05 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,76 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H, 5-Н кумарин); 7,74 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,46 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 4H, карбазол); 7,35 – 7,29 (м, 2H, карбазол); 7,09 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H, 8-Н кумарин); 7,03 (д.д., <i>J</i> = 8,6 і 2,5 Гц, 1H, 6-Н кумарин); 3,90 (с, 3H, CH ₃). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ 31,17; 56,53 (2C); 100,81 (2C); 110,18 (2C); 113,29; 113,58; 120,69 (2C); 121,07; 122,78; 123,33; 126,79 (2C); 126,83 (2C); 130,38; 130,51 (2C); 134,51; 137,16; 140,48 (2C); 141,74; 155,45; 160,47.
67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 8,44 (с, 1H, 4-Н кумарин); 8,27 (д, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H, карбазол); 8,06 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,84 (д.д., <i>J</i> = 7,6 і 1,1 Гц, 1H, кумарин); 7,75 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,69 – 7,64 (т, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H, кумарин); 7,51 – 7,45 (м, 5H, кумарин+карбазол); 7,42 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H, кумарин); 7,35 – 7,28 (м, 2H, карбазол). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 160,22; 153,55; 141,47; 140,44 (2C); 137,56; 134,18; 132,41; 130,76 (2C); 129,28; 126,83 (2C); 126,78 (2C); 126,50; 125,19; 123,37 (2C); 121,07 (2C); 120,73 (2C); 120,01; 116,43(2C); 110,19 (2C).

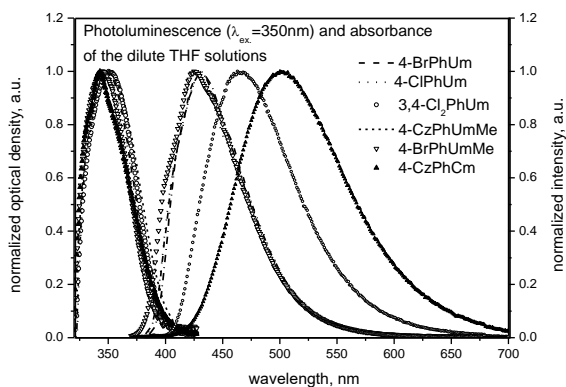
Для сполук **44b,d,f**, **62**, **64** та **67** виміряно фотофізичні характеристики для розведених тетрагідрофуранових розчинів та для тонких плівок отриманих вакуумним напиленням. Досліджені сполуки абсорбують світло в ультрафіолеті та випромінюють у видимій області спектру. Отримані дані наведено у таблиці 2.20 та на рисунку 2.7.

Таблиця 2.20

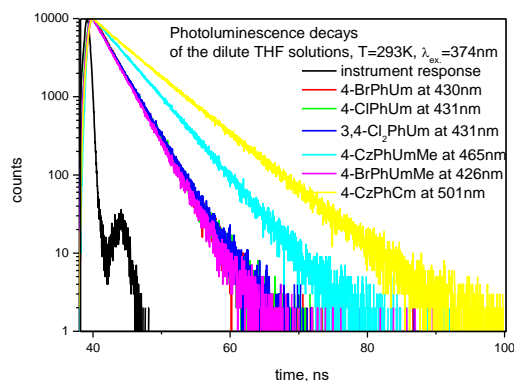
Фотофізичні характеристики синтезованих похідних кумарину

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

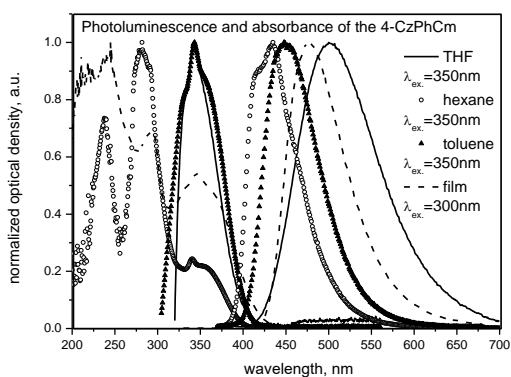
^a У розчині THF. ^b У твердому стані. λ_{abs} – довжина хвилі абсорбційного максимуму, λ_{em} – довжина хвилі максимуму емісії, Φ – квантовий вихід флуоресценції, T^a – час життя збудженого стану. * – плече.



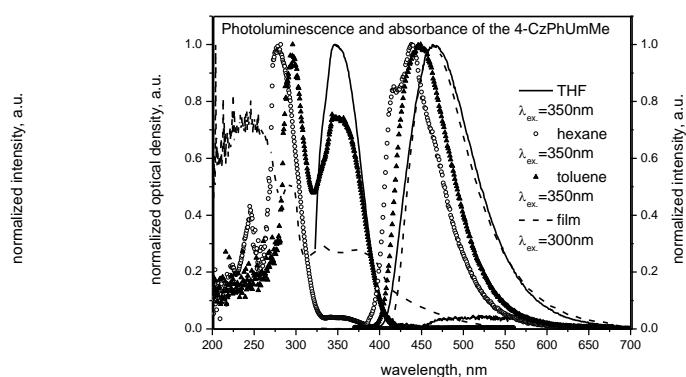
a)



b)



c)



d)

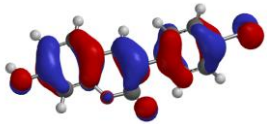
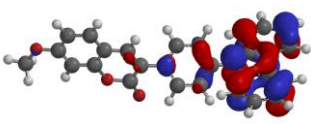
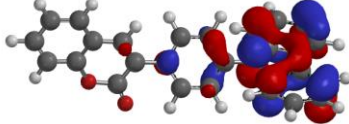
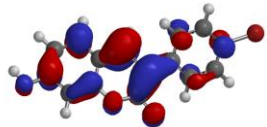
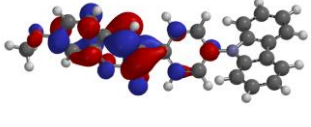

Рис. 2.7 УФ та ФЛ спектри синтезованих сполук (a); спектри затухання флуоресценції (b); сольватохромний ефект для **67** (c) та **64** (d)

Як видно з таблиці 2.20, всі отримані матеріали у розведених розчинах тетрагідрофурану характеризуються високими квантовими виходами. Для сполук **44b**, **44d**, **44f** та **62**, які 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**, котрі додатково містять карбазол у своїй структурі, 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 густини функціоналу (DFT), з використанням B3LYP/6-31G* базового набору у вакуумі. У таблиці 2.21 представлені дані розподілу ВЗМО та НВМО для сполук **44b**, **64** та **67**.

Таблиця 2.21

Дані квантово-механічних розрахунків (DFT/B3LYP/6.31-G)

Сполука	44b	64	67
ВЗМО			
НВМО			
ВЗМО, eV	-5,9	-5,3	-5,3
НВМО, eV	-2,0	-1,9	-2,1

Згідно даних теоретичних розрахунків УФ-спектрів, π - π^* перехід електронів кумаринового фрагменту (перехід ВЗМО \rightarrow НВМО для **44b**, та ВЗМО-2 \rightarrow НВМО для **64** та **67**) буде визначальним для заселення збуджених станів, оскільки характеризується високими значеннями сили осцилятора ($f > 1$), в той же час інші переходи є малозначущими. У зв'язку з цим стає зрозуміло, чому всі досліджувані кумариновмісні сполуки у розведених розчинах абсорбують світло з максимумами практично при однакових довжинах хвиль. З таблиці 2.21 видно, що у сполуці **44b** (як і в сполуках **44d**, **44f** та **62**) ВЗМО локалізується на фрагменті фенілкумарину, а нижча вакантна МО – здебільшого на кумариновому ядрі. Такий розподіл МО вказує на те, що за емісію в фенілкумаринах відповідальним є локально-екситований (ЛЕ) стан. Таке припущення підтверджується дуже слабким сольватохромним ефектом та тим фактом, що сполуки **44b**, **44d**, **44f** та **62** емітують світло при практично однакових довжинах хвиль. В той же час, для сполук **64** та **67** ВЗМО розміщена на донорному фрагменті карбазолу, а НВМО локалізується на кумарині. Такі дані свідчать про те, що на емісію цих сполук вирішальним чином впливає інтрамолекулярний трансфер заряду з донорного фрагмента карбазолу на акцепторне кумаринове кільце. Це знаходить підтвердження у сильному сольватохромному ефекті, визначеному для цих сполук та відчутному збільшенні ширини смуги емісії (рис. 2.6 с, d). Окрім того, для сполуки **67** сольватохромізм проявляється значно сильніше ніж для **64**. Такий факт пояснюється донорним впливом метоксигрупи на акцепторну здатність кумаринового фрагменту ($\text{НВМО}_{\text{теор}}(\mathbf{67}) = -2,1 \text{ eV}$, $\text{НВМО}_{\text{теор}}(\mathbf{64}) = -1,9 \text{ eV}$).

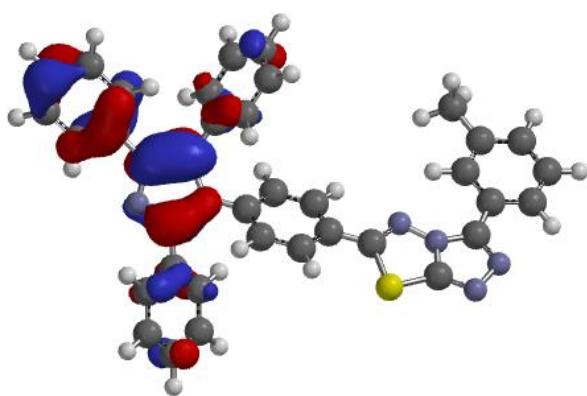
Таким чином, дизайн, який ми використали для синтезу карбазол-кумаринових сполук **64** та **67** виявився напрочуд ефективним, оскільки дозволив зберегти високі квантові виходи, притаманні для кумаринів. В той же час, можливість тюнінгу кольору емісії, в залежності від полярності середовища, у

зв'язку з ефектом інтрамолекулярного трансферу заряду, робить ці матеріали перспективними для практичного використання.

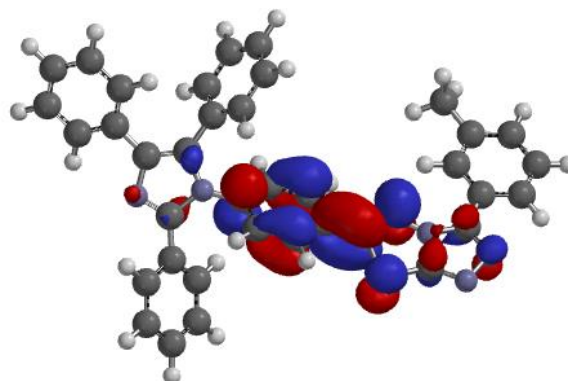
З метою продовження досліджень в цьому напрямку, ми провели дизайн сполук **75** та **77**, в яких донорними фрагментами є триарилімідазоли, а акцепторами – триазолотіадіазольний та оксадіазольний фрагменти. Для цих сполук провели квантовохімічні розрахунки рівноважної геометрії молекул та енергетичного розподілу на DFT рівні. У таблиці 2.22 представлені дані розподілу ВЗМО та НВМО для сполук **75**, **77**. Як ми бачимо з розрахунків, ВЗМО здебільшого локалізовані на донорі, а НВМО на акцепторній частині триазолотіадіазолу та дифенілоксадіазолу.

Таблиця 2.22

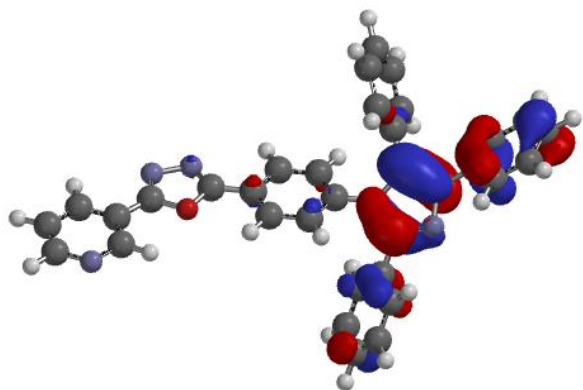
Дані розподілу ВЗМО та НВМО для сполук **75**, **77**



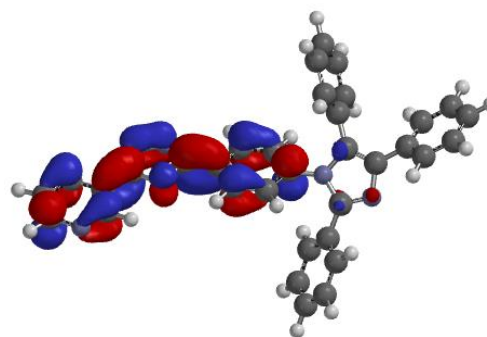
75: ВЗМО = -5,56 eV,



НВМО = -2,28 eV

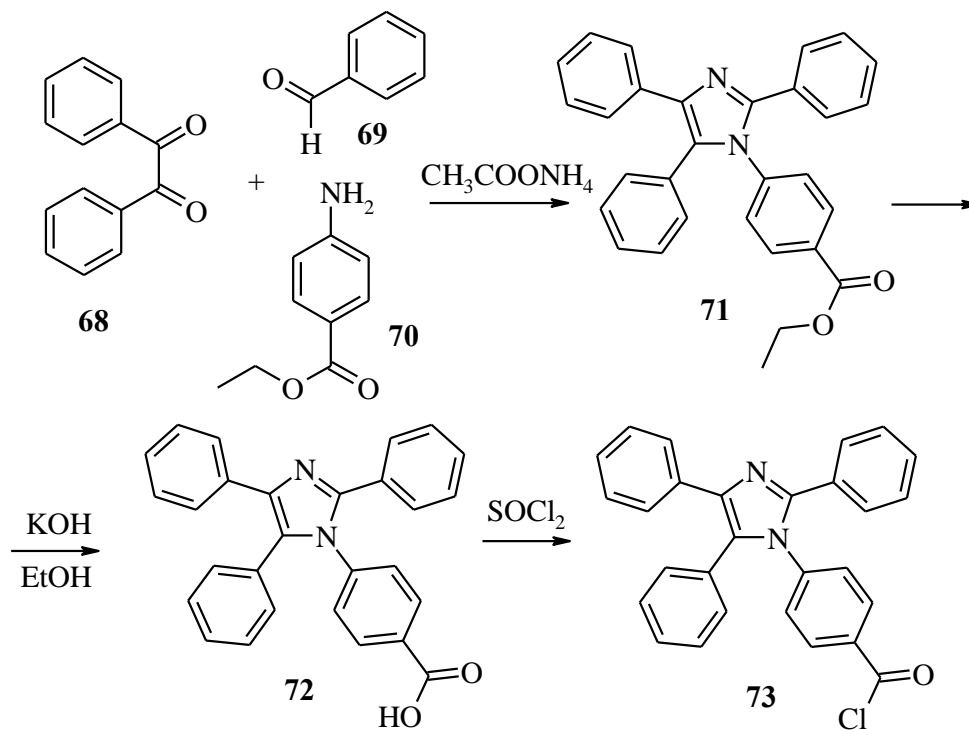


77: ВЗМО = -5,53 eV

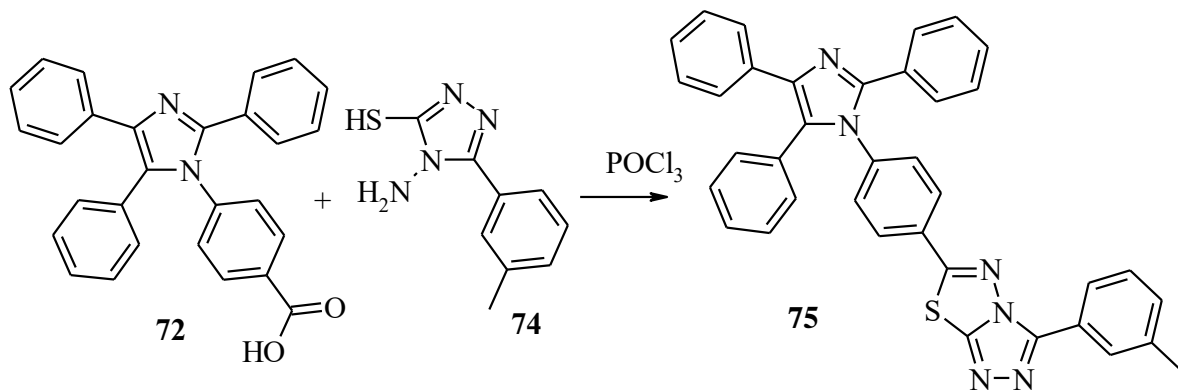


НВМО = -2,00 eV

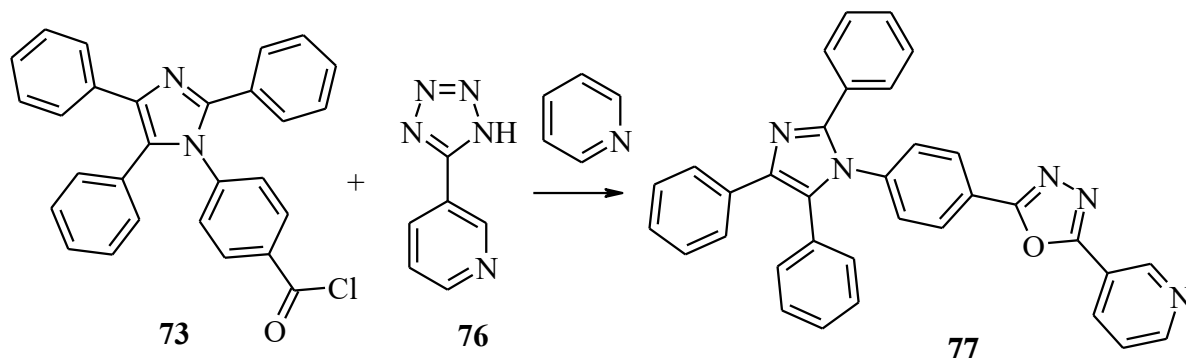
Оскільки дані теоретичних розрахунків виявились обнадійливими, то ми розробили зручні синтетичні підходи до таких сполук. Так, за допомогою чотирикомпонентної реакції Радзішевського синтезували етил 4-(2,4,5-трифеніл-1*H*-імідазол-1-іл)бензоат **71**, який містить потрібний донорний фрагмент. Далі отримали відповідну кислоту **72** і хлорангідрид **73**.



4-(2,4,5-Трифеніл-1*H*-імідазол-1-іл)бензойну кислоту **72** випробували в реакції з похідним аміомеркаптотриазолу за наявності POCl_3 . Таким чином отримали похідне триазолотіадіазолу з трифенілімідазольним фрагментом **75**:



Для синтезу оксадіазолу **77** ми використали хлорангідрид **73** та тетразол **76** з піридиновим фрагментом. Реакція рециклізації проходить в середовищі сухого піридину протягом 3–4 год до повного виділення азоту.



Для сполук **75** та **77** були вивчені деякі фотофізичні властивості. Спектри флуоресценції зняті для розведених розчинів досліджуваних сполук в тетрагідрофурані. Для похідного оксадіазолу **77** максимум випромінювання знаходиться при 382 нм, а для триазолотіадазолу **75** – при 539 нм (рис. 2.8). Виміряно квантові виходи отриманих сполук. З спектрів люмінесценції та фосфоресценції вираховано енергії синглетних і триплетних рівнів. Отримані дані всіх проведених досліджень наведено в таблиці 2.23.

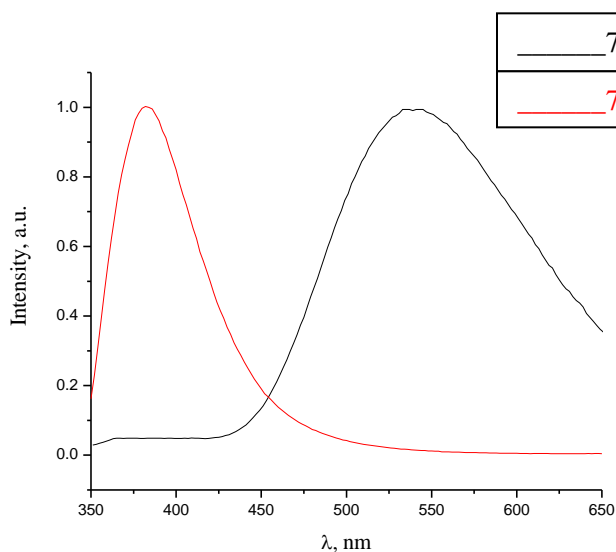


Рис. 2.8 Нормалізовані спектри емісії сполук **75** та **77**

Таблиця 2.23

Експериментальні фотофізичні характеристики сполук **75** та **77**

Сполука	λ_{em} , nm	Φ	λ_{phos} , nm	E_s , eV	E_T , eV	ΔE_{S-T} , eV
75	539	0,04	552	2,76	2,56	0,20
77	382	0,25	538	3,33	2,54	0,79

Для сполук **75** та **77** зняті нормалізовані спектри флуоресценції та фосфоресценції при 77К в розчині тетрагідрофурану (рис. 2.9). З отриманих результатів видно, що для продукту **75** синглетний і триплетний рівні знаходяться близько один біля одного, а для **77** – на більшій відстані. Такі факти добре узгоджуються з даними квантовохімічних розрахунків. На жаль квантові виходи для сполук **75** та **77** є невисокими. Незважаючи на це, і враховуючи високі значення енергії триплетних рівнів синтезованих сполук, їх потенційно можна використовувати як host-матеріали для фосфоресцентних OLED-ів.

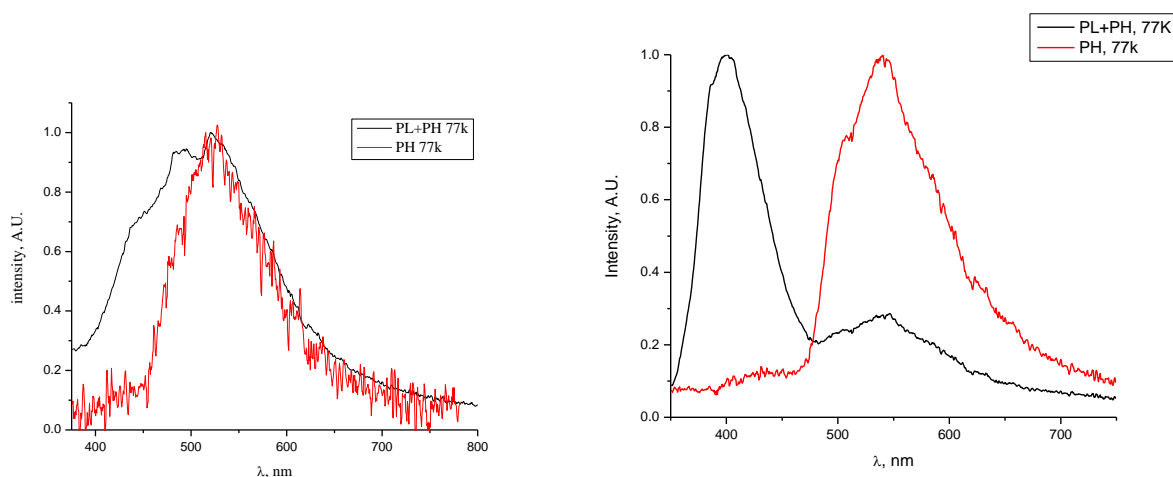
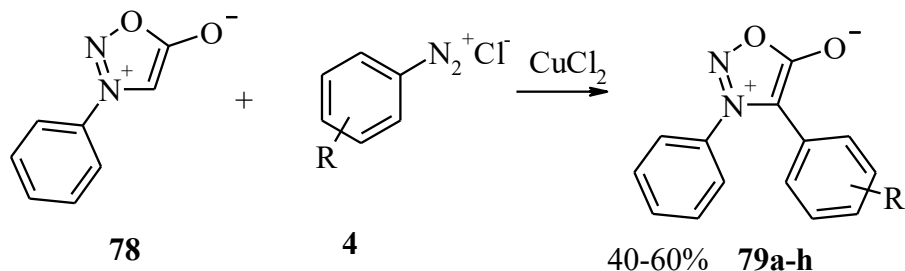


Рис. 2.9 Нормалізовані спектри флуоресценції та фосфоресценції для сполук **75** та **77**

3 РЕАКЦІЇ ДЕЯКИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З СОЛЯМИ АРЕНДІАЗОНІЮ

3.1 Арилювання мезойонних сполук

Як згадувалось у літературному огляді, найбільш вивченими в реакціях арилювання з арендіазонієвими солями серед п'ятичленних гетероциклів є похідні фурану і в меншій мірі – тіофену та піролу. З іншого боку, мезойонні сполуки інтенсивно вивчають як потенційні лікарські засоби, зокрема похідні сиднонів виявляють низку видів біологічної активності [203–205]. Недавно запропоновано спосіб одержання 3-феніл-4-арилсиднонів паладій-каталітичним крос-сполученням [206]. Звісно, каталізатори для цього методу є досить дорогими. Альтернативний метод – через гетероциклізації, є досить багатостадійним. Ми ж дослідили можливість арилювання 3-фенілсиднону доступними реагентами – арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу. 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 (табл. 3.1).



R = 2-Cl (**a**), 4-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2-NO₂ (**d**), 3-NO₂ (**e**), 4-NO₂ (**f**), 2-Br (**g**), 2-NO₂-4-Cl (**h**).

Будову сполук **79** підтверджено спектральними даними (табл. 2.25). Наприклад, у спектрі ЯМР ¹H однієї з синтезованих сполук **79f** бачимо два дублети *para*-нітрофенільного і сигнали протонів фенільного ядер. Варто зазначити, що протони фенільного ядра в спектрах усіх синтезованих сполук проявляються мультиплетом в області 7,7–7,8 м.ч. Спектри ЯМР C¹³ також підтверджує будову продуктів реакції.

Будову одного з одержаних продуктів арилювання 3-фенілсиднону (**79g**) доведено рентгеноструктурним аналізом (рис. 3.1):

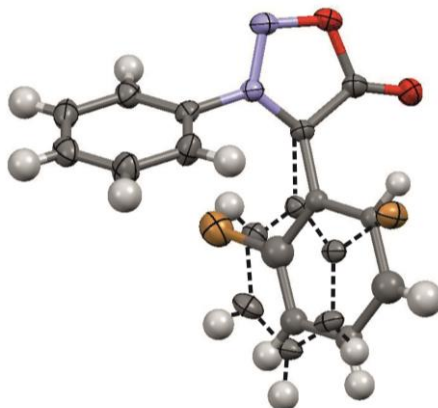
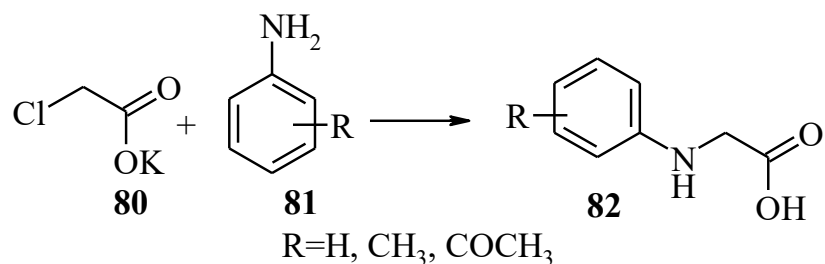
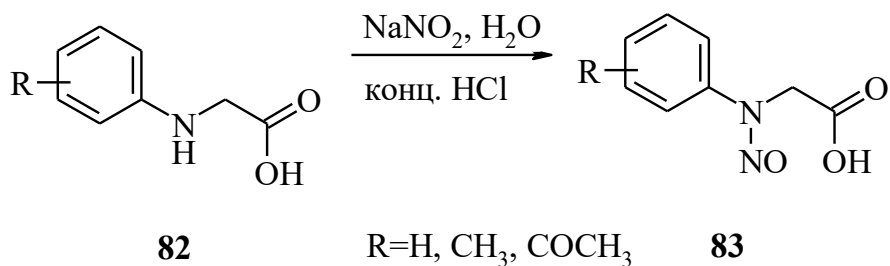


Рис 3.1 Молекулярна структура 3-феніл-4-(2-бромофеніл)-сиднону **79g**

Вихідні 3-арилсиднони ми синтезували користуючись методом, наведеним у праці [207]. На першій стадії синтезували N-арилгліцини **82** взаємодією калієвої солі хлороцтової кислоти з ароматичними амінами. Реакція проходить у водному середовищі при кип'ятінні реагентів протягом 6–24 год.

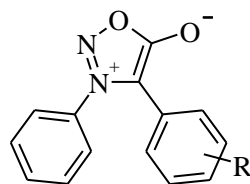


Отримані N-арилгліцини легко нітروزуються при охолодженні водним розчином нітриту натрію з утворенням сполук **83**. Після завершення реакції реакційну суміш підкислюють концентрованою соляною кислотою.



Таблиця 3.1

Характеристики 3-феніл-4-арилсиднонів



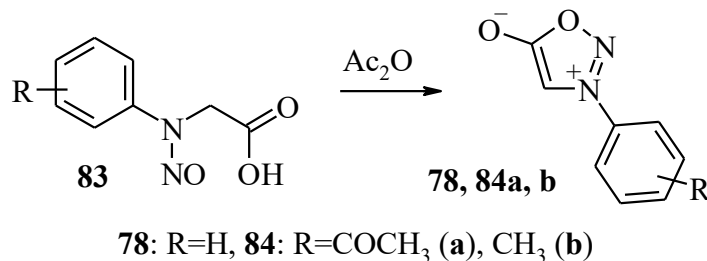
79a-h

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
79a	56	169–170 (EtOH)	61,78	3,45	10,06	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	61,66	3,33	10,27
79b	40	135–136 (EtOH)	61,60	3,49	10,33	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	61,66	3,33	10,27
79c	28	171–172 (EtOH)	53,15	3,06	8,62	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₂	53,02	2,86	8,83
79d	52	162–163 (EtOH)	59,49	3,02	14,76	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄	59,37	3,20	14,84
79e	36	149–150 (EtOH–DMF)	59,19	3,36	14,88	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄	59,37	3,20	14,84
79f	47	164–165 (EtOH–DMF)	59,48	3,45	14,69	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄	59,37	3,20	14,84
79g	55	170–171 (EtOH)	53,08	2,64	8,99	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₂	53,02	2,86	8,83
79h	37	194–195 (EtOH–DMF)	53,08	2,41	13,13	C ₁₄ H ₈ ClN ₃ O ₄	52,93	2,54	13,23

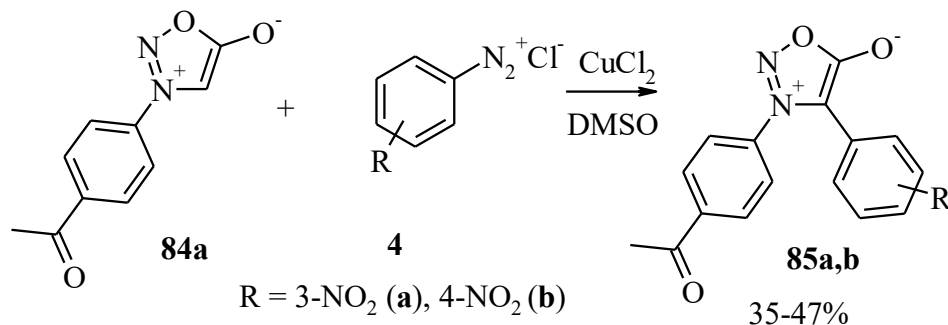
Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **79**

Номер сполуки	Хімічні зсуви, δ , м.ч.
79a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,39 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,47 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,53 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,56–7,61 (м, 5H, Ph); 7,63 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO): 106,2; 123,2; 124,5 (2C); 127,6; 129,7; 129,9 (2C); 132,1; 132,2; 133,8; 133,9; 134,4; 165,9.
79b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,24 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,43 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,65–7,76 (м, 5H, Ph).
79d	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,51 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,60 – 7,68 (м, 5H, Ph); 7,71 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,77 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 8,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO): 105,5; 118,4; 124,7 (2C); 125,4; 130,2 (2C); 131,4; 132,4; 133,2; 133,3; 134,1; 147,8; 165,5.
79e	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,59 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,64 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,65 – 7,78 (м, 5H, Ph); 8,10 (с, 1H, C_6H_4); 8,15 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, C_6H_4).
79f	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,46 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,70 – 7,81 (м, 5H, Ph); 8,21 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO): 106,7; 123,8 (2C); 125,5 (2C); 127,3 (2C); 130,4 (2C); 131,2; 132,7; 134,1; 146,2; 165,9.
79g	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,37 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,42 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,53 – 7,62 (м, 6H); 7,70 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, C_6H_4).
79h	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,48 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, C_6H_3); 7,57 – 7,64 (м, 5H, Ph); 7,84 (д.д., $J = 8,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H, C_6H_3); 8,26 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H, C_6H_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO): 104,5; 117,3; 124,7 (2C); 125,5; 130,3 (2C); 132,5; 133,5; 134,0; 134,5; 135,5; 148,2; 165,4.

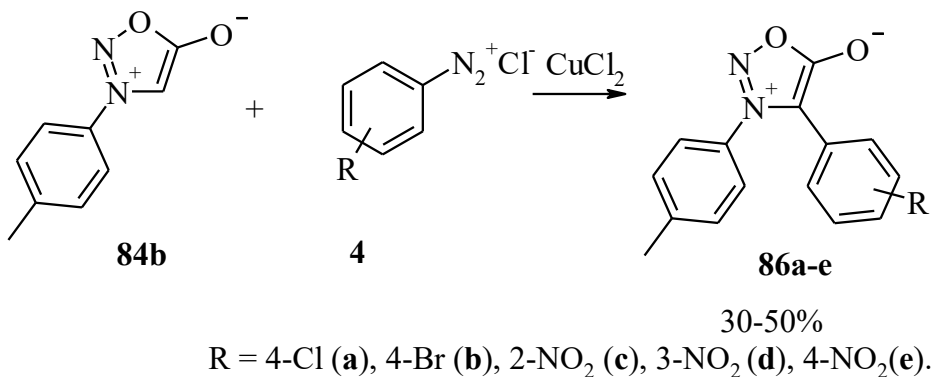
При витримуванні N-нітрозо-N-арилгліцинів **83** у середовищі оцтового ангідриду з високими виходами утворюються відповідні 3-арилсиднони **84**:



Для з'ясування впливу замісників у фенільному ядрі вихідного сиднону на реакцію арилювання ми дослідили арилювання 3-ацетил **84a** і 3-толїлсиднонів **84b**. Як з'ясувалось 3-ацетилфенїлсиднон **84a** не арилюється у водно-ацетоновому середовищі, натомість реакція відбувається за наявності CuCl₂ при використанні як розчинника диметилсульфоксиду. Це пов'язано з малою розчинністю субстрату у водно-ацетоновому середовищі.



Натомість, 3-толїлсиднон **84b** арилюється у водно-ацетоновому середовищі з високими виходами (табл. 3.3).



Будову одержаних сполук підтверджено даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії (табл. 3.4), а для двох продуктів арилювання 3-толїлсиднону (**86a** і **86c**) – також рентгеноструктурним аналізом (рисунок 3.2):

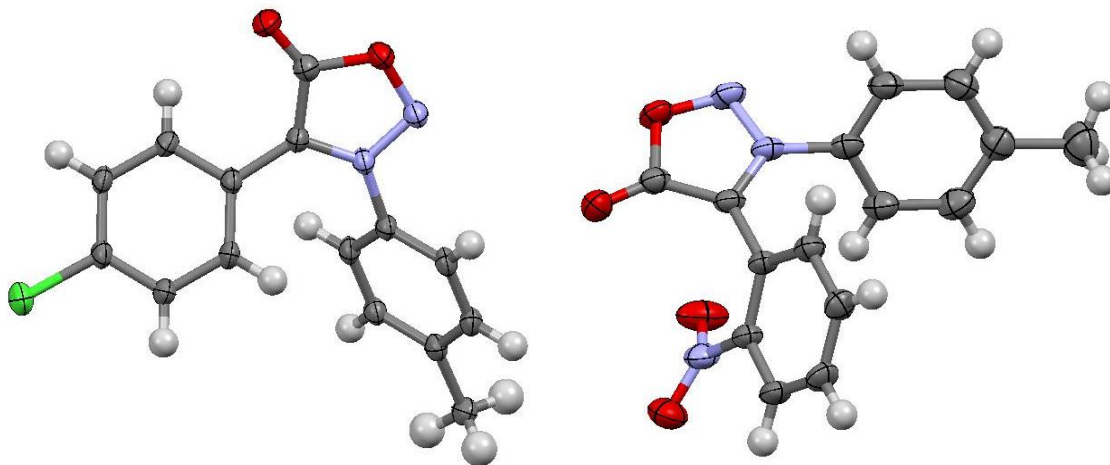
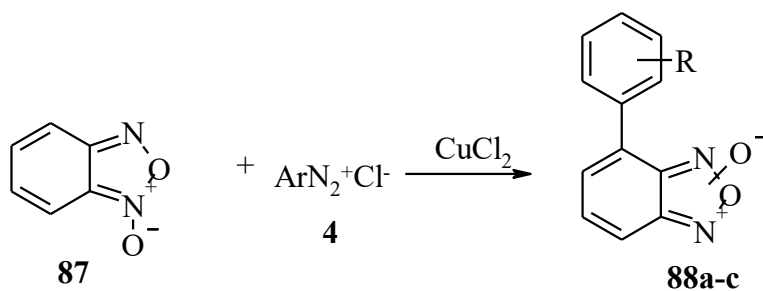


Рис. 3.2 Молекулярна структура 3-(4-метилфеніл)-4-(4-хлорофеніл)-сиднону **86a** (зліва) і 3-(4-метилфеніл)-4-(2-нітрофеніл)-сиднону **86c**

Інтерес до мезойонних сполук зумовив вибір подальшого об'єкту для досліджень в реакції арилювання – бензофуроксану. Ми дослідили взаємодію бензофуроксану **87** з ароматичними солями діазонію **4** в умовах купрокаталізу і знайшли умови, в яких відбувається арилювання в положення 4, що легко підтверджується за допомогою ЯМР-спектроскопій (табл. 3.6). Встановлено, зокрема, що арендіазоній хлориди взаємодіють з бензофуроксаном за наявності CuCl_2 , що дало змогу одержати 4-арилбензофуроксани **88** з помірними виходами (30–40%; табл. 3.5).



$\text{R} = 3\text{-NO}_2$ (a), 4-NO_2 (b), $2\text{-CH}_3\text{O-4-NO}_2$ (c)

Варто зазначити, що інших методів синтезу сполук **88** не описано.

Таблиця 3.3

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук **85** та **86**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
85a	35	187–188 (EtOH–DMF)	59,19	3,28	13,03	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅	59,08	3,41	12,92
85b	47	195–196 (EtOH–DMF)	58,89	3,55	12,86	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅	59,08	3,41	12,92
86a	27	146–147 (EtOH)	62,95	3,68	9,69	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	62,84	3,87	9,77
86b	24	152–153 (EtOH)	54,32	3,50	8,57	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	54,40	3,35	8,46
86c	41	160–162 (EtOH)	60,81	3,92	14,05	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄	60,61	3,73	14,14
86d	36	142–143 (EtOH–DMF)	61,42	3,67	14,25	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄	60,61	3,73	14,14
86e	47	158–160 (EtOH–DMF)	60,70	3,80	14,01	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄	60,61	3,73	14,14

Таблиця 3.4

Дані спектрів ЯМР ^1H сполук **84–86**

Номер сполуки	Хімічні зсуви, δ , м.ч.
84a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 2,67 (с, 3H, COCH_3); 7,91 (с, 1H, сиднон); 8,09 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,23 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, C_6H_4).
85b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,24 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 8,20 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,91 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,47 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 2,67 (с, 3H, COCH_3).
86a	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,58 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,46 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,43 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,25 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 2,42 (с, 3H, CH_3).
86b	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,60 – 7,52 (м, 4H, C_6H_4); 7,46 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,18 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4); 2,42 (с, 3H, CH_3).
86c	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,13 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,77 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,70 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,49 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,45 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2,35 (с, 3H, CH_3).
86d	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,15 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8,13 (д.д., $J = 2,3$ і $1,1$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,66 – 7,59 (м, 3H, C_6H_4 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ +1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,55 (д.д., $J = 8,0$ і $1,2$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,50 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2,43 (с, 3H, CH_3).
86e	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,63 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,50 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7,47 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2,44 (с, 3H, CH_3).

Таблиця 3.5

Виходи, температури плавлення і дані аналізу сполук **88**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
88a	29	169–170 (EtOH)	56,26	2,43	16,08	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₄	56,04	2,74	16,34
88b	32	203–204 (EtOH)	56,32	2,50	16,10	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₄	56,04	2,74	16,34
88c*	31	150–151 (EtOH)	54,52	3,31	14,49	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₅	54,36	3,16	14,63

* Мас-спектр сполуки **88c** *m/z* (I, %): 271 (M⁺ – O, 100), 254 (41), 241 (56).

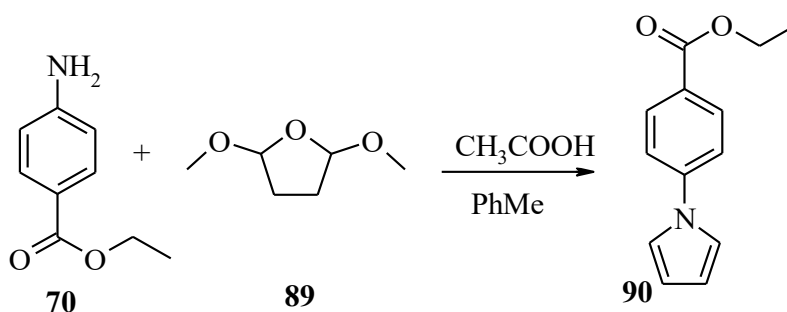
Таблиця 3.6

Дані спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук **88** (δ, м.ч.)

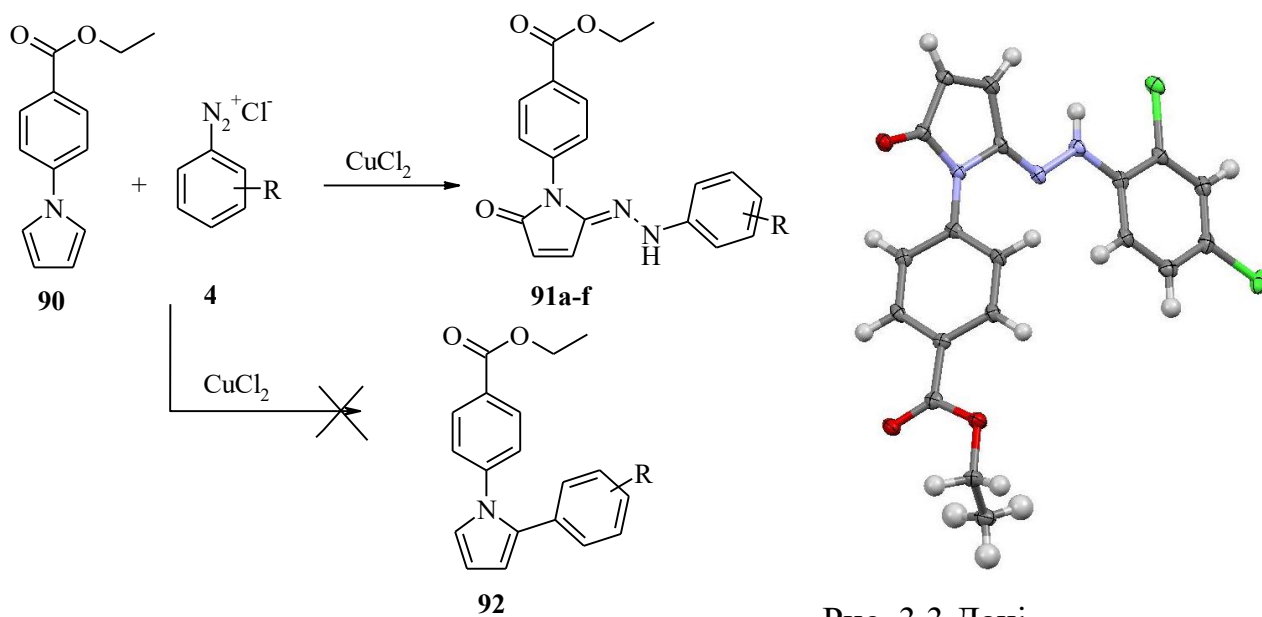
88a	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,81 (с, 1H, C ₆ H ₄ NO ₂); 8,42 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H, C ₆ H ₄ NO ₂); 8,34 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H, C ₆ H ₄ NO ₂); 7,96 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H, C ₆ H ₃); 7,86 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H, C ₆ H ₄ NO ₂); 7,65 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H, C ₆ H ₃); 7,49 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H, C ₆ H ₃).
88b	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,39 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄ NO ₂); 8,25 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H, C ₆ H ₄ NO ₂); 7,94 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H, C ₆ H ₃); 7,67 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H, C ₆ H ₃); 7,50 (д.д., <i>J</i> = 9,2 і 6,8 Гц, 1H, C ₆ H ₃).

3.2 Взаємодія N-арилпіролу з арендіазоній хлоридами

Що ж стосується інших п'ятичленних гетероциклів та їхньої участі в реакції Меєрвейна, то раніше на нашій кафедрі були розроблені умови арилювання похідних NH та N–Me піролу з електроноакцепторними групами [147, 148]. 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** за відомою методикою [208], сподіваючись використати синтетичний потенціал естерної групи ймовірних продуктів реакції арилювання.



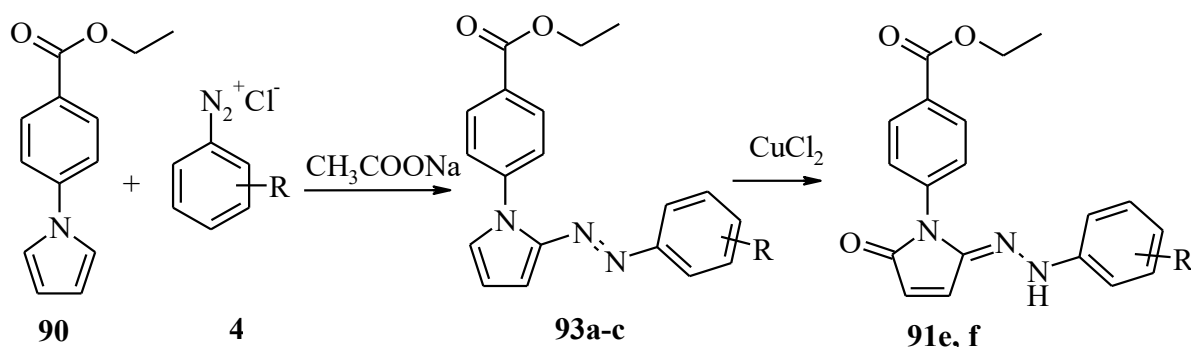
Можна було припустити, що такий пірол **90** буде арилюватись у положення 2 у знайдених раніше умовах (у водно-ацетоновому середовищі, за наявності каталітичних кількостей Cu(II) хлориду). Проте після ідентифікації одержаних продуктів стало зрозуміло, що відбувається азосполучення і утворюються сполуки **91a–f** замість очікуваних продуктів арилювання. Ідентифікацію проводили за допомогою ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії (табл. 3.8), а також за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рисунок 3.3).



R = 4-NO₂(a), 3-NO₂(b), 2-NO₂(c), 3,4-Cl₂(d), 2,4-Cl₂(e), 4-Cl (f).

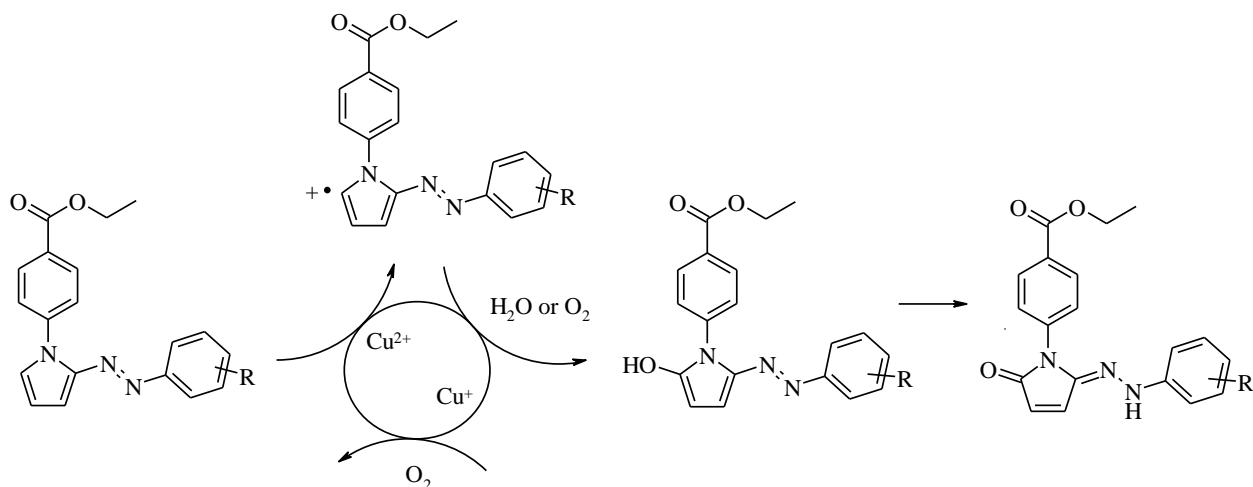
Рис. 3.3 Дані рентгеноструктурного аналізу сполуки **91e**

Логічно було б припустити, що сполуки **91a–f** утворюються двостадійно: спочатку відбувається реакція азосполучення, а далі азосполука окисляється киснем повітря в реакційних умовах. Для підтвердження такої гіпотези ми 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 першопричиною 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**. Як виявилось, за відсутності каталізатора при перемішуванні азосполук в водно-ацетоновому розчині на повітрі за кімнатної температури реакція не відбувається. Проте, за наявності каталітичних кількостей CuCl_2 , у тих же умовах, перетворення **93**→**91** закінчується за декілька годин. Слід зазначити, що ми проводили реакцію і з іншими каталізаторами, такими як FeCl_3 та $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, проте не добились бажаного результату. За наявності $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ реакція взагалі не відбувалась, а за наявності FeCl_3 відбувалась дуже повільно (за ТШХ: 10% конверсії протягом тижня).



Підсумовуючи отримані дані можна запропонувати ймовірний механізм цього перетворення. Очевидно, на першій стадії відбувається окиснення азосполук йонами Cu^{2+} до відповідних катіон-радикалів, котрі, в свою чергу,

реагують з водою або киснем повітря даючи малостабільні 2-гідрокси-5-арилазопіроли, які внаслідок таутомерії перетворюються у сполуки **91**.

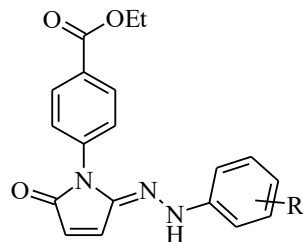


Варто зазначити, що у разі використання 4-бромфенілдіазонієвої солі в умовах реакції Меєрвейна продукт типу **91** взагалі виділити не вдалось, а при спробі здійснити двостадійний процес реакція зупиняється на стадії утворення азосполуки **93**. Ймовірно CuCl₂ є заслабким окисником у цьому випадку. Утворення сполук **93** у цій реакції доведено методом ЯМР Н¹ (табл. 3.8, сполука **93с**).

3.3 Застосування продуктів арилювання п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом

Як зазначалося у літературному огляді, арилювання п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом доволі детально досліджено, що робить функціоналізовані арилфурани/тіофени/піроли зручними реагентами для дизайну та синтезу практичнокорисних сполук на їх основі. Зокрема, 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 [209–211], супрамолекулярній хімії як структурні блоки [212], в агрохімії як фунгіциди, пестициди та гербіциди.

Таблиця 3.7

Виходи, температури плавлення і дані аналізу сполук **91**

Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто- формула	Вирахувано, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
91a	15	133–135 (EtOH–DMF)	60,21	4,18	14,65	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅	60,00	4,24	14,73
91b	11	233–235 (EtOH–DMF)	59,89	4,32	14,86	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅	60,00	4,24	14,73
91c	20	190–191 (EtOH–DMF)	59,95	4,36	14,88	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅	60,00	4,24	14,73
91d	16	205–206 (EtOH–DMF)	56,59	3,62	10,31	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	56,45	3,74	10,39
91e	12	208–209 (EtOH–DMF)	56,31	3,87	10,53	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	56,45	3,74	10,39
91f	13	163–164 (EtOH–DMF)	61,85	4,29	11,48	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	61,71	4,36	11,36

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **91**

Номер сполуки	Хімічні зсуви, δ , м.ч.
91b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,95 (с, 1H, NH); 8,09 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C_6H_4 ефірний); 7,97 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 7,77 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H); 7,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C_6H_4 ефірний); 7,62 (д.д.д., $J = 8,1$ і 2,3 і 0,8 Гц, 1H, C_6H_4); 7,50 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,36 (д.д.д., $J = 8,2$ і 2,2 і 0,8 Гц, 1H, C_6H_4); 6,76 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 4,36 (кв., $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 167,72; 165,74; 149,12; 146,27; 142,09; 138,50; 131,17; 129,92(2C); 128,28; 127,80; 127,40(2C); 125,46; 118,74; 114,53; 106,92; 61,35; 14,67.
91c	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,97 (с, 1H, NH); 7,90 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 7,77 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,74 (дд, $J = 8,1$ і 1,1 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,59 (тд, $J = 7,6$ і 1,2 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,46 (тд, $J = 8,0$ і 1,4 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,36 (дд, $J = 7,7$ і 1,3 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 6,72 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H, пірол); 4,19 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2); 1,20 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3).
91d	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,74 (с, 1H, NH); 8,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,93 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 7,64 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4); 7,45 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, C_6H_3); 7,10 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H, C_6H_3); 6,93 (д.д., $J = 8,8$ і 2,6 Гц, 1H, C_6H_3); 6,73 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 4,35 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3).
91e	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 9,83 (с, 1H, NH); 8,11 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H, пірол); 8,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4 ефірний); 7,63 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C_6H_4 ефірний); 7,50 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H, C_6H_4); 7,31 (д.д, $J = 8,9$, 2,4 Гц, 1H, C_6H_4); 7,17 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, C_6H_4); 6,73 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 4,35 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO): 168,0; 165,75; 144,22; 140,85; 138,44; 130,01 (2C); 129,30; 128,73; 128,35;

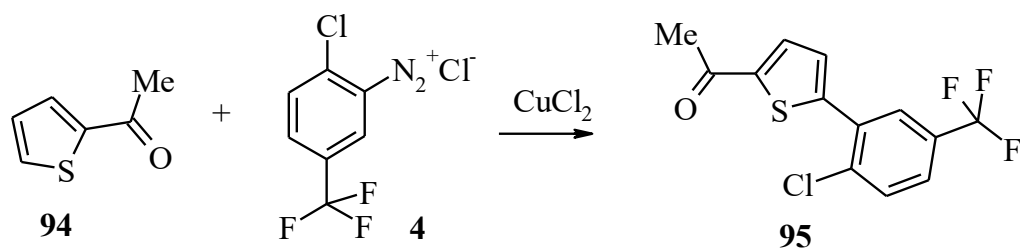
	127,57 (2C); 127,47; 126,78; 124,59; 119,5; 116,46; 61,35; 14,67.
--	---

продовження таблиці 3.8

91f	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 10,68 (с, 1H, NH); 8,08 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,98 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 7,64 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 6,98 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 6,69 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 4,35 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH ₂); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH ₃).
91e*	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 9,83 (с, 1H, NH); 8,12 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 8,09 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, C ₆ H ₄ ефірний); 7,64 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, C ₆ H ₄ ефірний); 7,51 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H, C ₆ H ₄); 7,31 (д.д, $J = 8,9$ і 2,3 Гц, 1H, C ₆ H ₄); 7,17 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, C ₆ H ₄); 6,74 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, пірол); 4,35 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH ₂); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH ₃). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO): 168,0; 165,75; 144,22; 140,85; 138,44; 130,01 (2C); 129,30; 128,73; 128,35; 127,57 (2C); 127,47; 126,78; 124,59; 119,5; 116,46; 61,35; 14,67.
93c	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO): 8,11 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C ₆ H ₄ ефірний); 7,74 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C ₆ H ₄ ефірний); 7,71 (д.д, $J = 2,8$ і 1,6 Гц, 1H, 5-Н пірол); 7,69 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 7,57 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C ₆ H ₄); 6,90 (д.д, $J = 4,1$ і 1,6 Гц, 1H, 3-Н пірол); 6,58 (д.д, $J = 4,1$ і 2,9 Гц, 1H, 4-Н пірол); 4,36 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH ₂); 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH ₃). ¹³ C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ 165,62; 152,23; 146,37; 142,14; 132,88 (2C); 130,48 (2C); 128,95; 128,55; 126,47(2C); 124,24 (2C); 132,60; 112,66; 101,43; 61,46; 14,65.

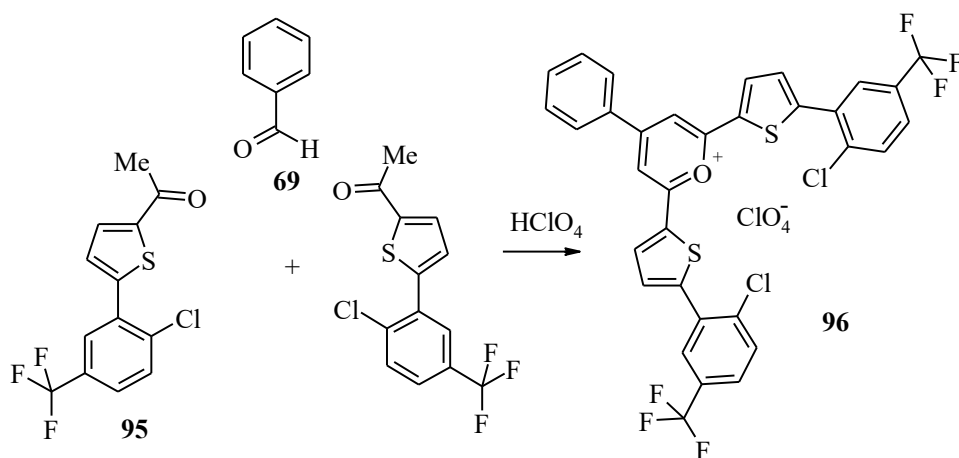
* Продукт двостадійного процесу

Такі сполуки володіють широким спектром біологічної дії, зокрема, серед них знайдено ефективні знеболюючі, протисудомні, судинорозширюючі, протиепілептичні засоби. Крім того структурний фрагмент піридину входить до складу багатьох природних сполук, охоплюючи NAD-нуклеотиди, вітамін B₆ та алкалоїди [213]. Тому метою цієї частини роботи був синтез сполук з поєднанням в одній молекулі фрагментів арилфуранів чи тіофенів та піридину. Керуючись такою ідеєю ми синтезували арилацетилтіофен **95** за раніше розробленою методикою [214]:

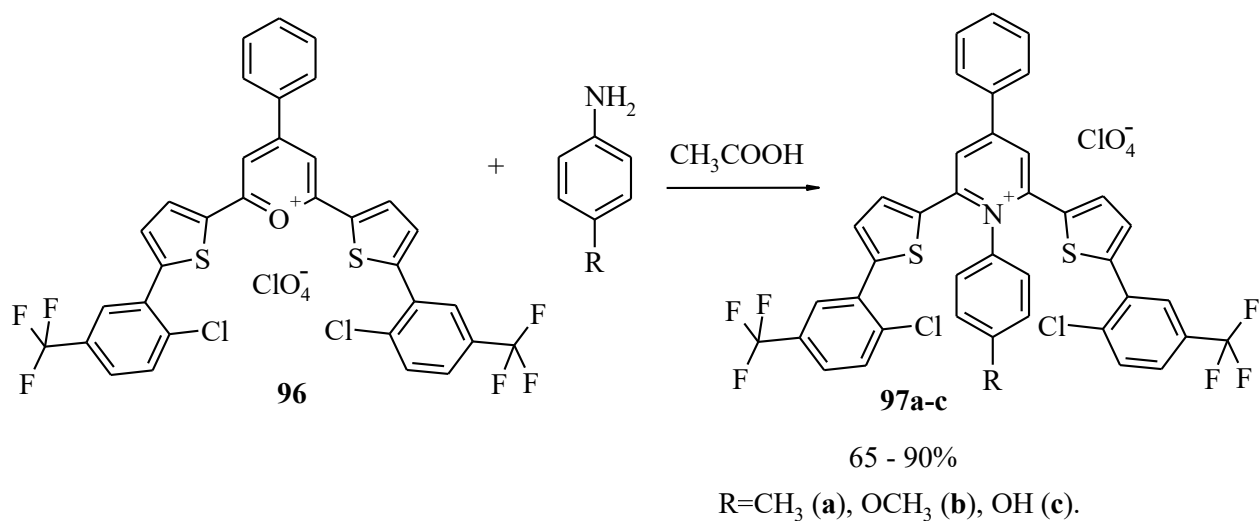


Продукт реакції ми використали, зокрема, для отримання пірилієвих солей, які є зручними прекурсорами у синтезі різноманітних гетероциклів, у тому числі похідних піридину [215].

Один з найпоширеніших і синтетично привабливих методів синтезу пірилієвих солей полягає у конденсації двох еквівалентів кетону та одного еквівалента альдегіду за наявності перхлоратної кислоти. Зазвичай виходи таких реакцій є помірними. Користуючись цим синтетичним підходом, ми отримали пірилієву сіль **96** циклоконденсацією двох еквівалентів кетону **95** з одним еквівалентом бензальдегіду. Реакцію проводили при кип'ятінні реагентів у толуолі з перхлоратною кислотою. З'ясували, що сполука **96** у таких умовах утворюється з виходом 29%:



В огляді [216] описано ряд методів синтезу піридинієвих солей і одним з найефективніших, економічно вигідних та найпростіших є їх отримання з відповідних пірилієвих солей. Ми встановили, що N-арилпіридинієві солі **97** легко утворюються під час кип'ятіння сполуки **95** з ароматичними амінами у середовищі крижаної оцтової кислоти. Виходи солей **97a–c** є високими. Реакція відбувається з нуклеофільним розкриттям піранового циклу і подальшою циклізацією інтермедіату. Дані спектрів ЯМР ^1H синтезованих сполук **97a–c** та характеристики сполук **96**, **97** наведені у таблицях 3.9 та 3.10. Будову сполуки **97b** доведено також за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.4).



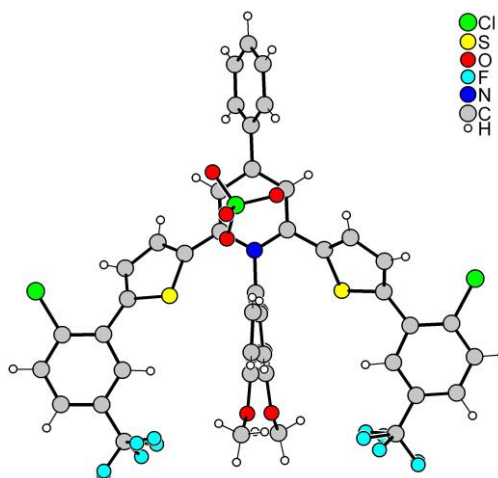
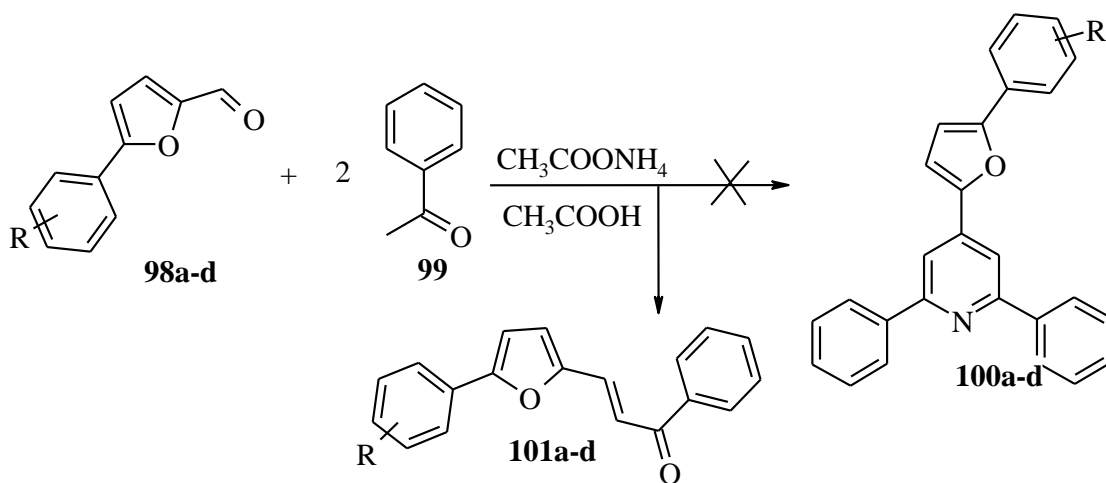


Рис. 3.4 Молекулярна структура 2,6-біс{5-[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-2-тієніл}-1-(4-метоксифеніл)-4-фенілпіридиній перхлорату **97b** за даними РСА

Іншим варіантом конструювання гетероциклічних систем піридинового типу є одностадійна трикомпонентна конденсація двох еквівалентів кетону з одним еквівалентом альдегіду за наявності ацетату амонію в оцтовій кислоті [217, 218]. Проте, як з'ясувалось, при застосуванні 5-арилфурфуролів **98** у такій реакції замість бажаних похідних піридину утворюються халкони **101**:



R= 4-NO₂ (a), 4-Br (b), 4-Cl (c), 2-Cl (d)

Таблиця 3.9

Виходи, температури плавлення і дані аналізу сполук **96**, **97**

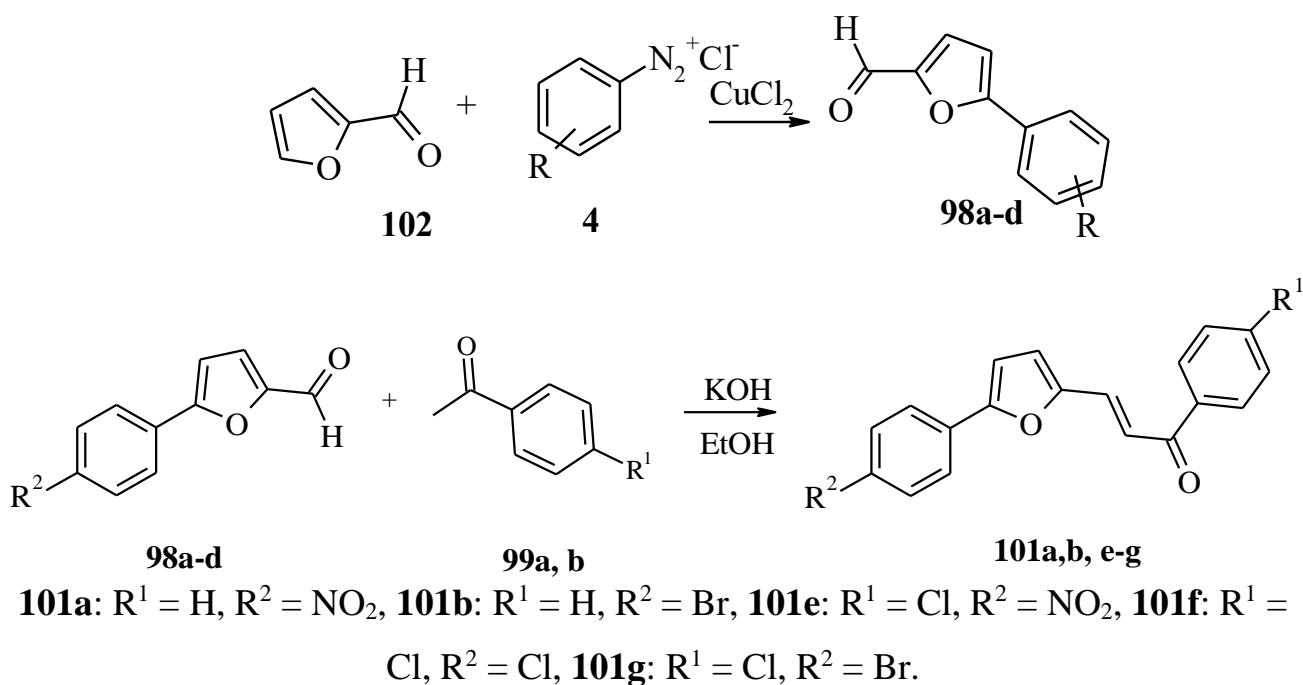
Номер сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
96	29	283–284	50,77	2,41	–	$C_{33}H_{18}Cl_3F_6O_5S_2$	50,88	2,33	–
97a	83	256–257	55,58	2,60	1,41	$C_{40}H_{24}Cl_3F_6NO_4S_2$	55,41	2,79	1,62
97b	71	263–264	54,22	2,89	1,35	$C_{40}H_{24}Cl_3F_6NO_5S_2$	54,40	2,74	1,59
97c	65	159–160	53,79	2,73	1,42	$C_{39}H_{22}Cl_3F_6NO_5S_2$	53,90	2,55	1,61

Таблиця 3.10

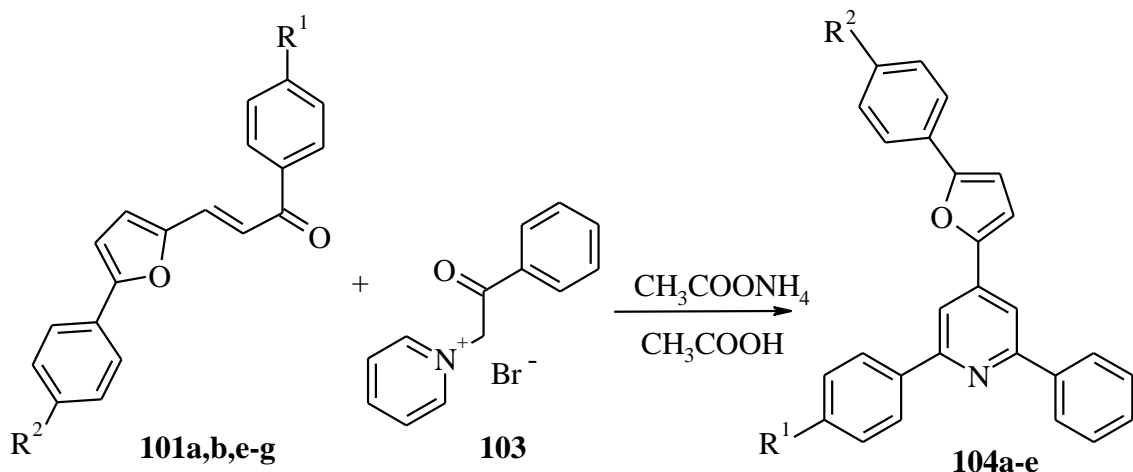
Дані спектрів ЯМР 1H сполук **97**

Номер сполуки	Хімічні зсуви, δ , м.ч.
97a	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 3,82 (с, 3H, OCH ₃); 7,18 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H); 7,65–7,73 (м, 7H); 7,78 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H); 7,84 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H); 7,90 (с, 2H); 7,97 (д, $J = 3,7$ Гц, 2H); 8,39 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H); 8,83 (с, 2H).
97b	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 2,39 (с, 3H, CH ₃); 7,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H); 7,64–7,74 (м, 7H); 7,79 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H); 7,84 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H); 7,87 (д, $J = 3,7$ Гц, 2H); 7,93 (с, 2H); 8,39 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H); 8,83 (с, 2H).
97c	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 6,95 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H); 7,57 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H); 7,66–7,74 (м, 5H); 7,80 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H); 7,85 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H); 7,94 (с, 2H); 8,01 (д, $J = 3,8$ Гц, 2H); 8,38 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H); 8,81 (с, 2H); 10,42 (с, 1H, OH).

Зазначимо, що така схема навіть у разі успішної реалізації не давала би змоги конструювати асиметричні похідні піридину. Тому ми скористалися синтетичним підходом, який полягає у взаємодії аналогів халкону – 1-арил-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропен-1-онів **101** з фенацилпіридиній бромідом **104** за наявності ацетату амонію у середовищі крижаної оцтової кислоти. Аналоги халкону **101a,b,e-g**, своєю чергою, утворюються з високими виходами при недовготривалому кип'ятінні еквівалентних кількостей відповідного 5-арилфурфуролу **98a-d** з ацетофеноном чи *n*-хлорацетофеноном у спирті за наявності каталітичних кількостей KOH. Арилфурфуроли **98a-d** отримували арилюванням фурфуролу арендіазонієвими солями за відомою методикою [120, 219]:



Таким чином, отримано симетричні та несиметричні 2,4,6-тризаміщені похідні піридину **104a-e** з арилфурановими фрагментами. Реакція проходить при кип'ятінні з ацетатом амонію у крижаній оцтовій кислоті протягом 48 год:



104a: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{NO}_2$, **104b:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$, **104c:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{NO}_2$, **104d:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{Cl}$, **104e:** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{Br}$.

Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H (табл. 3.12) та даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.5). Температури плавлення, виходи і дані елементного аналізу наведено в таблиці 3.11.

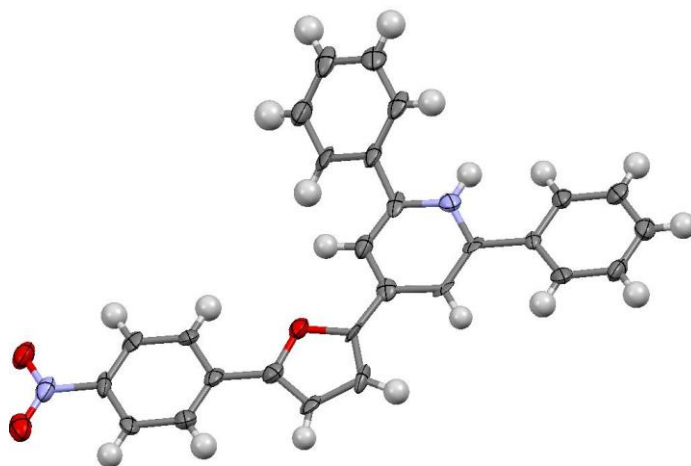


Рис. 3.5 Молекулярна структура сполуки **104a**

Отже, в результаті проведених досліджень, ми розробили зручні та синтетично привабливі схеми синтезу похідних піридину, які містять фрагменти арилтіофену та арилфурану, використовуючи як реагенти продукти арилювання арендіазонієвими солями функціоналізованих фуранів та тіофенів.

Таблиця 3.11

Характеристики одержаних сполук **104 а–е**

№ сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
104a	43	241–243 (EtOH–DMF)	77,36	4,19	6,84	$C_{27}H_{18}N_2O_3$	77,50	4,34	6,69
104b	16	181–182 (EtOH–DMF)	71,51	4,16	2,93	$C_{27}H_{18}BrNO$	71,69	4,01	3,10
104c	40	224–225 (EtOH–DMF)	71,46	3,64	6,07	$C_{27}H_{17}ClN_2O_3$	71,61	3,78	6,19
104d	22	182–183 (EtOH–DMF)	73,43	3,75	3,02	$C_{27}H_{17}C_{12}NO$	73,31	3,87	3,17
104e	35	180–181 (EtOH–DMF)	66,78	3,41	2,74	$C_{27}H_{17}BrClNO$	66,62	3,52	2,88

Таблиця 3.12

Дані спектрів ЯМР 1H сполук **104a, c, d**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
104a	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,43 (2H, т, $J = 7,5$ Гц, 4-Н C_6H_5); 7,46–7,51 (5H, м); 7,71 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, фуран); 8,18 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4); 8,24–8,29 (8H, м).
104c	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,43 (1H, т, $J = 7,1$ Гц, 4-Н C_6H_5); 7,45 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, фуран); 7,46–7,51 (2H, м); 7,53 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4); 7,67 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, фуран); 8,13 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4); 8,20–8,25 (6H, м); 8,28 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4).
104d	1H ЯМР (500 МГц, DMSO): 7,18 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, фуран); 7,42 (1H, т, $J = 7,3$ Гц, 4-Н C_6H_5); 7,45–7,49 (4H, м); 7,53 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4); 7,59 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, фуран); 7,92 (2H, д, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4); 8,19 (2H, д, $J = 8,4$ Гц, C_6H_4); 8,23 (2H, д, $J = 7,3$ Гц, C_6H_4); 8,28 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4).

4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H , наведені у роботі, записували на приладі Varian Unity +400 (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C), Bruker 500 (500 МГц для ^1H , 125 МГц для ^{13}C) та Bruker 600 (600 МГц для ^1H , 150 МГц для ^{13}C). Внутрішній стандарт – ТМС, розчинники – ДМСО- d_6 та CDCl_3 . Константи спин-спінової взаємодії наведені в Гц. Мас-спектри отримано на хромато-мас-спектрометрі Agilent 1100 LS/MSD зі способом іонізації API-ES/APCI. Елементний аналіз (C, H, N) виконано на приладі Carlo Erba 1106. Індивідуальність речовин встановлювали методом ТШХ за допомогою алюмінієвих пластинок TLC Silica gel 60 F₂₅₄; товщина шару – 0.2 мм. Кристалічну структуру досліджували на дифрактометрі Oxford Diffraction Xcalibur CCD. Спектри поглинання записані для 10^{-4} М розчинів сполук в кварцових кюветах на спектрометрі Perkin Elmer Lambda 35. Спектри фотолюмінісценції записані для 10^{-5} М розчинів на флуориметрі Edinburgh Instruments' FLS980. Квантові виходи флуоресценції були визначені за допомогою інтеграційної сфери, каліброваної двома стандартами: хінін сульфатом в 0.1 н H_2SO_4 і родаміном 6G в етанолі).

Нижче наведено опис методик синтезів та характеристики сполук. У додатку А наведено копії характерних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C різних типів синтезованих сполук. Додаток Б містить копії структур на основі рентгено-структурного аналізу. У додатку В наведено протоколи дослідження антибактеріальної та антимікотичної дії синтезованих сполук.

1-Метил-2-піридон 3

У тришийкову колбу ємністю 1,5 л, яка оснащена мішалкою, зворотним холодильником і крапельною лійкою, помістили 31,6 г (0,4 моль) сухого піридину **1**, додавали при перемішуванні краплями 50,4 г (0,4 моль) диметилсульфату. Після цього суміш нагріли на киплячій водяній бані протягом 2 год для завершення утворення метилсульфонату 1-метилпіридинію **2**.

Від колби, що містить “сиру” сіль піридинію, від’єднали холодильник і сіль розчинили у 80–90 мл води. У колбу, оснащену двома крапельними лійками таким

чином, щоб не допустити герметичності приладу помістили розчин 264 г (0,8 моль) ферриціаніду калію в 0,5 л води, в іншу – розчин 66 г (1,65 моль) їдкого натру в 110 мл води. Розчин в колбі охолодили до 0°C сумішшю льоду та солі і при енергійному перемішуванні відразу з двох крапельних лійок додали до нього їхній вміст. Швидкість додавання відрегулювали таким чином, щоб температура суміші не перевищувала 10°C. Розчин їдкого натру додали удвічі швидше, ніж розчину ферриціаніду калію. Додавання їдкого натру закінчили приблизно через 40 хв. Залишковий розчин ферриціаніду калію додавали ще протягом 40 хв. Після цього реакційну масу витримували 5 год; за цей час її температура піднялась до кімнатної. 1-Метил-2-піридон **3**, що утворився, висолили з реакційної суміші додаванням до неї 100 г безводного Na₂CO₃. Після того як карбонат натрію перестав розчинятися, перемішування припинили і від водного шару відокремили темножовтий маслянистий шар, що містив більшу частину 1-метилпіридону. Водний шар відфільтрували для відділення неорганічних солей і фільтрат екстрагували ізоаміловим спиртом (2 рази по 200 мл). Витяжки приєднали до відокремленого раніше маслянистого шару і відігнали весь ізоаміловий спирт. Залишок перенесли в колбу Кляйзена ємкістю 50–75 мл і перегнали у вакуумі. Зібрали фракцію з T кип. 122–124°C (11 мм рт. ст.). Вихід 30 г (69%) [179].

1-Метил-3-арил-1,2-дигідро-2-піридинони 5a, b

До 0,03 моль відповідного аміну додавали 20 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикrapували при перемішуванні розчин 2,1 г NaNO₂ в 8 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,03 моль 1-метил-2-піридону **3**, 0,3 г CuCl₂ · 2H₂O, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикrapували розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (50 мл), темно-червоний продукт відфільтровували (сполука **5b**) і перекристалізували зі спирту. У випадку сполуки **5a** після розведення водою реакційного середовища утворюється темнозабарвлений смолоподібний продукт,

який відділяли декантацією, сушили, кип'ятили з 30 мл петролейного ефіру, світло-жовтий розчин декантували і охолодили; випав кристалічний осад, який фільтрували. Фільтрат знову додавали до смолоподібного продукту і операцію повторили 7–10 разів, в разі потреби додаючи необхідну кількість петролейного ефіру. Об'єднаний кристалічний осад додатково перекристалізовували з петролейного ефіру.

3-Хлоро-2,5-ди(2-хлоро-4-нітрофеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідро-6-піридон 6

У колбу, оснащену магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою вносили 1,36 г (0,0125 моль) 1-метил-2-піридону **3**, 0,125 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,013 моля відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту, продукт відфільтровували і перекристалізовували із суміші розчинників спирт–ДМФА.

3-Арил-5-бромо-2-піридон 8a–c

До 0,03 моль відповідного аміну додавали 20 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 2,1 г NaNO_2 в 8 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,03 моль 5-бромо-2-піридону **7**, 0,3 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикрапували розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (50 мл), продукт відфільтровували і перекристалізовували зі спирту чи суміші спирт–ДМФА.

Ізодегідрацетова кислота та її метиловий (етиловий) естер 10, 11 (13)

У дволітрову тришийкову колбу, оснащену термометром, мішалкою і крапельною лійкою, поміщали 900 мл концентрованої сульфатної кислоти і колбу

охолоджували в бані з льодом. Потім при перемішуванні до вмісту колби додавали 635 мл (650 г, 5 моль) ацетооцтового естеру **12** з такою швидкістю, щоб температура суміші трималася в межах 10–15°C. Після того, як весь естер доданий, колбу закривали корком і залишили при кімнатній температурі. Через 5–6 днів реакційну суміш виливали в посудину, що містить 2 кг подрібненого льоду при енергійному перемішуванні. Осад відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали двома порціями холодної води по 200 мл і якомога ретельніше осушували осад на фільтрі за допомогою водоструменевої помпи. Фільтрат, загальний обсяг якого становить близько 4 л, екстрагували трьома порціями етеру по 1500 мл і маточний розчин, який містить сульфатну кислоту, відкидали. Етерні витяжки об'єднували разом і розчиняли в них осад, що складається з кислоти і її естеру. При потребі кількість етеру збільшують, щоб забезпечити розчинення твердої речовини. Після цього ефірний розчин промивали холодною водою (50 мл) і екстрагували приблизно десятьма порціями насиченого розчину соди по 100 мл доти, поки не буде витягнута вся ізодегідрацетова кислота. Сполучені разом содові витяжки підкисляли концентрованою хлоридною кислотою, взятою в надлишку, у результаті препарат випадає у вигляді дрібного осаду, який знову розчиняли, нагріваючи суміш до кипіння. Гарячий розчин фільтрували з відсмоктуванням і фільтрат охолоджували в бані з льодом; осад відфільтровували. Неочищену ізодегідрацетову кислоту **10** розчиняли в гарячій воді (400 мл); отриманий розчин обробляли вугіллям для знебарвлення, фільтрували і повільно охолоджували, щоб дати препарату викристалізуватися. Вихід речовини з Т. пл. 154–155°C становив 115 г (27%). Етерні витяжки, що містять етиловий естер ізодегідрацетової кислоти, сушили добу над безводним сірчанокислим натрієм і етер відганяли на водяній бані. Залишок переганяли у вакуумі з колби Кляйзена ємністю 250 мл, в результаті чого отримували 175 г (36%) етилового естеру ізодегідрацетової кислоти **13**; т кип. 185–192°C (35 мм рт. ст); Т. пл. 18–20°C [180]. Метилловий естер ізодегідрацетової кислоти **11** отримували аналогічно.

4,6-Диметил-2-оксо-3-арил-2H-піран-5-карбонові кислоти 14a–c

У колбу, оснащену магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою вносили 2,1 г (0,0125 моля) 4,6-диметил-5-піронкарбонової кислоти **10**, 0,125 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,013 моля відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту, одержані продукти відфільтровували і перекристалізовували зі спирту (сполука **14b**) або бензолу (сполуки **14a,c**).

Метил 4,6-диметил-3-арил-2-оксо-2H-5-піранкарбоксилати 15a–d

Діазотували 0,02 моль відповідного аміну в 15 мл 20%-ої хлоридної кислоти при перемішуванні і охолодженні розчином 1,4 г NaNO_2 в 5 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі **4** фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 3,64 г (0,02 моля) метилового естеру 4,6-диметил-5-піронкарбонової кислоти **11**, 0,02 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 10 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин солі арендіазонію. Температуру реакційної суміші підтримували в межах 20–40°C. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (30–40 мл), продукти відфільтровували і перекристалізовували зі спирту.

Етил 4,6-диметил-2-оксо-3-арил-2H-піран-5-карбоксилати 16a–d

Розчиняли 3,5 г (0,025 моль) відповідного аміну в 17,5 мл 20%-ої хлоридної кислоти; нагрівали до розчинення аміну, охолоджували на льодяній бані до температури 0–5°C, тоді при тривалому перемішуванні повільно додавали насичений розчин 2 г (0,029 моль) NaNO_2 у воді. В колбу, оснащену магнітною мішалкою, крапельною лійкою та лічильником бульбашок вносили 4,9 г (0,025 моль) етилового естеру ізодегідрацетової кислоти **13**, 0,35 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ та 15 мл ацетону і прикрапували отриману раніше, відфільтровану діазосіль. Після повного виділення азоту, реакційну суміш розводили водою, продукт реакції відфільтровували та перекристалізовували зі спирту чи суміші спирт–ДМФА.

Етил 2,4-диметил-6-оксо-5-арил-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилати 17

Отримані у попередньому синтезі етилові естери 4,6-диметил-3-арил-2-оксо-2Н-5-піранкарбонових кислот (**16c,d**) масою 2 г (0,006 моль), 2,5 г (5-кратний надлишок) ацетату амонію та 15 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в стакан з 40 мл води, отриманий осад відфільтровували та перекристалізували зі спирту (**17b**) чи зі суміші спирт–ДМФА (**17a**).

2,4-Диметил-6-оксо-5-арил-1,6-дигідропіридин-3-карбонові кислоти 18

До гарячого розчину відповідного естеру **17** (0,05 моля) в етанолі поступово додавали гарячий етанольний розчин калій гідроксиду (4,2 г; 0,075 моля). Суміш залишали на ніч. Після підкислення соляною кислотою осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з відповідного розчинника.

5-(3-{5-[2-Хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-1-метил-1Н-пірол-2-іл}[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іл)-4,6-диметил-3-арилпіридин-2(1Н)-они 19a,b

Суміш 3-арилпіридонкарбонових кислот **18a,b** 0,3 г (1 ммоль), 0,4 г (1 ммоль) 3-аміно-4-меркапто-5-[1-метил-5-(2-хлор-5-трифлуорометилфеніл)піроло]-1,2,4-триазолу в 10 мл POCl₃ нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Після закінчення реакції суміш виливали на лід. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та перекристалізували зі суміші спирт–диметилформамід.

6-Трихлорометил-2-пірон 22

До охолодженої суміші 0,02 моль хлорангідриду кротонової кислоти **20** і 0,038 моль хлорангідриду трихлороцтової кислоти **21** додавали по краплях розчин 0,043 моль триетиламіну в метилені хлористому при інтенсивному перемішуванні та без доступу вологи. Отриману суспензію продовжували перемішувати при охолодженні протягом 20 год. Реакційну суміш промивали водою, потім насиченим розчином соди, відганяли за допомогою роторного випарювача

розчинник метилен хлористий, а залишок перекристалізували з діетилового етеру. Вихід продукту 80%, Т пл. 63–64°C. [183]

2-Пірон-6-карбонова кислота 23

Отриманий у попередній реакції 6-трихлорометил-2-пірон **22** (0,025 моль) розчиняли у 20 мл концентрованої сульфатної кислоти. Суміш нагрівали протягом 4 год при температурі 80°C. Охолоджену суспензію обережно виливали на лід при перемішуванні. Фільтрували, перекристалізували. Вихід продукту 98%, Т пл. 232–233°C.

3-Арил-2-пірон-6-карбонова кислота 24a–e

До 0,01 моль відповідного аміну додавали 5 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 0,7 г NaNO₂ в 4 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,01 моль 2-пірон-6-карбонової кислоти **23**, 0,1 г CuCl₂ · 2H₂O, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикрапували розчин солі арендіазонію **4**. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (40 мл), продукт відфільтровували і перекристалізували зі суміші спирт–ДМФА.

4-Метил-6-(2-метил-1-пропеніл)-2H-2-піранон 26

До 50 г поліфосфорної кислоти (отриманої з 15 г 85% фосфорної кислоти і 35 г P₂O₅) поступово додавали при перемішуванні 10 г 3,3-диметилакрилової кислоти **25**. Отриманий в'язкий жовтий розчин нагрівали до 100°C і витримували при цій температурі протягом 30 хв. Розчин з часом набуває бурого забарвлення. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали при інтенсивному перемішуванні на 300 г товченого льоду, водний розчин екстрагували трьома порціями хлороформу по 50 мл, об'єднані екстракти сушили прожареним сульфатом магнію. Хлороформ відганяли при пониженому тиску і залишок переганяли у вакуумі. Вихід 50 % [184].

3-Арил-4-метил-6-(2-метил-1-пропеніл)-2Н-2-піранони 27a, b

До 0,03 моль відповідного аміну додавали 20 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 2,1 г NaNO_2 в 8 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,03 моля 4-метил-6-(2-метил-1-пропеніл)-2Н-2-піранону **26**, 0,3 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикрапували розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (50 мл), отриманий осад відфільтровували та перекристалізували з відповідного розчинника.

Діетил 4-оксо-4Н-піран-2,6-дикарбоксилат (діетиловий естер хелідонові кислоти) 30

В 1-літровій круглодонній колбі, оснащентій зворотним холодильником з хлоркальцієвою трубкою, розчиняли 46 г натрію в 600 мл абсолютного спирту протягом години. Ближче до закінчення проходження реакції реакційну суміш обережно нагрівали. Поки розчинявся натрій, в сухих склянках з притертими корками зважували 58 г (1 моль) сухого ацетону, 150 г (1,03 моль) свіжоперегнаного діетилового естеру щавелевої кислоти і окремо 160 г (1,1 моль) діетилового естеру щавелевої кислоти.

Близько половини розчину етилату натрію виливали в 3-літрову тришийкову круглодонну колбу, оснащену мішалкою і зворотним холодильником; другу частину розчину підтримували теплою, злегка підігрівуючи. Першій половині алкоголяту дали охолодитися, поки він не почне затвердівати, тоді додавали 58 г сухого ацетону і 150 г діетилового естеру щавелевої кислоти, тоді вмикали мішалку; при цьому виділяється тепло, розчин буріє, але залишається прозорим. Як тільки розчин починає мутніти, додавали одночасно другу половину гарячого розчину етилату натрію і 160 г щавелевого ефіру. Після додавання розчинів, протягом 30 хв продовжували перемішувати, поки реакційна суміш почне затвердівати. Тоді зворотний холодильник замінювали низхідним, нагрівали на до 110°C і відганяли

150 мл спирту. Колбу захищали хлоркальцієвою трубкою і реакційну суміш охолоджували до 20°C. Реакційну суміш переносили в 3-літрову склянку і обробляли сумішшю 300 мл концентрованої соляної кислоти і 800 г подрібненого льоду. Всі кусочки ретельно розтирали і кремово-жовту суспензію діетилового естеру хелідонової кислоти збирали на лійці Бюхнера. Естер розмішували з 100 мл льодяної води і знову збирали на лійці Бюхнера. Продукт висушували [185].

Діетил 3-(4-нітрофеніл)-4-оксо-4Н-піран-2,6-дикарбоксилат 31

У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 2 г (8,3 ммоль) діетилового естеру хелідонової кислоти **30**, 0,1 г купрум(II) хлориду і 10 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 8,5 ммоль відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукти відфільтровували і перекристалізовували.

3,4-Диметил-1-феніл-1,6-дигідропірано[2,3-с]піразол-6-он 33

Еквімолярну суміш 1-феніл-3-метилпіразолону-5 та метил ацетоацетату нагрівали при температурі 150–170°C протягом 2–3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали рівну за об'ємом кількість діетилового ефіру і відфільтровували. Осад кристалізували зі спирту. Вихід 62%. Т пл. 137–138°C; літ. дані: 137–138°C [186].

3,4-Диметил-5-(4-нітрофеніл)-1-феніл-1,6-дигідропірано[2,3-с]піразол-6-он 34

У колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 1,7 г (7 ммоль) піронопіразолу **33**, 0,2 г FeCl₂ · 4H₂O і 30 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 7 ммоль 4-нітроаніліну. Температуру реакційної суміші підтримували в межах 40–50°C. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (100 мл), осад відфільтровували і кристалізували зі суміші спирт–ДМФА.

Метосульфат 1-метилхінолінію 36

У тришийкову колбу ємністю 500 мл, яка оснащена мішалкою, зворотним холодильником і крапельною лійкою поміщали 32,3 г (0,25 М) свіжоперегнаного хіноліну і додавали при розмішуванні за 7–10 хв 32,8 г (0,26 М) диметилсульфату. Реакція проходить бурхливо; для контролю за її перебігом колбу періодично охолоджували за допомогою водяної бані. Під кінець реакції вміст колби затвердіває. Вихід сполуки кількісний. Для використання в наступній стадії отриманий метосульфат 1-метилхінолінію розчиняли в 300 мл води.

1-Метилкарбостирил 37

У плоскодонній колбі ємністю 3 л готували розчин 198 г (0,6 М) ферриціаніду калію (червоної кров'яної солі) у 1000 мл води, змішували його з розчином метосульфату 1-метилхінолінію в 300 мл води і доливали 320 мл бензолу. Потім додавали за 20–30 хв розчин 50,5 г (0,9 М) їдкого калію в 450 мл води невеликими порціями, періодично перемішуючи вміст колби вручну круговими рухами, не збовтуючи її. Через 30 хвилин бензольний шар відокремлювали, а водний екстрагували бензолом (500 мл) за 2–3 прийоми. Всі екстракти об'єднували, сушили над прожареним карбонатом калію, розчинник відганяли, а залишок переганяли у вакуумі при 152–156°C / 3 мм рт. ст. Отримали 26,5 г (67%) 1-метилкарбостиролу, який застигає у приймачі [197].

1-Метил-3-арил-1,2-дигідро-2-хінолінон 38a–f

Суміш 0,028 моля ароматичного аміну, 18 мл концентрованої хлоридної кислоти та 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0–5°C, витримували при цій температурі 5 хв. При інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали краплями розчин 3 г нітриту натрію в 10 мл води. Після закінчення додавання нітриту натрію реакційну суміш залишали на 15 хв в льодяній бані. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат докrapували у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,5 г (0,028 моля) 1-метил-2-хінолону **37**, 0,3 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 25 мл

ацетону. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували і перекристалізували з відповідного розчинника.

2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)хінолін 39

В круглодонну колбу на 50 мл, оснащену зворотним холодильником та хлоркальцієвою трубкою, вносили 5 г хінолону **38с**, 5,7 г пентахлориду фосфору і 15 мл оксихлориду фосфору. Отриману суспензію кип'ятили протягом двох тижнів (**важливо:** хлоркальцієву трубку змінювали кожного дня!). За цей час осад повністю розчинився. Охолоджену до кімнатної температури реакційну суміш виливали при інтенсивному перемішуванні на 200 г колотого льоду, утворений жовтий осад відфільтровували, промивали великою кількістю води (300 мл) і перекристалізували зі спирту.

3-[4-Арилфеніл]-1-метил-хінолін-2-они 41 а-с

До суміші 0,012 моль 3-(4-бромфеніл)-1-метил-хінолону **38а**, 7,2 мг Pd(OAc)₂, 22,5 мг PPh₃, 0,012 моль арилборної кислоти **40** в 17 мл пропанолу додавали розчин 2 г Na₂CO₃ в 12 мл води. Суміш перемішували при 70°C протягом 5 год, після чого розводили водою, відфільтровували та перекристалізували зі спирту.

7-Гідрокси-3-арил-2Н-хромен-2-они 44а-f

До 0,01 моль відповідного аміну додавали 7 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 0,7 г NaNO₂ в 4 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,03 моль 7-гідроксикумарину **43**, 0,1 г CuCl₂ · 2H₂O, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикрапували розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (50 мл), продукт відфільтровували і перекристалізували зі суміші спирт–ДМФА.

7-Гідрокси-4-метил-3-(3-нітрофеніл)-кумарин 45

4-Метилумбеліферон (1 г, 6 ммоль) розчиняли у 10 мл ацетону в конічній колбі, оснащєній магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою, додавали 0,1 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Окремо в склянці об'ємом 100 мл, до 0,006 моль 3-нітроаніліну додавали 8 мл 20 %-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 0,5 г NaNO_2 в 3 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі краплями додавали до субстрату за допомогою крапельної лійки. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою, утворений осад відфільтровували та очищали перекристалізацією з відповідного розчинника.

3-Ацетамідокумарин 48

Суміш 61,1 г (0,50 моль) саліцилового альдегіду, 58,6 г (0,50 моль) ацетилгліцину, 41,0 г (0,50 моль) безводного ацетату натрію, 104 мл льодяної оцтової кислоти, 250 мл оцтового ангідриду в дволітровій колбі зі зворотним холодильником швидко нагріли до 100°C і підтримували цю температуру протягом 2 год. Темно-червоний розчин швидко охолодили до кімнатної температури і змішали з 300 г льоду. Через 30 хв відфільтровували кристалічну масу, що випала, промивали двічі 60 мл холодної води.

3-Гідроксикумарин 49

Суміш 6,10 г (0,030 моль) 3-ацетамідокумарину **48** і 100 мл 3 н хлоридної кислоти кип'ятили протягом 2 год. Після цього реакційну суміш охолоджували на льодяній бані до 5°C. 3-Гідроксикумарин, що випав в осад, відфільтровували і промивали холодною водою.

4-Арил-3-гідроксикумарини 50a–o, 52

3-Гідроксикумарин **49** масою (1 г, 6 ммоль) розчиняли у 10 мл ацетону в конічній колбі, оснащєній магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою, додавали 0,1 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Окремо в склянці об'ємом 100 мл, до 0,006 моль відповідного аміну додавали 8 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 0,5 г NaNO_2 в

3 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин діазонієвої солі фільтрували та краплями додали до субстрату за допомогою крапельної лійки. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою, утворений осад відфільтровували та очищали перекристалізацією з відповідного розчинника.

Етил-2-[4-(4-ацетилфеніл)-2-оксо-2Н-3-хроменілокси]ацетат 54

Суміш 6 ммоль 4-арил-3-гідроксикумарину, 0,77 г етилового естеру хлороцтової кислоти і 1 г K₂CO₃ у 30 мл ацетону кип'ятили протягом 5 год. Суміш розводили водою, підкисляли 10% хлоридною кислотою до нейтрального рН. Осад, що випав, відфільтровували і промивали водою.

Лужне розщеплення сполук 55, 56

Суміш 5 ммоль відповідного арилкумарину **50** та 1,12 г (0,02 моль) КОН кип'ятили протягом 48 год в 20 мл етанолу. Суміш розводили водою, підкисляли 10% хлоридною кислотою до нейтрального рН, осад, що випав, відфільтровували і промивали водою.

4-(4-Бromoацетилфеніл)-3-гідроксикумарин 57

До розчину 2,8 г (0,01 моль) 3-гідрокси-4-(4-ацетилфеніл)кумарину в крижаній оцтовій кислоті при нагріванні до 60°C поступово додавали при інтенсивному перемішуванні 1,6 г (0,01 моля) бромю. Після знебарвлення суміші утворений осад відфільтровували, промивали спиртом та перекристалізовували.

4-[4-(2-Ариламино-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-3-гідроксикумарини 59 a,b

Суміш 0,37 г (1,1 ммоль) 4-(4-бromoацетилфеніл)-3-гідроксикумарину **57** і 1,1 ммоль відповідної тіосечовини кип'ятили в ацетоні протягом 3 год. Суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували, промивали кілька разів водою, перекристалізовували з етанолу.

4-{4-[3-(Метилфурил)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл]феніл}-3-гідрокси-кумарини 61 a,b

Суміш 0,37 г (1,1 ммоль) 4-(4-бromoацетилфеніл)-3-гідроксикумарину **57** і 1,1 ммоль відповідного аміномеркаптотріазолу **60** кип'ятили в діоксані протягом

3 год. Суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували, промивали кілька разів водою, перекристалізовували з етанолу.

3-(4-Бромфеніл)-7-метокси-2H-хромен-4-он 62

У колбі розчиняли 0,5 г (0,0016 моль) 7-гідрокси-3-(4-бромфеніл)-2H-хромен-2-ону **44 b** у 20 мл ацетону, додавали 0,22 г K_2CO_3 , розчинений у мінімальній кількості води і 0,22 г метил йодиду. Перемішували протягом 24 год до утворення білого осаду. Після закінчення реакції реакційну суміш виливали на воду, осад фільтрували.

3-[4-(9H-карбазол-9-іл)феніл]-7-метокси-2H-хромен-2-он 64

У посудину Шленка (25 мл) оснащену зворотним холодильником поміщали 0,2 г 7-метокси-3-(4-бромфеніл)-2H-хромен-2-ону **62**, 0,2 г карбазолу, 0,37 г карбонату калію, 0,004 г порошкоподібної міді, 0,007 г купрум(I) хлориду, 0,024 г фенантроліну та 7 мл *para*-ксилолу. Систему продували азотом протягом 15 хв. Реакцію проводили при додатньому тиску азоту. Отриману суспензію кип'ятили при інтенсивному перемішуванні (температура бані $\approx 150^\circ C$) протягом 48 год (контроль за ТШХ). Реакційну суміш фільтрували на скляному фільтрі через сантиметровий шар очищеного піску. Фільтр промивали 4 порціями по 10 мл метиленхлориду. З отриманого сильно флуоресціюючого фільтрату у вакуумі водоструменевої помпи відганяли леткі компоненти (метиленхлорид, ксилол). Залишок (коричневу липкувату масу) очищали за допомогою препаративної колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш розчинників етилацетат-гексан (1:9). Карбазоло-кумарин **64** отримано у вигляді яскраво-жовтих мікрокристалів (0,13 г, 65%). Продукт **67** отримують аналогічно.

3-(4-Бромфеніл)-2H-хромен-2-он 66

У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,0125 моль кумарину та 0,125 г $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ у 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин 4-бромфенілдіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,013 моля відповідного

аміну. Після закінчення виділення азоту продукт реакції відфільтровували і перекристалізували зі суміші розчинників спирт–ДМФА.

Етил 4-(2,4,5-трифеніл-1H-імідазол-1-іл)бензоат 71

Суміш 0,05 моль бензилу **68**, 0,05 моль ацетату амонію, 0,05 моль ацетофенону **69** та 0,05 моль анестезину **70** інтенсивно перемішували при 110°C протягом 4 год. До гарячої реакційної суміші додавали 10 мл метилового спирту та 100 мл H₂O. Утворений осад відфільтровували та промивали великою кількістю води. Вихід 79%.

4-(2,4,5-Трифеніл-1H-імідазол-1-іл)бензойна кислота 72

До гарячого розчину 0,004 моль отриманого у попередній реакції естеру **71** в 30 мл етанолу поступово додавали гарячий розчин 0,012 моль калій гідроксиду в 30 мл етанолу. Суміш залишали на ніч. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали розведеною (1:1) соляною кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою та сушили при 100°C протягом 48 год.

4-(2,4,5-Трифеніл-1H-імідазол-1-іл)бензоїл хлорид 73

Суміш 0,001 моль кислоти **72** і 0,2 мл тіонілхлориду в 20 мл сухого бензолу кип'ятили до повного розчинення кислоти з хлоркальцієвою трубкою. Після охолодження бензол і залишки непрореагованого тіонілхлориду відганяли у вакуумі водоструменевого насосу. Отриманий таким чином хлорангідрид використовували без додаткової очистки.

3-(3-Метилфеніл)-6-[4-(2,4,5-трифеніл-1H-імідазол-1-іл)феніл][1,2,4] триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол 75

Суміш 1 ммоль 1-аміно-2-меркаптотриазолу **74**, 1 ммоль 4-(2,4,5-трифеніл-1H-імідазол-1-іл)бензойної кислоти **72** і 2 мл POCl₃ кип'ятили до припинення виділення HCl. Охолоджували до кімнатної температури, виливали на 50 г подрібненого льоду. При ефективному зовнішньому охолодженні додавали водний розчин аміаку до рН 8. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі теплою водою (до 100 мл), сушили на повітрі і перекристалізували зі суміші

спирт-ДМФА. Вихід продукту становить 63%. Т пл. $>300^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: С 71,45; Н 4,49; N 13,68. Брутто-формула: $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}$. Вирахувано, %: С 71,59; Н 4,55; N 13,54.

3-{5-[4-(2,4,5-Трифеніл-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}піридин 77

До суміші 0,01 моль хлорангідриду **73** в 15 мл сухого піридину вносили 0,01 моль тетразолу **76**. Суміш нагрівали протягом 3 год. Після закінчення виділення азоту суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували, промивали кілька разів водою і перекристалізовували з суміші спирт–ДМФА. Вихід продукту становить 34%. Т пл. субл. 283°C . Знайдено, %: С 79,02; Н 4,39; N 13,65. Брутто-формула: $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: С 78,90; Н 4,48; N 13,53.

3,4-Діарилсиднони 79a–h та 86a–e

3-Арилсиднони **78**, **84** масою ~ 1 г (6 ммоль) розчиняли у 10 мл ацетону в конічній колбі, оснащій магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою, додавали 0,1 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Окремо у склянці об'ємом 100 мл, до 0,006 моль відповідного аміну додавали 8 мл 20 %-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$ і прикrapували при перемішуванні розчин 0,5 г NaNO_2 в 3 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували та краплями додавали до субстрату за допомогою крапельної лійки. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою, утворений осад відфільтровували та очищали перекристалізацією з відповідного розчинника.

N-Арилгліцини 82

В круглодонну колбу вносили 19 г (0,2 моль) хлороцтової кислоти, нейтралізовану 0,1 М розчином гідроксиду калію (11,2 г KOH в 100 мл H_2O) до рН ~ 7 . До отриманого розчину додавали 0,2 моль відповідного аміну і нагрівали протягом 6–24 год. Реакційну масу охолоджували, осад, що випав відфільтровували. Отримані N-арилгліцини використані нами в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

N-Нітрозо-N-арилгліцини 83

У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою вносили 0,17 моль ретельно розтертої відповідної N-ариламінокислоти **82**, отриманої за попередньою методикою, додавали 310 мл води, енергійно перемішували та охолоджували реакційну суміш у льодяній бані. До одержаної суспензії за допомогою крапельної лійки додавали розчин нітриту натрію (13 г в 78 мл H_2O) протягом 40 хв. Після закінчення додавання нітриту натрію реакційну суміш додатково витримували протягом 2 годин при 0°C . Залишки непрореагованої кислоти відфільтровували, отриманий фільтрат підкисляли хлоридною кислотою (1:1). Випав осад, який відфільтрували і сушили.

3-Арилсиднони 78, 84a, b

До 0,06 моль висушеного відповідного N-нітрозо-N-арилгліцину додавали 56 мл оцтового ангідриду. Після розчинення осаду, суміш нагрівали до $60\text{--}70^\circ\text{C}$ і залишили на одну добу при кімнатній температурі. Суміш виливали у 200 мл холодної води, осад відфільтрували і сушили [207].

3-(4-Ацетилфеніл)-4-арилсиднони 85 a,b

3-(4-Ацетилфеніл)сиднон **84a** масою 1 г (6 ммоль) розчиняли у 10 мл диметилсульфоксиду у конічній колбі, оснащений магнітною мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою, додавали 0,1 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. До 0,006 моль відповідного аміну додавали 8 мл 20%-ої хлоридної кислоти. Охолоджували до $0\text{--}5^\circ\text{C}$ і прикрапували при перемішуванні розчин 0,5 г NaNO_2 в 3 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували, фільтрат краплями додавали до субстрату за допомогою крапельної лійки. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою, утворений осад відфільтровували та очищали перекристалізацією зі суміші спирт–ДМФА.

Бензофуроксан 87

У тришийкову колбу на 500 мл з магнітною мішалкою, термометром і крапельною лійкою вносили 28 г (0,2 моль) 2-нітроаніліну, 80 мл води і 45 мл конц. хлоридної кислоти. Колбу охолоджували в бані з льодом до $0\text{--}5^\circ\text{C}$, і

проводили діазотування, додаючи краплями при перемішуванні розчин 14,5 г нітриту натрію в 50 мл води. Перемішування продовжували ще протягом години при тій же температурі. Розчин фільтрували за потреби і переносили у склянку об'ємом 2 л, занурену в лід. При перемішуванні додавали розчин 13 г (0,2 моль) азиду натрію в 50 мл води. Майже відразу випадав осад *орто*-нітрофенілазиду, який відфільтровували через 15–20 хв після виділення азоту.

В круглодонну колбу ємністю 100 мл зі зворотним холодильником вносили 16,4 г отриманого *орто*-нітрофенілазиду і 30 мл толуену. Суміш нагрівали до початку виділення бульбашок азоту, яке продовжувалось протягом 3 год. Після припинення виділення газу розчин охолоджували льодом та відфільтровували осад, одержуючи 6 г бензофуроксану з т. пл. 69–71°C. Додатково 5 г бензофуроксану одержували упарюванням маточного розчину.

4-Арилбензофуроксани 88 а–с

До 0,03 моль відповідного аміну додавали 20 мл 20% хлоридної кислоти. Охолоджували до 0–5°C і прикрапували при перемішуванні розчин 2,1 г NaNO₂ в 8 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,03 моля бензофуроксану **87**, 0,3 г CuCl₂·2H₂O, 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово прикрапували розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (50 мл), продукт відфільтровували і перекристалізовували зі спирту.

Етил 4-[(5Z)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]бензоат 91a–f

У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 0,7 г (0,0032 моль) етил 4-(1H-пірол-1-іл)бензоату **90**, 0,05 г CuCl₂·2H₂O у 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,0033 моля

відповідного аміну. Після закінчення реакції продукти розводили водою, відфільтровували і перекристалізовували з відповідного розчинника.

Етил 4-{2-[(E)-арилдіазеніл]-1H-пірол-1-іл}бензоат 93a–c

Діазотували 0,003 моль відповідного аміну в 10 мл 20%-ої хлоридної кислоти при перемішуванні і охолодженні розчином 0,5 г NaNO_2 в 3 мл H_2O . Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У колбу оснащеною мішалкою і крапельною лійкою вносили 0,7 г (0,003 моль) етил 4-(1H-пірол-1-іл)бензоату **90**, надлишок CH_3COONa і 10 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин солі арендіазонію. Температуру реакційної суміші підтримували в межах 5–10°C. Після закінчення реакції, реакційну суміш розводили водою (30–40 мл), продукт відфільтровували і перекристалізовували.

Етил 4-[(5Z)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]бензоат 91 e, f

Одержаний продукт азосполучення **93** розчиняли в ацетоні, додавали 5-моль% CuCl_2 та перемішували на магнітній мішалці до завершення реакції (контроль здійснювали за допомогою ТШХ). Реакційну суміш розводили водою, продукт відфільтровували, перекристалізовували.

2,6-Біс{5-[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-2-тієніл}-4-фенілпірилій перхлорат 96

До 0,01 моль 5-арил-2-ацетилтіофену додавали 0,005 моль бензальдегіду, 0,5 мл 72-% перхлоратної кислоти та 1-2 мл толуолу. Суміш обережно нагрівали на повітряній бані протягом 1 години в колбі зі зворотнім холодильником. Після закінчення проходження реакції суміш охолоджували і доливали 15 мл ефіру. Випадає червоний осад, який відфільтровували, промивали ефіром та висушували на повітрі. Вихід продукту 25%, Т.пл. 283°C.

2,6-Біс{5-[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-2-тієніл}-1-(4-арил)-4-фенілпіридиній перхлорат 97а-с

В крижаній оцтовій кислоті кип'ятили протягом 30-60 хв пірилієву сіль **96** з відповідними ароматичними амінами до випадання осаду. Реакційну суміш розводили ефіром, яким і осаджували продукт реакції **97а-с**. Фільтрували, промивали ефіром. Вихід 65–90%.

1-Арил-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропен-1-он 101 а-г

У колбу, в якій міститься 40мл етанолу поміщали 0,01 моль відповідного арилфурфуролу та 0,01 ацетофенону або 4-Cl-ацетофенону. Нагрівали протягом 10 хв і, тоді по краплях додавали 55 % КОН. Реакційну суміш перемішували. Охолоджували і залишали ще 24 год стояти. Осад, що випав фільтрували, промивали спиртом. Вихід становить 76–88%.

N-Фенацилпіридиній бромід 103

При інтенсивному перемішуванні розчиняли 2-бromoацетофенон (0,01 моль) і безводний піридин (0,02 моль) у 150 мл ацетону. Перемішування продовжували протягом 48 год до утворення осаду. Реакційну суміш розбавляли діетиловим етером і фільтрували. Сушили під вакуумом. Вихід продукту 91% [218].

2-Феніл-6-арил-4-(5-арил-2-фурил)піридин 104а-е

Суміш 0,01 моль N-фенацилпіридиній броміду **103**, 0,01 моль відповідного халкону **101** та надлишку амоній ацетату кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні в середовищі крижаної оцтової кислоти протягом 48 год. Після завершення реакції охолоджену реакційну масу виливали у холодну воду та підлужнювали водним розчином NaOH. Осад фільтрували, кристалізували із суміші етиловий спирт–ДМФА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні вирішено науково-прикладні завдання, зокрема у сферу використання в реакції Меєрвейна введено нову групу субстратів – низку функціоналізованих гетероциклів та мезойонні сполуки і розроблено способи одержання важкодоступних речовин, які, в свою чергу, є реагентами для подальших трансформацій.

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 регіонаправленість 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-піридини. 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]тіадіазольним 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_2 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-триазолотіадіазольних/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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Meerwein, H.; Büchner, E. and van Emster, K. Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, pp 237–266.
2. Ганущак, М.; Обушак, М. Каталітичні реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками. *Праці НТШ* **1997**, *1*, с 224–235.
3. Rondstedt, C. S. Jr. Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts (The Meerwein Arylation Reaction). *Org. React.* **1976**, *24*, pp 225–259.
4. Bonin, H.; Sauthier, M.; Felpin, F.-X. Transition Metal-Arylation of Heteroarenes Involving Aryl Radicals. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (4), pp 645–671.
5. Burg, A.; Wolfer, Y.; Kornweitz, H.; Shenar-Jackson, L.; Masarwa, A.; Meyerstein, D. The Cu(I) catalyzed Meerwein reaction in aqueous solutions proceeds via a radical mechanism. The effect of several ligands. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (14), pp 4985–4993.
6. Ганущак, Н. И. Реакция Меервейна как частный случай каталитического взаимодействия солей диазония с непредельными соединениями. *Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим.* **1980**, *22*, с 53–57.
7. Домбровский, А. В. Галоидарилрование и арирование непредельных соединений. Реакции и методы исслед. орган. соединений; Химия: Москва, 1962; Т. 11, с 285–373.
8. Рондестведт, Х. С. Арирование непредельных соединений солями диазония (реакция арирования Меервейна). Орган. реакции; Мир: Москва, 1965; Т. 11, с 199–266.
9. Домбровский, А. В. Реакции ароматических диазосолей с непредельными соединениями. *Успехи химии* **1957**, *26* (2), с 689–716.
10. Домбровский, А. В. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна. *Успехи химии* **1984**, *53* (10), с 1625–1647.
11. Грищук, Б. Д.; Горбовой, П. М.; Ганущак, Н. И.; Домбровский, А. В. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов. *Успехи химии* **1994**, *63* (3), с 269–279.

12. Hofmann, J.; Heinrich, M. R. Recent developments in intermolecular radical arylations of arenes and heteroarenes. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (39), pp 4334–4340.
13. Платэ, А. Ф. *Органические реакции*; Луценко, И. Ф., Ред.; Мир: Москва, **1965**; Том 11, с 503.
14. Wang, Z. Meerwein Arylation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; J. Wiley & Sons: New Jersey, USA, 2010; pp 1866–1870.
15. Bondarchuk, S. V.; Minaev, B. F. About possibility of the triplet mechanism of the Meerwein reaction. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2010**, 952, pp 1–7.
16. Обушак, М. Про механізм та стереохемію реакції Меєрвейна. *Праці НТШ* **1998**, 2, с 159–165.
17. Minaev, B. F.; Bondarchuk, S. V. and Fesak, A. Yu. Structure and Spectral Properties of Phenyl diazonium Tetrachlorocuprate(II). *Russ. J. Appl. Chem.* **2010**, 83 (1), pp 36–49.
18. Обушак, Н. Д.; Ляхович, М. Б.; Билая, Е. Е. Тетрахлоркупраты арендиазониев. Модифицированные варианты реакций Меєрвейна и Зандмейера. *Журн. орган. Химии* **2002**, 38 (1), с 47–55.
19. Біла, Є.; Обушак, М. Механізм реакції ненасичених сполук з солями арендиазонію. Йон-радикальне приєднання до кратного зв'язку. *Праці НТШ. Сер. хем. і біохім.* **2010**, 25, с 111–141.
20. Obushak, M. D.; Lyakhovych, M. B.; Ganushchak, M. I. Arenediazonium tetrachlorocuprates (II). modification of the Meerwein and Sandmeyer reactions. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (51), pp 9567–9570.
21. Ляхович, М. Б.; Гасанов, Р. Г.; Обушак, Н. Д.; Ганущак, Н. И.; Тодрес, З. В. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1991**, 5, с 1214–1216.
22. Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. Homolytic and ionic mechanisms in the ligand-transfer oxidation of alkyl radicals by copper(II) halides and pseudohalides. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94 (3), pp 856–865.

23. Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. Solvolytic routes via alkylcopper intermediates in the electron-transfer oxidation of alkyl radicals. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (21), pp 3103–3111.
24. Бондарчук, С. В.; Пархомець, А. В.; Фесак, О. Ю.; Мінаєв, Б. П. Теоретичне дослідження взаємодії вініл етилового етеру з хлоридом *para*-бромофенілдіазонію в умовах реакції Меєрвейна. *Вісник ЧНУ. Серія хім. Науки* **2010**, *75*, с 94–100.
25. Chernyak, N.; Buchwald S. L. Continuous-Flow Synthesis of Monoarylated Acetaldehydes Using Aryldiazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, pp 12466–12469.
26. Kindt, S.; Heinrich, M. R. Recent Advances in Meerwein Arylation Chemistry. *Synthesis* **2016**, *48* (11), pp 1597–1606.
27. Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon–Hydrogen Bonds *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (8), pp 1074–1086.
28. Baslé, O.; Li, C.-J. Copper-Catalyzed Oxidative sp^3 C–H Bond Arylation with Aryl Boronic Acids. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), pp 3661–3663.
29. Ding, X.; Huang, M.; Yi, Z.; Du, D.; Zhu, X.; Wan, Y. Room-Temperature CuI-Catalyzed Amination of Aryl Iodides and Aryl Bromides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (10), pp 5416–5423.
30. Baranovskii, V. S.; Petrushka, B. M.; Fesak, A. Yu.; Grishchuk, B. D. Chloroarylation and Thiocyanatoarylation of Itaconic Acid. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83* (2), pp 271–274.
31. Yu, J.; Mao, R.; Wang, Q. and Wu. J. Synthesis of β -keto sulfones via a multicomponent reaction through sulfonylation and decarboxylation. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, pp 617–621.
32. Obushak, N. D.; Bilaya, E. E.; Ganushchak, N. I. Reactions of α -, β -Halostyrenes with Aryldiazonium chlorides and Sulfur Dioxide. Synthesis of Styryl Aryl Sulfones. *J. Org. Chem. USSR.* **1991**, *27* (11), pp 2105–2108.

33. Mao, R.; Yuan, Z.; Zhang, R.; Ding, Y.; Fan, X. and Wu, J. A copper(II)-catalyzed three-component reaction of aryldiazonium tetrafluoroborates, sulfur dioxide, with alkenes. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (11), pp 1498–1502.
34. Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Taccardi, N. Chloride based ionic liquids as promoting agents for Meerwein reaction in solventless conditions. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (27), pp 4759–4762.
35. Обушак, Н. Д.; Ляхович, М. Б.; Федорович, И. С.; Ганущак, Н. И. 1-Антрахинондиазоний тетрахлокоупрат(II) и его дедиазонирование. *Ж. орг. хим.* **1997**, 33 (3), с 392–394.
36. Weis, C. D. Meerwein Arylation Reactions of Olefins with Anthraquinone Diazonium Hydrogen Sulfates: Formation of New Carbon Bonds at the Carbon Atoms C-1 and at C-1,5 of the Anthraquinone System. *Dyes Pigm.* **1988**, 9 (1), pp 1–20.
37. Naidan, V. M. and Naidan, G. D. Meerwein Reaction of Benzothiazole-2-diazonium Tetrafluoroborate. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76 (11), pp 1844–1845.
38. Shyyka, O. Ya.; Martyak, R. L.; Tupychak, M. A.; Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. Facile synthetic route to benzo[*c*]chromenones and thieno 5-[2,3-*c*]chromenones. *Synth. Commun.* **2017**, 47 (24), pp 2399–2405.
39. Hazimeh, H.; Piogé, S.; Pantoustier, N.; Combellas, C.; Podvorica, F. I.; Kanoufi, F. Radical Chemistry from Diazonium-Terminated Surfaces *Chem. Mater.* **2013**, 25 (4), pp 605–612.
40. Guo, R.; Yang, H.; Tang, P. Silver-Catalyzed Meerwein Arylation: Intermolecular and Intramolecular Fluoroarylation of Styrenes. *Chem. Commun.* **2015**, 51, pp 8829–8832.
41. Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Luka, G. Ya. Catalytic action of iron(II) chloride in the Meerwein reaction. *J. Org. Chem. USSR* **1981**, 17 (4), pp 765–766.
42. Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Polishchuk, O. P. Reaction of 1,3-alkadienes with arenediazonium chlorides in the presence of iron(II) chloride. *J. Org. Chem. USSR.* **1982**, 18 (4), pp 633–639.

43. Obushak, N. D. Reaction of methyl methacrylate with benzenediazonium chloride in the presence of iron(II) chloride. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35* (2), pp 309–310.
44. Obushak, N. D. Catalytic effect of ferrous chloride in chloroarylation of styrene. *Russ. J. Gen. Chem.* **1998**, *68* (3), pp 443–445.
45. Obushak, N. D.; Lyakhovich, M. B.; Ganuschchak, N. I. Stereochemistry of the Meerwein reaction. Chloroarylation of phenylacetylene. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, *29* (4), pp 610–613.
46. De Salas, C.; Blank, O.; Heinrich, M. R. Radical carbonitrosation and recycling of the waste gas nitrogen monoxide. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (34), pp 9306–9310.
47. De Salas, C.; Heinrich, M. R. Fixation and recycling of nitrogen monoxide through carbonitrosation reactions. *Green Chem.* **2014**, *16* (6) pp 2982–2987.
48. Maas, P.; Manconi, I.; Klapwijk, B.; Lens, P. Nitric oxide reduction in BioDeNOx reactors: Kinetics and mechanism. *Biotechnol. Bioeng.* **2008**, *100*, pp 1099–1107.
49. Jasch, H.; Landais, Y.; Heinrich, M. R. Twofold Carbon-Carbon Bond Formation by Intra- and Intermolecular Radical Reactions of Aryl Diazonium Salts. *Chemistry* **2013**, *19* (26), pp 8411–8416.
50. Hegmann, N.; Prusko, L.; Heinrich, M. R. Synthesis of Spirocyclohexadienones through Radical Cascade Reactions Featuring 3-Fold Carbon–Carbon Bond Formation. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), pp 2222–2225.
51. Dixita, S.; Siddiquia, Q. T.; Muneerb, M. and Agarwal, N. Ferrocene catalysed C–H arylation of arenes and reaction mechanism study using cyclic voltammetry. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (37), pp 4228–4231.
52. Heinrich, M. R.; Blank, O. and Wölfel, S. Reductive Carbodiazenylation of Nonactivated Olefins via Aryl Diazonium Salts. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), pp 3323–3325.
53. Wetzel, A.; Pratsch, G.; Kolb, R. and Heinrich, M. R. Radical Arylation of Phenols, Phenyl Ethers, and Furans. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (8), pp 2547–2556.
54. Pratsch, G.; Unfried, J. F.; Einsiedel, J.; Plomer, M.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Heinrich, M. R. Radical arylation of tyrosine and its application in the synthesis of

- a highly selective neurotensin receptor 2 ligand. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, pp 3746–3752.
55. Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. Radical arylation of tyrosine residues in peptides. *Tetrahedron* **2016**, *72* (48), pp 7888–7893.
56. Schmidt, B.; Hölter, F.; Kelling, A.; Schilde, U. Pd-Catalyzed Arylation Reactions with Phenol Diazonium Salts: Application in the Synthesis of Diarylheptanoids. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, pp 3357–3365.
57. Cortés-Borda, D.; Kutonova, K. V.; Jamet, C.; Trusova, M. E.; Zammattio, F.; Truchet, C.; Rodriguez-Zubiri, M. and Felpin, F.-X. Optimizing the Heck–Matsuda Reaction in Flow with a Constraint-Adapted Direct Search Algorithm. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (11), pp 1979–1987.
58. Avila, C. M.; Patel, J. S.; Reddi, Y.; Saito, M.; Nelson, H. M.; Shunatona, H. P.; Sigman, M. S.; Sunoj, R. B.; Toste, F. D. Enantioselective Heck–Matsuda Arylations through Chiral Anion Phase-Transfer of Aryl Diazonium Salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, pp 5806–5811.
59. Schmidt, B. and Wolf, F. Synthesis of Phenylpropanoids via Matsuda–Heck Coupling of Arene Diazonium Salts. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), pp 4386–4395.
60. Yang, K. and Song, Q. Pd-Catalyzed Regioselective Arylboration of Vinylarenes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (21), pp 5460–5463.
61. Kuang, Z.; Yang, K. and Song, Q. Pd-Catalyzed 1,2-Diarylation of Vinylarenes at Ambient Temperature. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, pp 1224–1228.
62. Zhang, J.-Q.; Cao, J.; Li, W.; Li, S.-M.; Li, Y.-K.; Wang, J.-T.; Tang, L. Palladium/copper-catalyzed arylation of alkenes with N'-acyl arylhydrazines. *New J. Chem.* **2017**, *41*, pp 437–441.
63. Shin, K.; Park, S.-W. and Chang, S. Cp*Ir(III)-Catalyzed Mild and Broad C–H Arylation of Arenes and Alkenes with Aryldiazonium Salts Leading to the External Oxidant-Free Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (26), pp 8584–8592.

64. König, B.; Hari, D. P. The Photocatalyzed Meerwein Arylation: Classic Reaction of Aryl Diazonium Salts in a New Light. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (18), pp 4734–4743.
65. Schroll, P.; Hari, D. P. and König, B. Photocatalytic Arylation of Alkenes, Alkynes and Enones with Diazonium Salts. *ChemistryOpen* **2012**, *1* (3), pp 130–133.
66. Mo, F.; Dong, G.; Zhanga, Y. and Wang, J. Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, pp 1582–1593.
67. Hari, D. P.; Schroll, P. and König, B. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (6), pp 2958–2961.
68. Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R. and König, B. Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), pp 1566–1577.
69. Zhang, N.; Quan, Z.-J.; Zhang, Z.; Da, Y.-X. and Wang, X.-C. Synthesis of stilbene derivatives by visible-light-induced crosscoupling of aryl diazonium salts with nitroalkenes with $-\text{NO}_2$ as a leaving group. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, pp 14234–14237.
70. Hari, D. P.; Hering, T.; König, B. Visible Light Photocatalytic Synthesis of Benzothiophenes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (20), pp 5334–5337.
71. Xuan, J.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis in the Construction of Carbocyclic and Heterocyclic Ring Systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *30*, pp 6755–6770.
72. Xiao, T.-B.; Dong, X.-C.; Tang, Y.-C.; Zhou, L. Phenanthrene Synthesis by Eosin Y-Catalyzed, Visible Light- Induced [4+2]Benzannulation of Biaryldiazonium Salts with Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (17), pp 3195–3199.
73. Jiang, J.; Zhang, W.-M.; Dai, J.-J.; Xu, J. and Xu, H.-J. Visible-Light-Promoted C–H Arylation by Merging Palladium Catalysis with Organic Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (7), pp 3622–3630.

74. Feng, Y.-S.; Bu, X.-S.; Rong, C.; Dai, J.-J.; Xua, J. and Xu, H.-J. NADH coenzyme model compound as photocatalyst for the direct arylation of (hetero)arenes. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (20), pp 1939–1942.
75. Ravelli, D.; Fagnoni, M. Dyes as Visible Light Photoredox Organocatalysts. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, pp 169–171.
76. Hari, D. P. and König, B. Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, pp 6688–6699.
77. Huang, L.; Rominger, F.; Rudolph, M. and Hashmi, S. A General Access to Organogold(III) Complexes by Oxidative Addition of Diazonium Salts. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (38), pp 6435–6438.
78. Tlahuext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Sahoo, B. and Glorius, F. Dual gold/photoredox-catalyzed C(sp)–H arylation of terminal alkynes with diazonium salts. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, pp 89–93.
79. Wang, Z.-S.; Tan, T.-D.; Wang, C.-M.; Yuan, D.-Q.; Zhang, T.; Zhu, P.; Zhu, C.; Zhou, J.-M. and Ye, L.-W. Dual gold/photoredox-catalyzed bis-arylation cyclization of chiral homopropargyl sulfonamides with diazonium salts: rapid access to enantioenriched 2,3-dihydropyrroles. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (51), pp 6848–6851.
80. Peng, H.; Cai, R.; Xu, C.; Chen, H. and Shi, X. Nucleophile promoted gold redox catalysis with diazonium salts: C–Br, C–S and C–P bond formation through catalytic Sandmeyer coupling. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, pp 6190–6196.
81. Hopkinson, M. N.; Sahoo, B. and Glorius, F. Dual Photoredox and Gold Catalysis: Intermolecular Multicomponent Oxyarylation of Alkenes. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (13), pp 2794–2800.
82. Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. F. Oxyarylation and Aminoarylation of Styrenes Using Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), pp 4398–4401.
83. Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. Combining Gold and Photoredox Catalysis: Visible Light-Mediated Oxy- and Aminoarylation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, pp 5505–5508.

84. Gauchot, V. D.; Sutherland, R. and Lee, A.-L. Dual Gold and Photoredox Catalyzed C–H Activation of Arenes for Aryl-Aryl Cross Couplings. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, pp 2885–2889.
85. Xia, Z.; Khaled, O.; Mouriès-Mansuy, V.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. Dual Photoredox/Gold Catalysis Arylative Cyclization of o-Alkynylphenols with Aryldiazonium Salts: A Flexible Synthesis of Benzofurans. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), pp 7182–7190.
86. Crespi, S., Jäger, S., König, B. and Fagnoni, M. A Photocatalytic Meerwein Approach to the Synthesis of Isochromanones and Isochromenones. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, pp 2147–2153.
87. Fürst, M. C. D.; Bock, L. R.; Heinrich, M. R. Regioselective radical arylation of 3-hydroxypyridines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (13), pp 5752–5758.
88. Kwon, S. J.; Kim, D. Y. Visible Light Photoredox-Catalyzed Arylative Ring Expansion of 1-(1-Arylvinyl)cyclobutanol Derivatives. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), pp 4562–4565.
89. Milanesi, S.; Fagnoni, M. and Albini, A. (Sensitized) Photolysis of Diazonium Salts as a Mild General Method for the Generation of Aryl Cations. Chemoselectivity of the Singlet and Triplet 4-Substituted Phenyl Cations. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, pp 603–610.
90. Mella, M.; Coppo, P.; Guizzardi, B.; Fagnoni, M.; Freccero, M. and Albini, A. Photoinduced, Ionic Meerwein Arylation of Olefins. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, pp 6344–6352.
91. Milanesi, S.; Fagnoni, M. and Albini, A. Cationic arylation through photo(sensitized) decomposition of diazonium salts. Chemoselectivity of triplet phenyl cations. *Chem. Commun.* **2003**, *2*, pp 216–217.
92. Vogler, T.; Studer, A. Applications of TEMPO in Synthesis. *Synthesis* **2008**, *13*, pp 1979–1993.
93. Tebben, L.; Studer, A. Nitroxides: Applications in Synthesis and in Polymer Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (22), pp 5034–5068.

94. Heinrich, M. R.; Wetzel, A.; Kirschstein, M. Intermolecular Radical Carboaminohydroxylation of Olefins with Aryl Diazonium Salts and TEMPO. *Org. Lett.* **2007**, *9* (19), pp 3833–3835.
95. Heinrich, M. R. Intermolecular Olefin Functionalisation Involving Aryl Radicals Generated from Arenediazonium Salts. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, pp 820–833.
96. Hartmann, M.; Li, Y. and Studer, A. Transition-Metal-Free Oxyarylation of Alkenes with Aryl Diazonium Salts and TEMPO_{Na}. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (40), pp 16516–16519.
97. Molinaro, C.; Mowat, J.; Gosselin, F.; O’Shea, P. D.; Marcoux, J.-F.; Angelaud, R. and Davies, I. W. A Practical Synthesis of α -Aryl Methyl Ketones via a Transition-Metal-Free Meerwein Arylation. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (5), pp 1856–1858.
98. Kindt, S.; Wicht, K.; and Heinrich, M. R. Base-Induced Radical Carboamination of Nonactivated Alkenes with Aryldiazonium Salts. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), pp 6122–6125.
99. Ek, F.; Axelsson, O.; Wistrand, L.-G. and Frejd, T. Aromatic Allylation via Diazotization: Metal-Free C-C Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, pp 6376–6381.
100. Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Polishchuk, O. P. Iodoarylation of acrylonitrile and acrylic esters with arenediazonium salts. *J. Org. Chem. USSR.* **1986**, *22* (120), pp 2291–2295.
101. Ni, Z.; Huang, X. and Pan, Y. Metal-Free Mediated Meerwein-Type Reaction: A Radical Cascade Arylation/Aryl Migration/Desulfonylation of Conjugated Alkenes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), pp 2612–2615.
102. Xuan, J.; Daniliuc, C. G.; and Studer, A. Construction of Polycyclic γ -Lactams and Related Heterocycles via Electron Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18*, pp 6372–6375.
103. Tang, S.; Zhou, D.; Wang, Y.-C. Metal-Free Meerwein Carboarylation of Alkenes with Anilines: A Straightforward Approach to 3-Benzyl-3-alkyloxindoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *17*, pp 3656–3661.

104. Mo, F.; Jiang, Y.; Qiu, D.; Zhang, Y. and Wang, J. Direct Conversion of Arylamines to Pinacol Boronates: A Metal-Free Borylation Process. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, pp 1846–1849.
105. Abeywickrema, A. N.; Beckwith, A. L. Mechanistic and kinetic studies of the thiodediazoniating reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (26), pp 8227–8229.
106. Beckwith, A. L.; Meijs, G. F. Formation of dihydrobenzofurans by radical cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), pp 5890–5893.
107. Beckwith, A. L.; Meijs, G. F. Jododediazoniating of arenediazonium salts accompanied by aryl radical ring closure. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (10), pp 1922–1930.
108. Ляхович, М. Б. Тетрахлорокупрати (II) арендіазонію в реакції хлорарилування ненасичених сполук. Дисертація канд. хім. наук, Львівський держ. ун-т ім. І.Франка, 1997.
109. Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Turytsya, V. V. A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (45), pp 6112–6115.
110. Matiychuk, V. S.; Turytsya, V. V.; Obushak, N. D. New method for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin. *Chem. Heterocycl. Compds.* **2007**, *43* (12), pp 1589–1590.
111. Turytsya, V. V.; Ostapiuk, Yu. V.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of 3-aryl/methoxycarbonyl-3,4-dihydroisocoumarin-6-carboxylic acid derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (6), pp 1898–1901.
112. Турыця, В. В.; Матийчук, В. С.; Обушак, Н. Д. 3,4-Дигидроизокумарин-3-карбоновая кислота. *Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты.”*; МБФНП: Москва, 2014, Т. 3; с 134–136.
113. Туриця, В. В.; Матійчук, В. С.; Обушак, М. Д. Про взаємодію α -бромометилакрилату та α -бромостирену з 2-метоксикарбонілбензендіазонію бромідом. *Журнал органічної і фармацевтичної хімії.* **2012**, *10* (1), с 46–48.

114. Bu, M.; Lu, G.; Cai, C. Ascorbic Acid Promoted [4+2] Benzannulation: A Mild, Operationally Simple Approach to the Synthesis of Phenanthrenes. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, pp 630–634.
115. Ramanathan, M. and Liu, Sh.-T. Preparation of Substituted Phenanthridines from the Coupling of Aryldiazonium Salts with Nitriles: A Metal Free Approach. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (10), pp 5329–5336.
116. Deng, G.-B.; Li, H.-B.; Yang, X.-H.; Song, R.-J.; Hu, M.; and Li, J.-H. Dehydrogenative [2+2+1] Heteroannulation Using a Methyl Group as a One-Carbon Unit: Access to Pyrazolo[3,4 c]quinolines. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), pp 2012–2015.
117. Ганущак, Н. И.; Федорович, И. С.; Лесюк, А. И.; Баранов, В. А. Взаимодействие бисдiazотированных бензидина и 3,3'-динитробензидина с фурфуролом и формальдоксимом. *Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим.* **1980**, *22*, с 60–62.
118. Ганущак, Н. И.; Лесюк, А. И.; Обущак, Н. Д. и др. Взаимодействие фурфуrolа с хлоридами 4,4'-бисдiazонийдиариллов. *Журн. орган. химии* **1992**, *28* (3), с 531–536.
119. Лесюк, А. И.; Петрус, В. С.; Обущак, Н. Д.; Ганущак, Н. И. Оксим 4,4'-(2-формил-5-фурил)бифенила, проявляющий антимикробную активность. Авторское свидетельство 1372891 СССР, МКИ С 07 D 307/00, 4040858; октяб. 8, 1987.
120. Обущак, Н. Д.; Лесюк, А. И.; Ганущак, Н. И. и др. О каталитическом арилировании фурфуrolа солями арилдiazония. *Журн. орган. химии* **1986**, *22* (11), с 2331–2336.
121. Malinowski, S. Arylowanie aldehydu furfurylowego. *Roczn. Chem.* **1953**, *27*, ss 54–63.
122. Farinas, S.; Rodriquer, P. C. R.; Ramos, R. I. Obtencion de arilfuranos mediante la reaction de arilation de Meerwein. *Cent. Rev. Cient. Univ. cent.* **1977**, *5*, pp 75–83.
123. Gorak, Yu. I.; Obushak, N. D.; Matiichuk, V. S.; Lytvyn, R. Z. Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII.

- 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (4), pp 541–550.
124. Олейник, А.; Возякова, Т.; Новицкий, К. Синтез и туберкулостатическая активность 5-арилпирозлизовых кислот. *Хим. фарм. журн.* **1976**, *10* (4), с 46–49.
125. Олейник, А.; Модникова, Г.; Возякова, Т. Арилирование производных фурана по реакции Меервейна. *Химия гетероцикл. соед.* **1975**, *4*, с 452–456.
126. Obushak, N. D.; Gorak, Yu. I.; Matiichuk, V. S.; Lytvyn, R. Z. Synthesis of heterocycles based on arylation products of unsaturated compounds: XVII. Arylation of 2-acetylfuran and synthesis of 3-*R*-6-(5-Aryl-2-furyl)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44* (11), pp 1689–1694.
127. Олейник, А. Ф.; Новицкий, К. Ю.; Модникова, Г. А. Способ получения 5-арилфурил-2-глиокселей. Патент СРСР 1760394/23–4, окт. 26, 1973.
128. Олейник, А. Ф.; Новицкий, К. Ю.; Модникова, Г. А. Арилирование фурилглиоксиловой кислоты по реакции Меервейна. *Хим. фарм. журн.* **1978**, *12* (11), с 38–43.
129. Jurasek, A.; Berecinova, D.; Cakrt, M.; Dandárová, M.; Friedl, Z.; Štetinová J.; and Kováč, J. Synthesis of 2-aryl-3-furancarboxylic acids by arylation of 3-furancarboxylic acid. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54* (1), pp 215–224.
130. Матійчук, В.; Горак, Ю.; Обушак, М.; Ганущак, М. Арилювання 3-фуранкарбальдегіду. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2003**, *43*, с 170–173.
131. Лесюк, О. І.; Ганущак, М. І.; Обушак, М. Д. Арилювання фурфурилового спирту солями арилдіазонію. *Укр. хім. журн.* **1995**, *61* (3), с 45–49.
132. Nata, D.; Moriuchi, T.; Hirao, T. and Amaya, T. Polyaniline-induced Arylation with Arenediazonium Salts Derived from Anilines. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (32), pp 7703–7709.

133. Crisóstomo, F. P.; Martin, T.; Carrillo, R. Ascorbic Acid as an Initiator for the Direct C–H Arylation of (Hetero)arenes with Anilines Nitrosated In Situ. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, pp 2181–2185.
134. Perretti, M. D.; Monzon, D. M.; Crisostomo, F. P.; Martin, V. S. and Carrillo, R. Radical C–H arylations of (hetero)arenes catalysed by gallic acid. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, pp 9036–9039.
135. Rybicka-Jasińska, K.; König, B.; Gryko, D. Porphyrin-catalyzed photochemical C–H arylation of heteroarenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, pp 2104–2107.
136. Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M. Wavelength Selective Generation of Aryl Radicals and Aryl Cations for Metal-Free Photoarylations. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (20), pp 9612–9619.
137. Frimm, R.; Fišera, L.; Kovač, J. Preparation of substituted 5-phenyl-2-thiophenecarbaldehydes. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, pp 1809–1813.
138. Racane, L.; Boykin, V. D. W.; Karminski-Zamola, G. Synthesis of new cyano-substituted *bis*-benzothiazolyl arylfurans and arylthiophenes. *Molecules* **2003**, *8*, pp 342–349.
139. Racane, L.; Tralić-Kulenović, V.; Karminski-Zamola, G.; Fišer-Jakić, L. Synthesis and fluorescent properties of some new unsymmetric *bis*-benzothiazolyl furans and thiophenes. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126* (12), pp 1375–1381.
140. Kozlov, N. G.; Zhikharko, Yu. D.; Lytvyn, R. Z.; Gorak, Yu. I.; Skakovskii, E. D.; Baranovskii, A. V.; Basalaeva, L. I.; Obushak, M. D. Synthesis of 12-Hetaryl-9,9-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]acridin-11(12*H*)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50* (6), pp 833–839.
141. Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Lytvyn, R. Z. Synthesis and reactions of 5-arylthiophene-2-carbaldehydes. *Chem. Heterocycl. Compds.* **2008**, *44* (8), pp 930–936.
142. Shridhar, D. R.; Sastry Reddy, C. V.; Chaturvedi, S. C. et al. Synthesis and pharmacology of some new oxime ethers derived from 2-acetyl-5-phenylthiophenes. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1984**, *23*, pp 692–696.

143. Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D.; Lytvyn, R. Z.; Horak, Yu. I. Synthesis of heterocycles on the basis of arylation products of unsaturated compounds. Arylation of 2-acetylthiophene and the synthesis of 2-(5-aryl-2-thien-yl)-4-quinolinecarboxylic acids. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46* (1), pp 50–55.
144. Tralic-Kulenovic, V. Determination and evaluation of acid dissociation constants of some substituted 2-aminobenzothiazole derivatives. *Heterocyclic Commun.* **1994**, *4* (5), pp 423–428.
145. Литвин, Р.; Горак, Ю.; Матійчук, В.; Обушак, М. Арилювання 2-тіофенкарбонової кислоти та її етилового естеру. *Праці НТШ. Хем. Біохем.* **2008**, *21*, с 64–67.
146. Zablocki, J.; Palle, V.; Elzein, E.; Nudelman, G.; Gothe, S.; Gao, Z.; Li, Z.; Meyer, S.; Belardinelli, L. 2-Substituted PI system derivatives of adenosine that are coronary vasodilators acting via the A_{2A} adenosine receptor. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20* (4–7), pp 343–360.
147. Литвин, Р. З.; Обушак, М. Д.; Матійчук, В. С. Спосіб одержання естерів 1-метил-5-арил-2-піролкарбонових кислот. Патент 41525 України U200814911, трав 25, 2009.
148. Литвин, Р. З. Арилювання похідних піролу і тіофену та перетворення продуктів реакцій. Дисертація канд. хім. наук, Львівський національний ун-т ім. І. Франка, 2010.
149. Gowrisankar, S. and Seayad, J. AgONO-Assisted Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Anilines. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (40), pp 12754–12758.
150. Epstein, J. W.; Mckenziem, H.; Lovell, F.; Perkinson, N. Diels-Alder Dimerization of 2-Arylmaleimides. X-Ray Crystal Structure of the Dimer of 2-*p*-Tolylmaleimide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, *0*, pp 314–315.
151. Rondetvedt, C. S.; Vogl, O. Arylation of Unsaturated Systems by Free Radicals. II. Arylation of Maleimide by Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, pp 2313–2315.
152. Rondetvedt, C. S.; Kalm, M. J.; Vogl, O. Arylation of Unsaturated Systems by Free Radicals. VII. The Meerwein Reaction. V. Further Arylations of Maleimides.

- Ultraviolet Spectra of Arylmaleimides, Arylmaleic Anhydrides and Arylmaleo- and Fumaronitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (23), pp 6115–6120.
153. Bonin, H.; Sauthier, M.; Felpin, F.-X. Transition Metal-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes Involving Aryl Radicals. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (4), pp 645–671.
154. Fabre, I.; Perego, L. A.; Berges, J.; Ciofini, I.; Grimaud, L.; Taillefer, M. Antagonistic Effect of Acetates in C–N Bond Formation with In Situ Generated Diazonium Salts: A Combined Theoretical and Experimental Study. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (35), pp 5887–5896.
155. Taunk, P. C.; Jain, S. K.; Mital, R. L. Synthesis of some 3-arylcoumarins by Meerwein arylation reaction. *Ann. soc. sci. Bruxelles* **1970**, 1 (3), s 383–388.
156. Sawhney, K. N.; Mathur, K. B. Studies on some structural aspects of 4-hydroxycoumarin: further extension of Meerwein's diazoreaction and a substitution reaction involving 2-chloro-2-methyl-but-3-yne. *Indian J. Chem.* **1976**, 14, pp 518–521.
157. Грандберг, И. И.; Денисов, Л. К.; Попова, О. А. 7-Аминокумарины. *Химия гетероцикл. соед.* **1987**, 2, с 147–174.
158. Skripskaya, O. V.; Feilo, N. O.; Neshchadin, A. O.; Elenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Obushak, N. D.; Yagodinets, P. I. Synthesis of Nitrogen Heterocycles Underlain by Application of 3-(4-Acetylphenyl)-2H-coumarin. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49 (11), pp 1655–1660.
159. Schroll, P.; Fehl, C.; Dankesreiter, S.; König, B. Photocatalytic surface patterning of cellulose using diazonium salts and visible light. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (38), pp 6510–6514.
160. Kojima, M.; Oisaki, K.; Kanai, M. Metal-free C(3)–H arylation of coumarins promoted by catalytic amounts of 5,10,15,20-tetrakis(4-diethylaminophenyl)porphyrin. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (47), pp 9718–9721.
161. Chauhan, P.; Ravi, M.; Singh, S.; Prajapati, P.; Yadav, P. P. Regioselective α -arylation of coumarins and 2-pyridones with phenylhydrazines under transition-metal-free conditions. *RSC Adv.* **2016**, 6, pp 109–118.

162. Boltze, K. H.; Heidebluth, K. Zur synthese 3-substituierter 4-hydroxypyrrone-(2). *Chem. Ber.* **1959**, *92*, s 982–986.
163. Honraedt, A.; Raux, M.-A.; Grogne, E. L.; Jacquemina, D.; Felpin, F.-X. Copper-catalyzed free-radical C–H arylation of pyrroles. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, pp 5236–5238.
164. Yuan, J.-W.; Liu, S.-N.; Qu, L.-B. Cu(OAc)₂-catalyzed direct radical C2 arylation of quinoline *N*-oxide with arylamines. *Tetrahedron* **2017**, *73* (16), pp 2267–2275.
165. Colleville, A. P.; Horan, R. A. J.; Olazabal, S.; Tomkinson, N. C. O. C–H Arylation of Heterocyclic *N*-Oxides Through *in Situ* Diazotisation Of Anilines without Added Promoters: A Green And Selective Coupling Process. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (7), pp 1283–1296.
166. Kumar, R.; Kumar, R.; Dhiman, A. K. and Sharma, U. Regioselective Metal-Free C2–H Arylation of Quinoline *N*-Oxides with Aryldiazonium Salts/Anilines under Ambient Conditions. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6* (8), pp 1043–1053.
167. Sainsbury, M. Modern methods of aryl-aryl bond formation. *Tetrahedron* **1980**, *36*, pp 3327–3359.
168. Обушак, М. Д.; Горак, Ю. І.; Литвин, Р. З. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію. *Праці НТШ. Сер хем. і біохем.* **2007**, *18*, с 69–86.
169. Обушак, Н. Д.; Матийчук, В. С.; Лытвын, Р. З. Синтез и реакции 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов. *Химия гетероцикл. соединений.* **2008**, *8*, с 1166–1171.
170. Ohba, S.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. Reactions of beta-bromo-*N*-heteroaromatics with phenylacetonitrile. *Heterocycles* **1990**, *31* (6), pp 1301–1308.
171. Kappe, T.; Ajili, S.; Stadlbauer, W. Aktive Malonester als Synthons für Heterocyclen: eine Method zur Herstellung von 4-Hydroxy-2(1*H*)-pyridonen. *J. Het. Chem.* **1988**, *25*, pp 463–468.
172. Dannhardt, G.; Meindl, W.; Gussmann, S.; Ajili, S.; Kappe, T. Anti-mycobacterial 7-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-5-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22* (6), pp 505–510.

173. El-Rayyes, N. R.; Al-Hajjar, F. H. Reaction of α,β -unsaturated compounds with arylacetamides. A synthesis of 2-pyridone derivatives. *J. Het. Chem.* **1984**, *21*, pp 1473–1477.
174. Hoberg, H.; Oster, B. Nickel(0)-katalysierte [2+2+2]-cycloaddition von alkyne mit isocyanaten zu 2-oxo-1,2-dihydropyridinen. *Synthesis* **1982**, *1982* (4), pp 324–325.
175. Magdesieva, N. N.; Koloskova, N. M. Synthese von 3,4,6-triaryl-2H-pyran-2-onen. *Chem. heterocycl. compd.* **1977**, *11*, pp 1475–1478.
176. Groutas, W. C.; Stanga, M. A.; Brubaker, M. J.; Huang, T. L.; Moi, M. K.; and Carroll, R. T. Substituted 2-pyrones, 2-pyridones, and other congeners of elasin as potential agents for the treatment of chronic obstructive lung diseases. *J. Med. Chem.* **1985**, *28* (8), pp 1106–1109.
177. Eagan, R. L.; Ogliaruso, M. A.; Springer, J. P. An efficient and novel approach to the synthesis of 3,4,5,6-tetraphenyl-2(1h)-pyridinone. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (9), pp 1544–1547.
178. Yoshiki, O.; Mitsuo, K.; Masatoshi, U. 1-Azadienes as a synthon for heterocyclic synthesis. *Heterocycles* **1984**, *22* (3), pp 549–559.
179. *Синтезы органических препаратов*: Москва, 1949; Т. 2, с 333.
180. An annual publication of satisfactory methods for the preparation of organic chemicals. *Organic syntheses; J. Wiley & Sons*: London, **1952**; Vol. 32, p 76.
181. Badar, F. G.; Al-Hajjar, F. H.; El-Rayyes, N. R. Acetylenic ketones. Reaction of aroylphenylacetylenes with compounds containing an active methylene group. *J. Het. Chem.* **1976**, *13*, pp 195–203.
182. Al-Farkh, Y. A.; Al-Hajjar, F. H.; El-Rayyes, N. R.; Hamoud, H. S. Reactions of acetylenic ketones with methyl α -naphthylacetate. A synthesis of 1-amino-2-pyridone derivatives. *J. Het. Chem.* **1978**, *15* (5), pp 759–763.
183. Rey, M.; Dunkelbluml, E.; Allain, R. und Dreiding, A. S. Synthesen von 2-Pyronen aus α , β -ungesättigten Saurechloriden und tertiären Aminen. *Helv. Chim. Acta.* **1970**, *53* (258), pp 2158–2175.

184. Camps, F.; Coll, J.; Colomina, O. Fries rearrangement of methoxyphenil 3-methylbut-2-enoates. *J. Het. Chem.* **1985**, *22*, pp 363–368.
185. An annual publication of satisfactory methods for the preparation of organic chemicals. *Organic syntheses.*; *J. Wiley & Sons*: London, 1937; Vol. 17, p 40.
186. Khan, M. A.; Cosenza, A. G.; Ellis G.P. Synthesis and Reactions of 1*H*,6*H*-Pyrano[2,3*c*]pyrazol-6-ones. *J. Het. Chem.* **1982**, *19*, pp 1077–1085.
187. Da Silva, A. D.; Almeida; M. V.; de Souza M. V. N.; Couri, M. R. C. Biological Activity and Synthetic Metodologies for the Preparation of Fluoroquinolones, A Class of Potent Antibacterial Agents. *Cur. Med. Chem.* **2003**, *10* (1), pp 21–39.
188. Sales, E. M.; Figueroa-Villar, J. D. Recent Studies About Synthesis and Biological Activity of Quinolones and Derivatives: a Review. *World J. of Pharm. and Pharmac. Sci.* **2016**, *5* (8), pp 253–268.
189. Sule, C.; Hacer, B.; Basoglu, S. O.; Yildiz, U.; Arif, M.; Neslihan, D.; Serdar U. Novel Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of New Quinolone-Hybrids. *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, pp 636–651.
190. Blackburn, T. P.; Cox, B.; Guildford, A. J.; he Count D. J.; Middlemiss, D. N.; Pearce, R. J. and Thornber, C. W. Synthesis and 5-hydroxytryptamine antagonist activity of 2-[[2- (dimethylamino)ethyl]thio]-3-phenylquinoline and its analogues. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (12), pp 2252–2259.
191. Michael, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *35*(16), pp 697–709.
192. Payack, J. F.; Vazquez, E.; Matty, L.; Kress, M. H.; McNamara, J. A concise synthesis of a novel antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (1), pp 175–178.
193. Mohammed, S. K.; Al-Amery, M. H. A. Metal complexes of mixed ligands (quinolone antibiotics and α -aminonitrile derivatives) their applications: an update with Mn(II), Cu(II) and Cr (III) ions and study the biological activity. *Org. Chem.* **2016**, *12* (1), pp 029–045.

194. Kumar, A.; Fernandes, J.; Kumar, P. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Isoxazoline Derivatives of Carbostyryl. *J. Pharm. and Pharmac. Sci.* **2014**, *3* (2), pp 1267–1277.
195. Jayashree, B. S.; Thomas, S.; Nayak, Y. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, pp 193–209.
196. Sabbah, D. A.; Wang, W.; Dong, Y.; Ezell, E. L.; Brattain, M. G.; Vennerstrom, J. L.; Zhong, H. A. N-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamides as selective inhibitors of mutant H1047R phosphoinositide-3-kinase (PI3K α). *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, pp 7175–7183.
197. *Методы получения химических реактивов и препаратов (ИРЕА)*; Перцов, Г. А.; Кожевникова, Н. Е.; Вольфсон, А. И. и др., Ред.; Всесоюзный научно-исследовательский институт химических реактивов и особочистых веществ: Москва, **1965**, 12, с 51–52.
198. Se, K. D.; Song, H. M.; Lee, M. J.; Pastore, M.; Anselmi, C.; De Angelis, F.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M.; Kim, H. K. Coumarin dyes containing low-band-gap chromophores for dye-sensitised solar cells. *Dyes Pigm.* **2009**, *90* (3), pp 304–310.
199. Duarte, F. J.; Hillman, L. W.; Liao, P. F.; Kelley, P. *Dye laser principles*; Academic Press: New York, 1990.
200. Lupei, D. Rational design of a fluorescent hydrogen peroxide probe based on the umbelliferone fluorophore. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (19), pp 3045–3048.
201. *Лекарственные средства*; Машковский, М. Д. 14-е изд., Издательство Новая волна: Москва, **2000**, Т. 1, 2.
202. Kato, A.; Kobayashi, K.; Narukawa, K. 6,7-Dihydroxy-4-phenylcoumarin as inhibitor of aldose reductase 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (19), pp 5630–5633.
203. Dunkley, C. S.; Thoman, C. J. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Phenyl Substituted Sydnone Series as Potential Antitumor Agents. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, pp 2899–2901.

204. Kavali, J. R.; Badami, B. V. 1,5-Benzodiazepine derivatives of 3-arylsydnonones: synthesis and antimicrobial activity of 3-aryl-4-[2'-aryl-2',4',6',7'-tetrahydro-(1H)-1',5'-benzodiazepine-4'-yl]sydnonones. *Farmaco*. **2000**, *55*, pp 406–409.
205. Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. Recent developments in the chemistry of sydnonones. *Tetrahedron* **2010**, *66*, pp 553–568.
206. Rodriguez, A.; Moran, W. J. Palladium-Catalysed Direct Arylation of Sydnonones. *Synthesis* **2009**, *4*, pp 650–654.
207. An annual publication of satisfactory methods for the preparation of organic chemicals. *Organic syntheses; J. Wiley & Sons*: London, 1965; Vol. 45, p 96.
208. Zanka, A; Nishiwaki, M.; Morinaga, Y. and Takayuki, I. Pilot Scale Synthesis of a Novel Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2* (4), pp 230–237.
209. Enyedy, I. J.; Sakamuri, S.; Zaman, W. A.; Johnson, K. M.; Wang, S. Pharmacophore-based discovery of substituted pyridines as novel dopamine transporter inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (3), pp 513–517.
210. Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Kang, S. K.; Lee, J. H.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Hong, C.; Yoon, S. S. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39* (5), pp 433–447.
211. Pillai, A. D., Rathod, P. D.; Franklin, P. X.; Patel, M.; Nivsarkar, M.; Vasu, K.; Padh, H. Sudarsanam, V. Novel drug designing approach for dual inhibitors as anti-inflammatory agents: implication of pyridine template. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *301* (1), pp 183–186.
212. Borthakur, M.; Dutta, M.; Gogoi, S.; Boruah, R. Microwave-promoted and lewis acid catalysed synthesis of 2,4,6-triarylpyridines using urea as benign source of ammonia. *Synlett.* **2008**, *20*, pp 3125–3128.
213. Maleki, B.; Azarifar, D.; Veisi, H.; Hojati, S.-F.; Salehabadi, H.; Yami, N. R. Wet 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT) as an efficient catalyst for the synthesis of 2,4,6-triarylpyridines under solvent-free conditions. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21* (11), pp 1346–1349.

214. Matiychuk, V. S.; Obushak, N. D.; Lytvyn, R. Z.; Horak, Yu. I. Arylation of 2-acetylthiophene and the synthesis of 2-(5-aryl-2-thienyl)-4-quinolinecarboxylic acids. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46* (1), pp 50–55.
215. *Препаративная химия пирилиевых солей*; Дорофеев, Г. Н.; Садекова, Е. И.; Кузнецов, Е. В., Изд-во Ростов. ун-та: Ростов, 1972.
216. Afonso, C.; Rebelo, L. P. N.; Esperança, J. M. S. S. and Subbiah, S. Pyridinium Salts: From synthesis to reactivity and applications. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, pp 453–493.
217. Ping, W.; Ruimao, H.; Chao-Jun, L. One-pot synthesis of 2,4,6-triarylpyridines by the oxidative cyclocondensation of benzaldehydes, aromatic alkynes and ammonium bifluoride. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10* (4), pp 655–660.
218. Chapman, G.; Solomon, I.; Patonay, G. and Henary, M. Synthesis and pH-dependent spectroscopic behavior of 2,4,6-trisubstituted pyridine derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52* (3), pp 861–872.
219. Obushak, N. D.; Lesyuk, A. I.; Gorak, Y. I.; Matiichuk, V. S. Mechanism of Meerwein arylation of furan derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (9), pp 1375–1381.

ДОДАТОК А

Копії спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C деяких синтезованих сполук

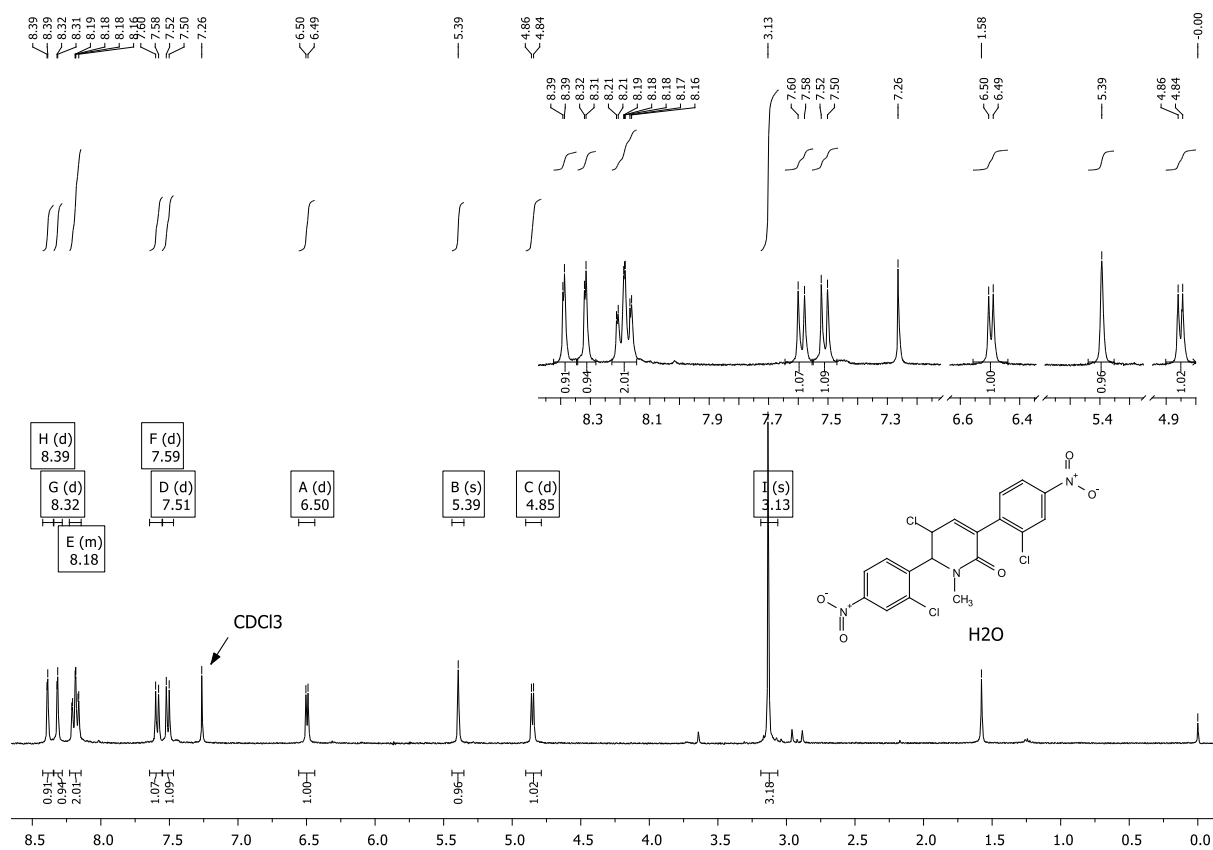


Рис. А.1 Спектр ЯМР ^1H 5-хлоро-3,6-біс(2-хлоро-4-нітрофеніл)-1-метил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-ону **6**

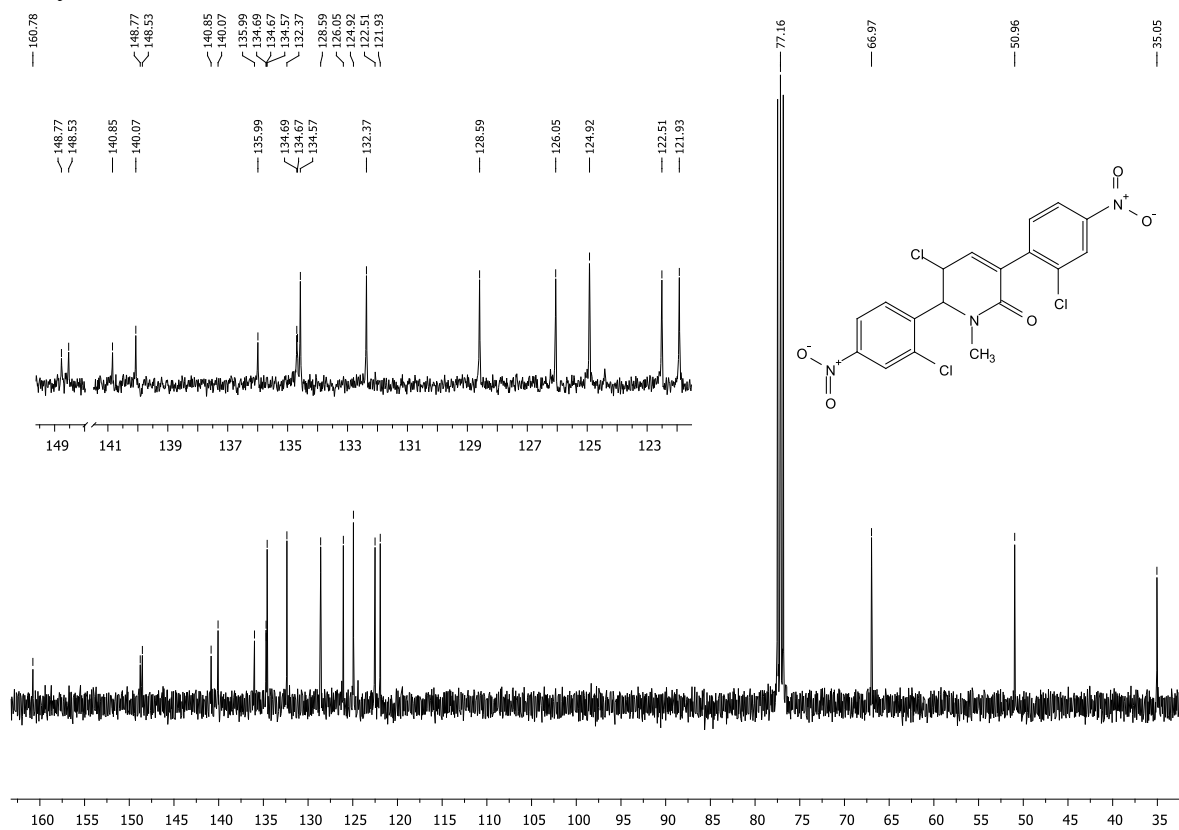
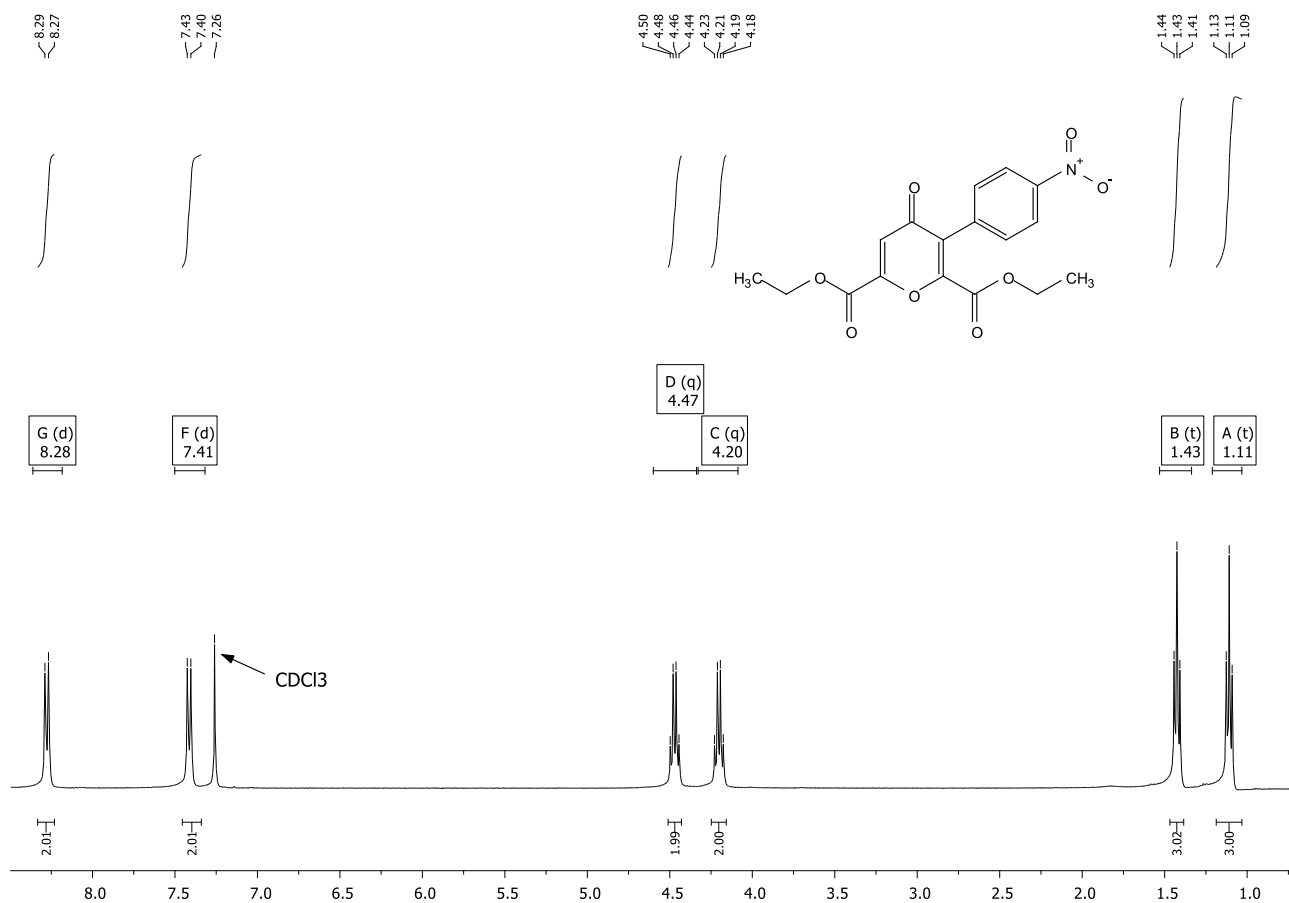
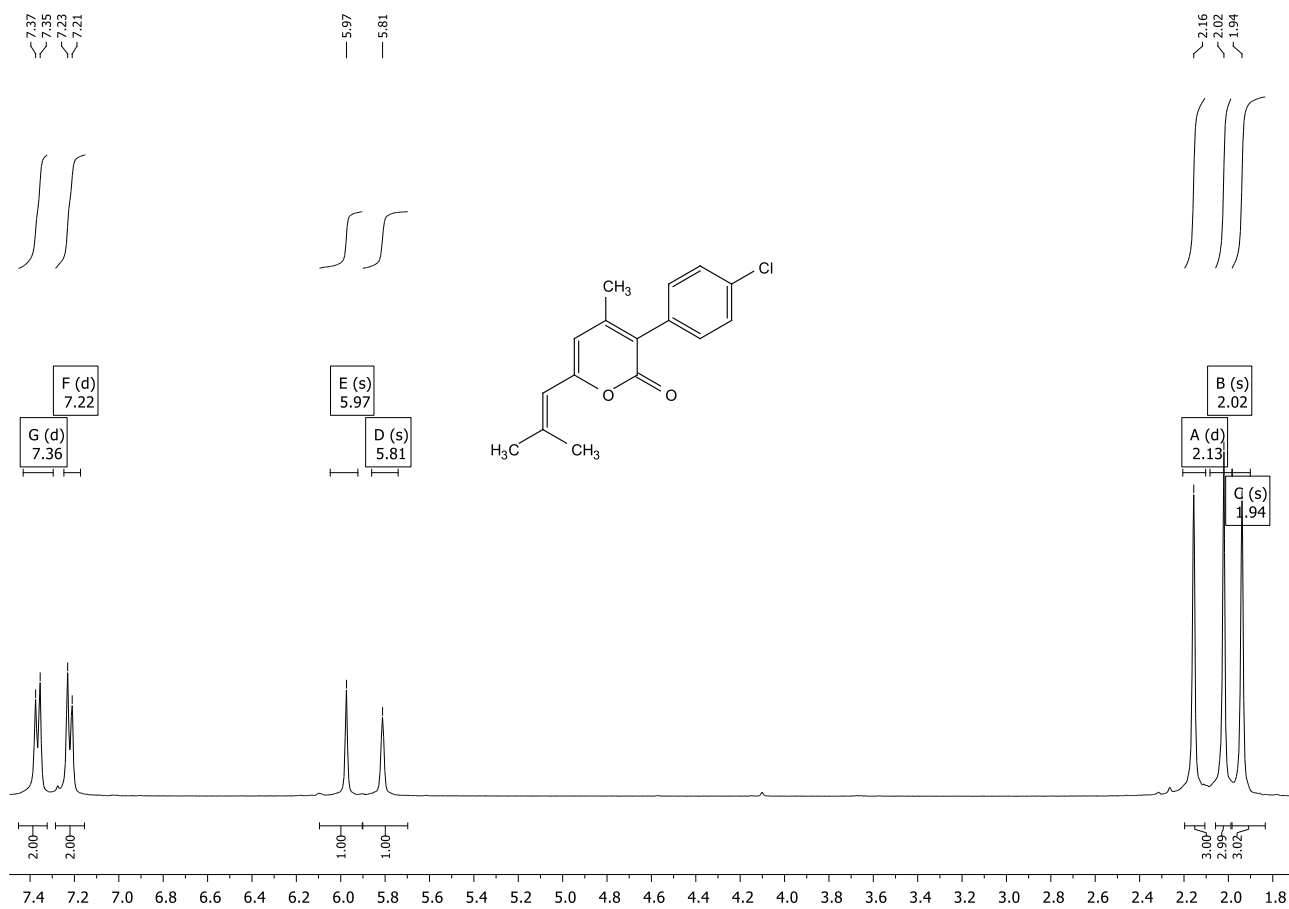
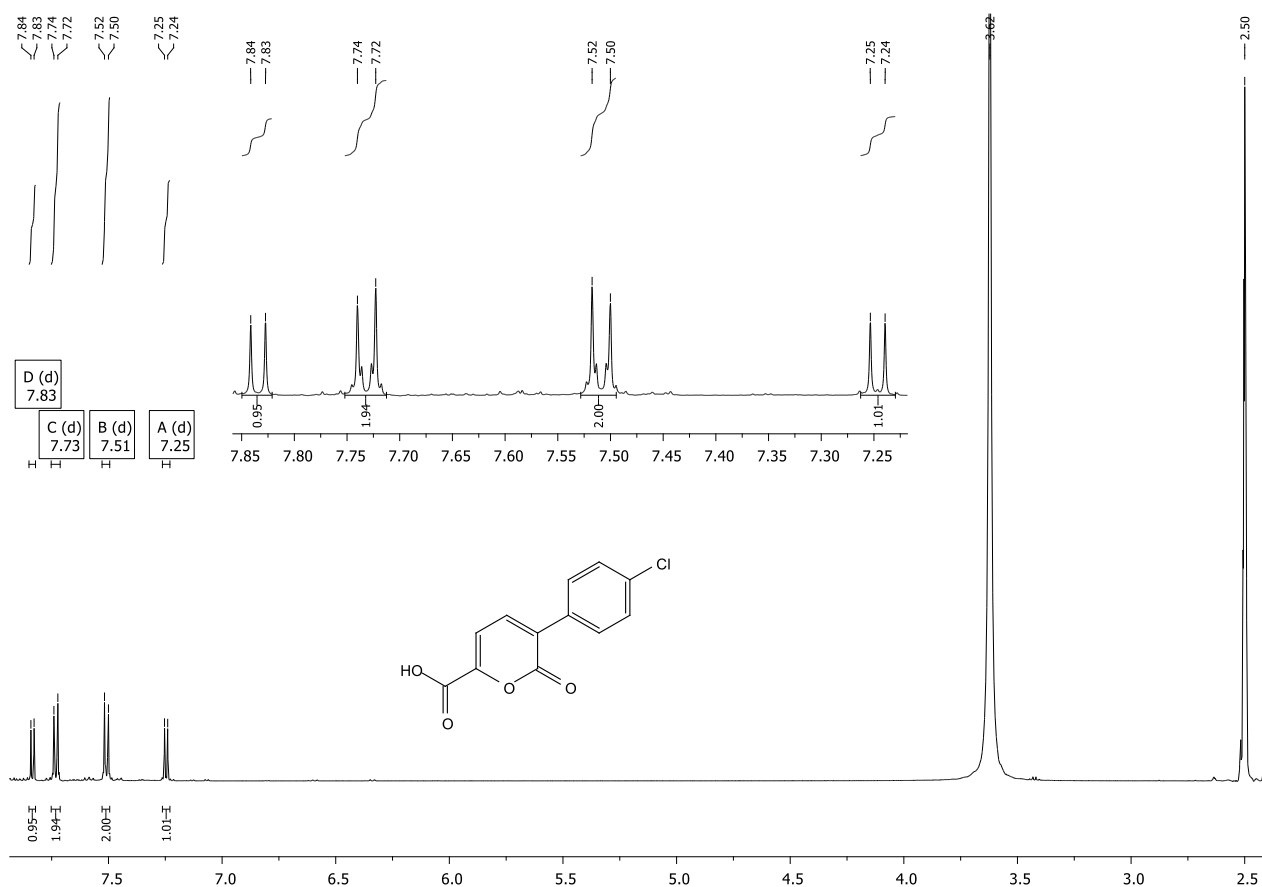
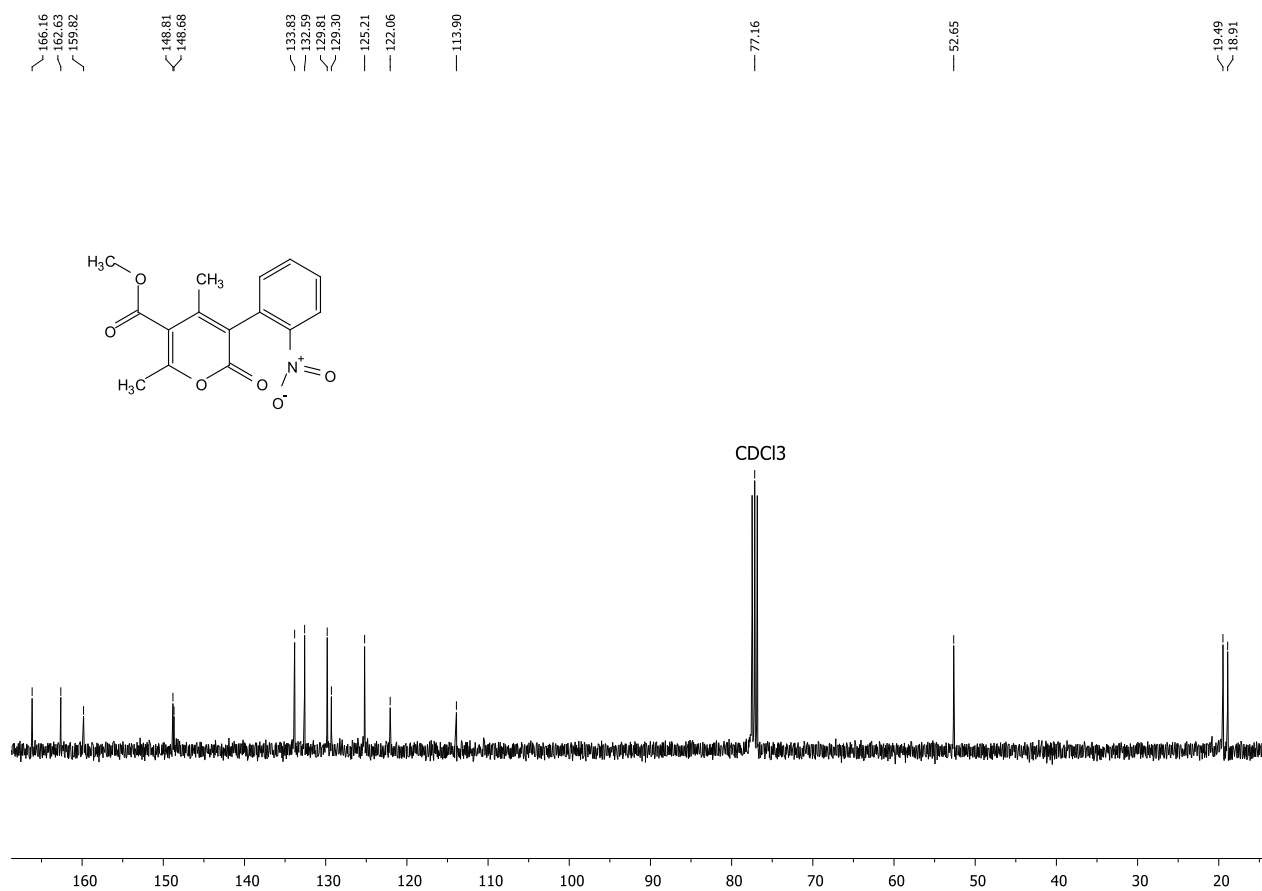
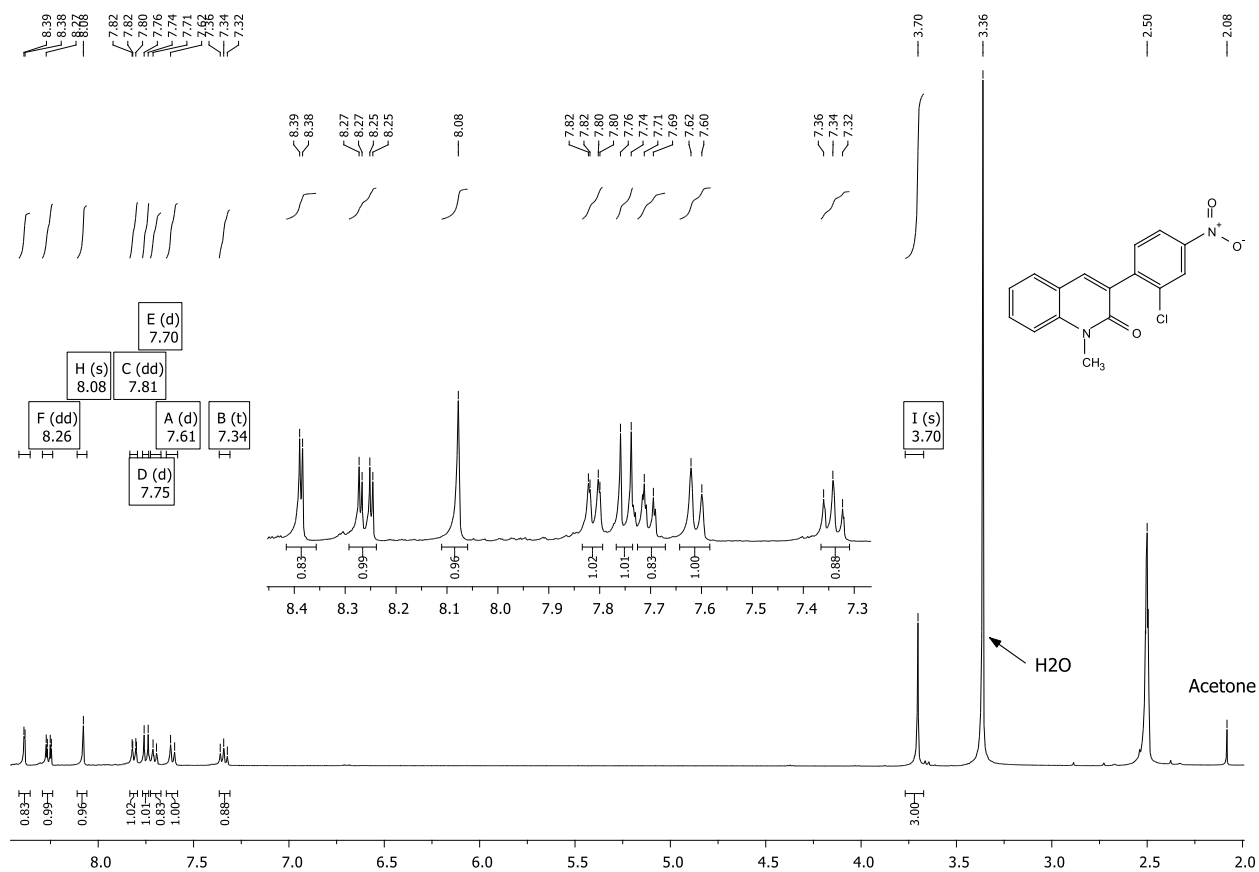
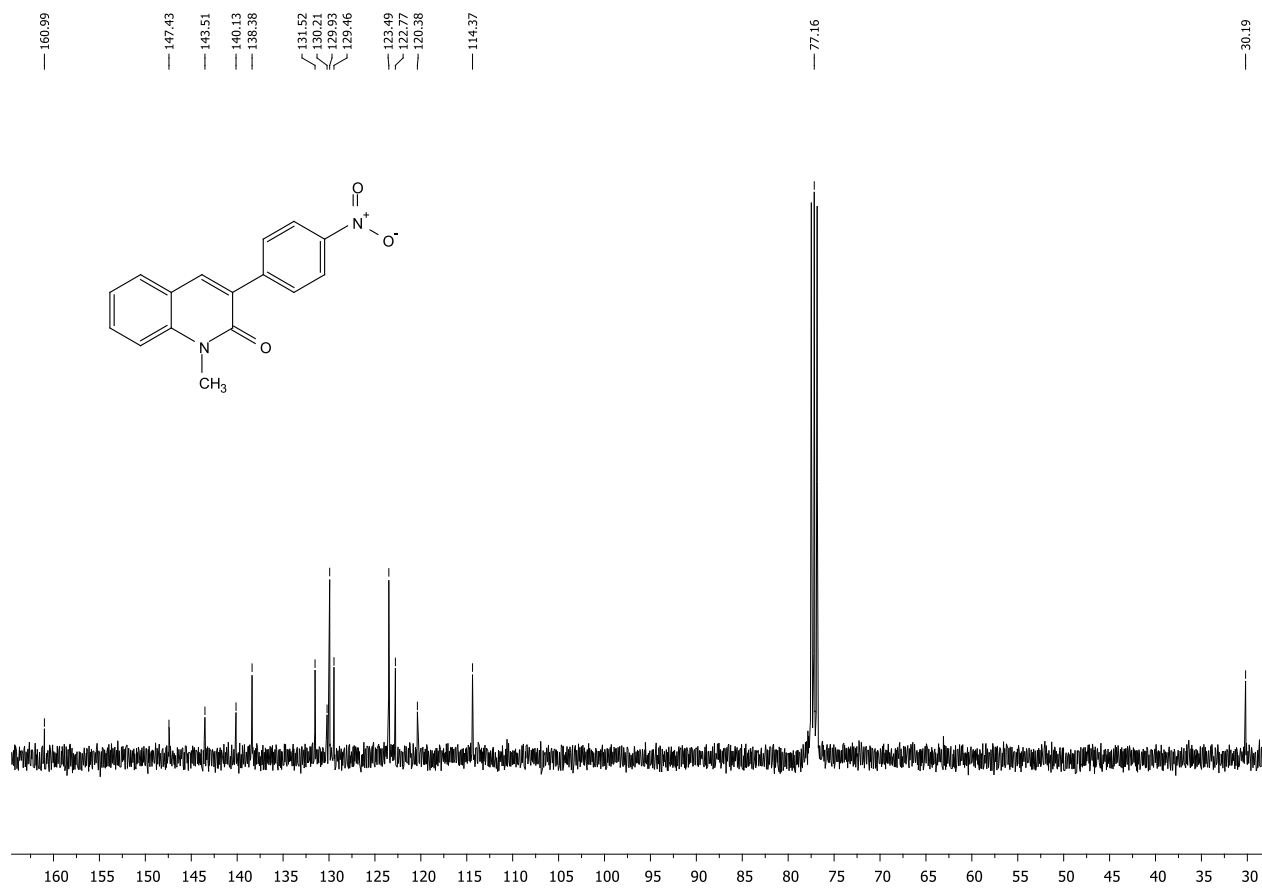
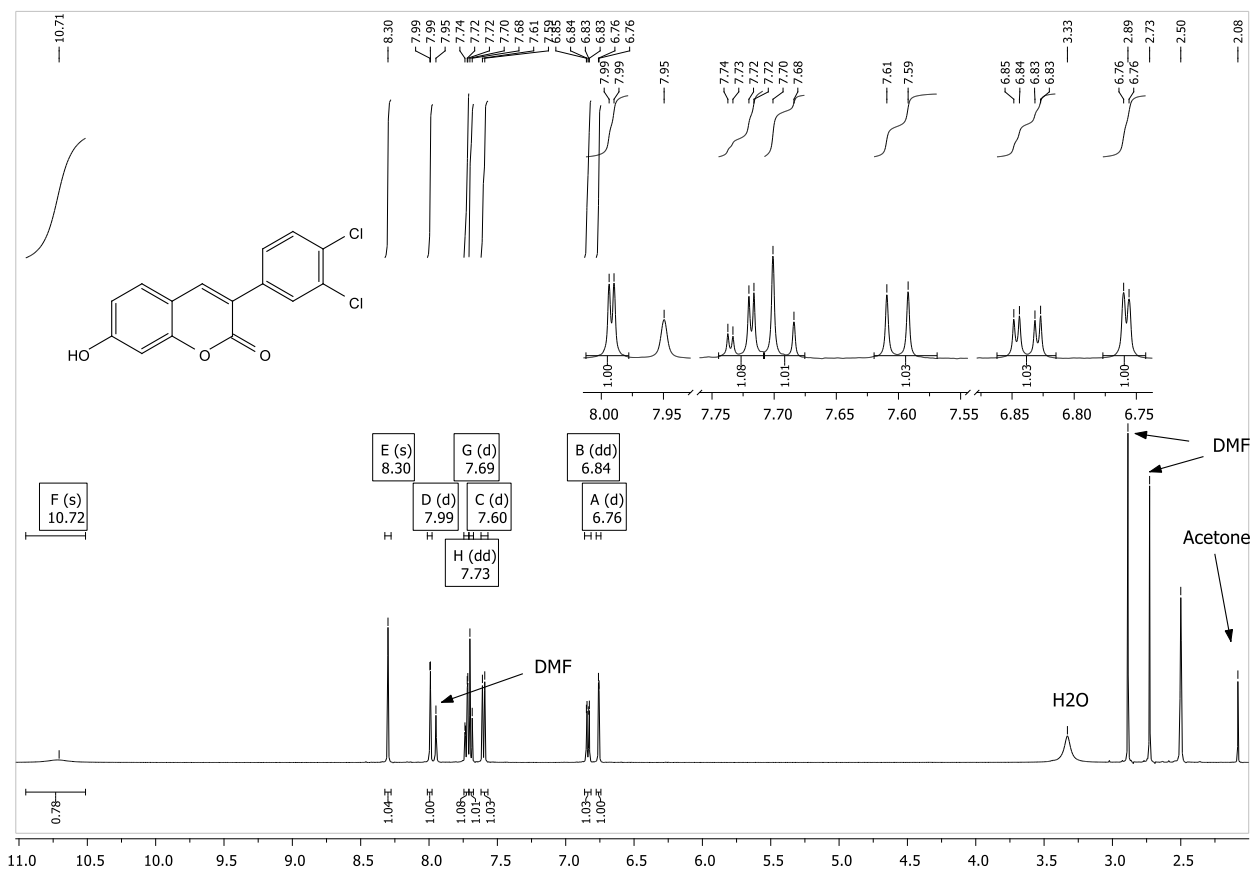
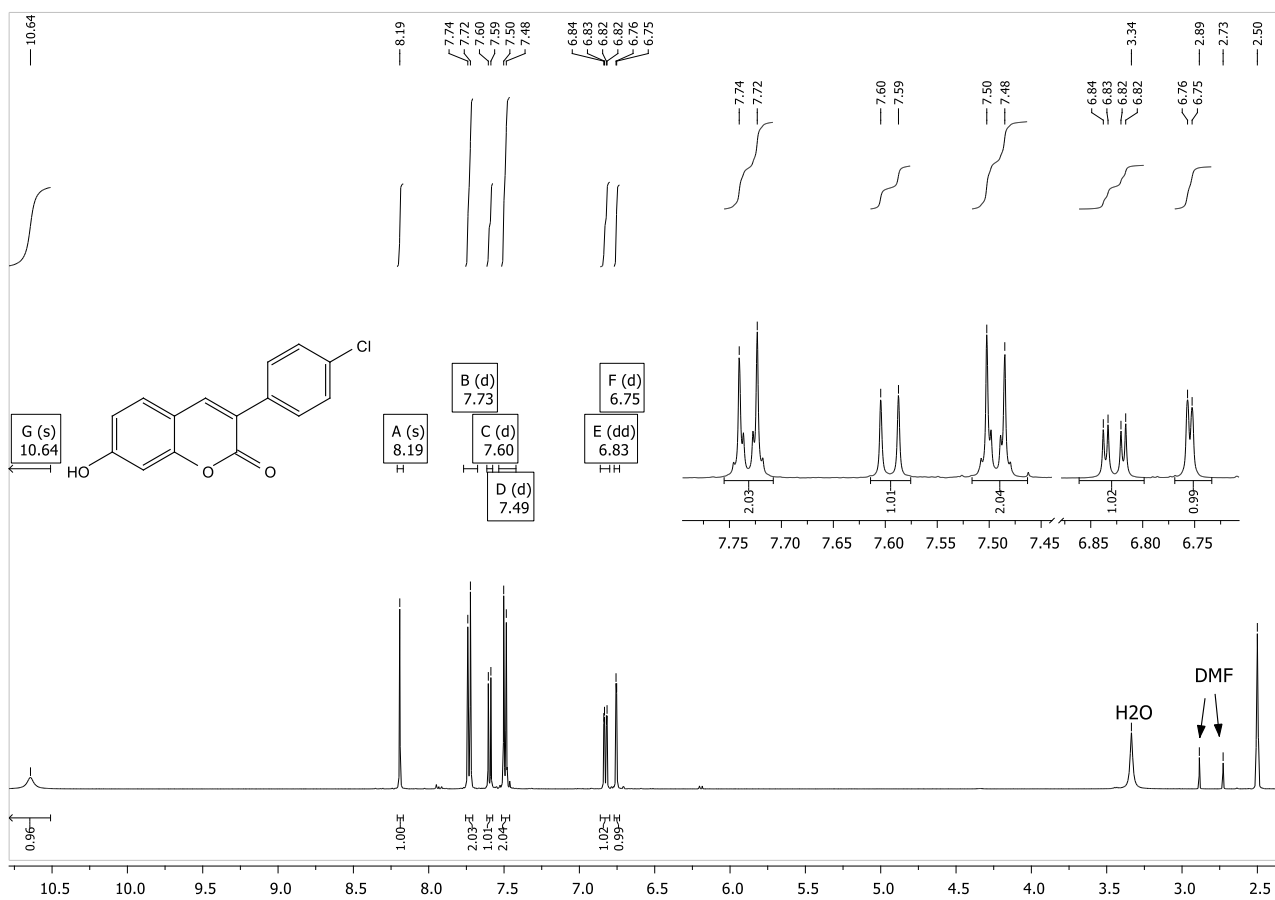


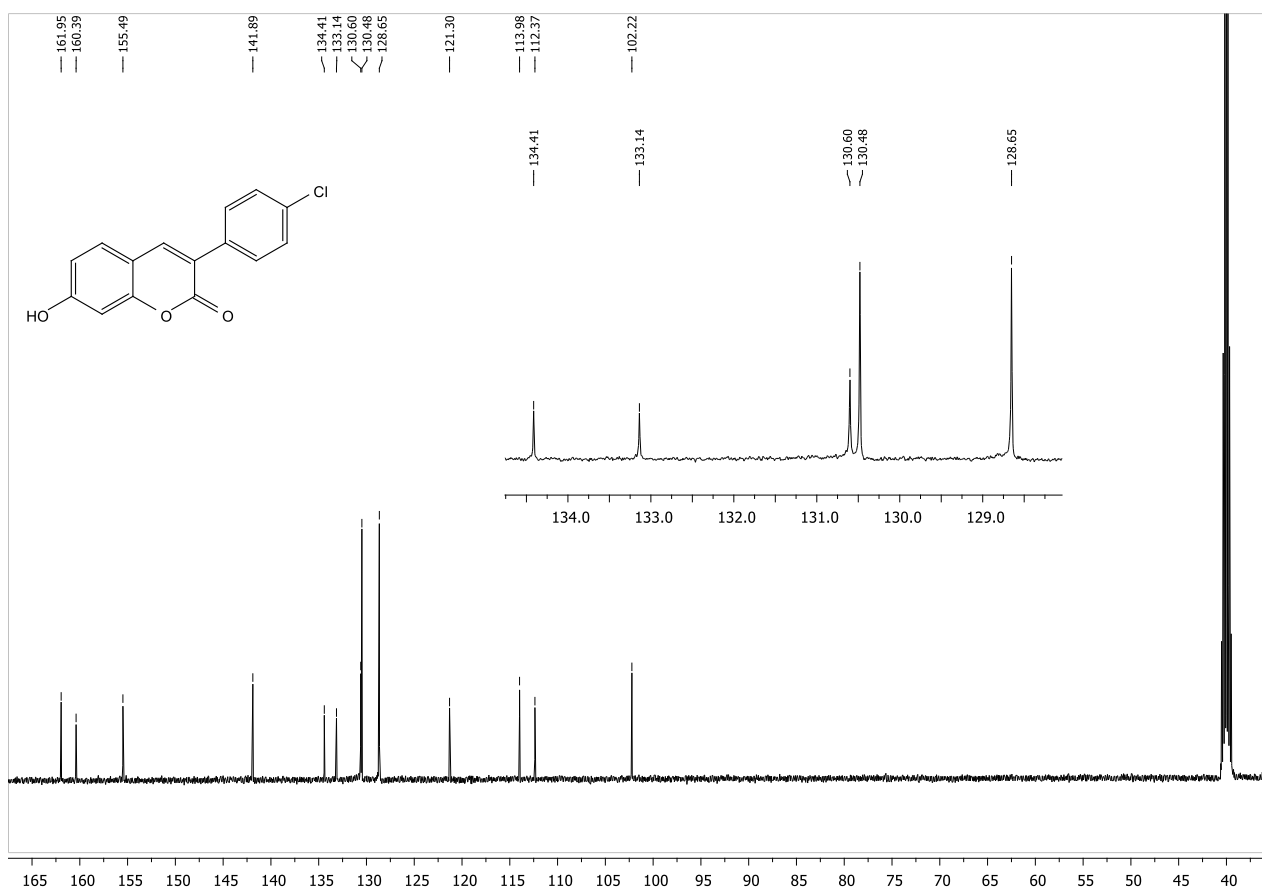
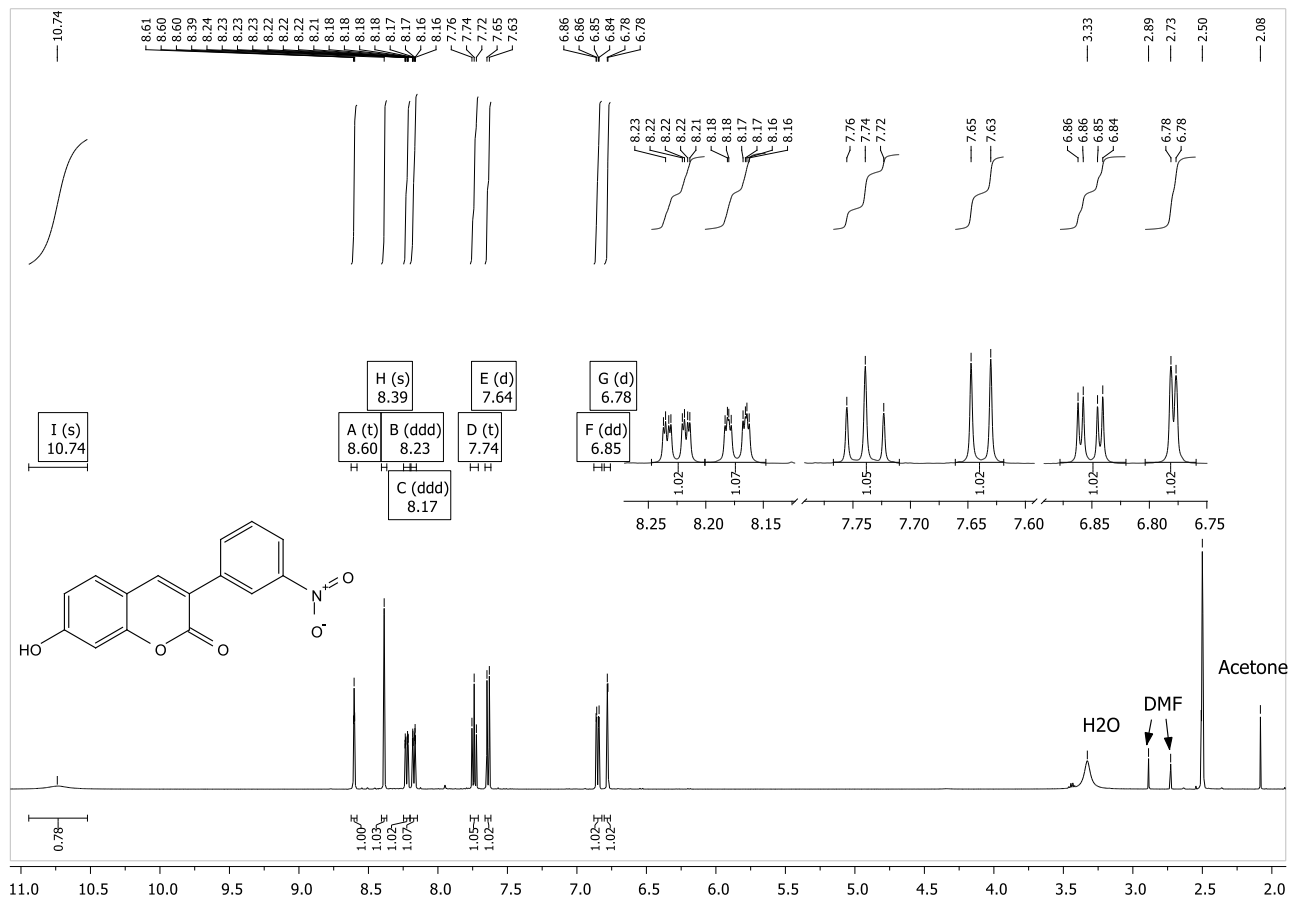
Рис. А.2 Спектр ЯМР ^{13}C 5-хлоро-3,6-біс(2-хлоро-4-нітрофеніл)-1-метил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-ону **6**

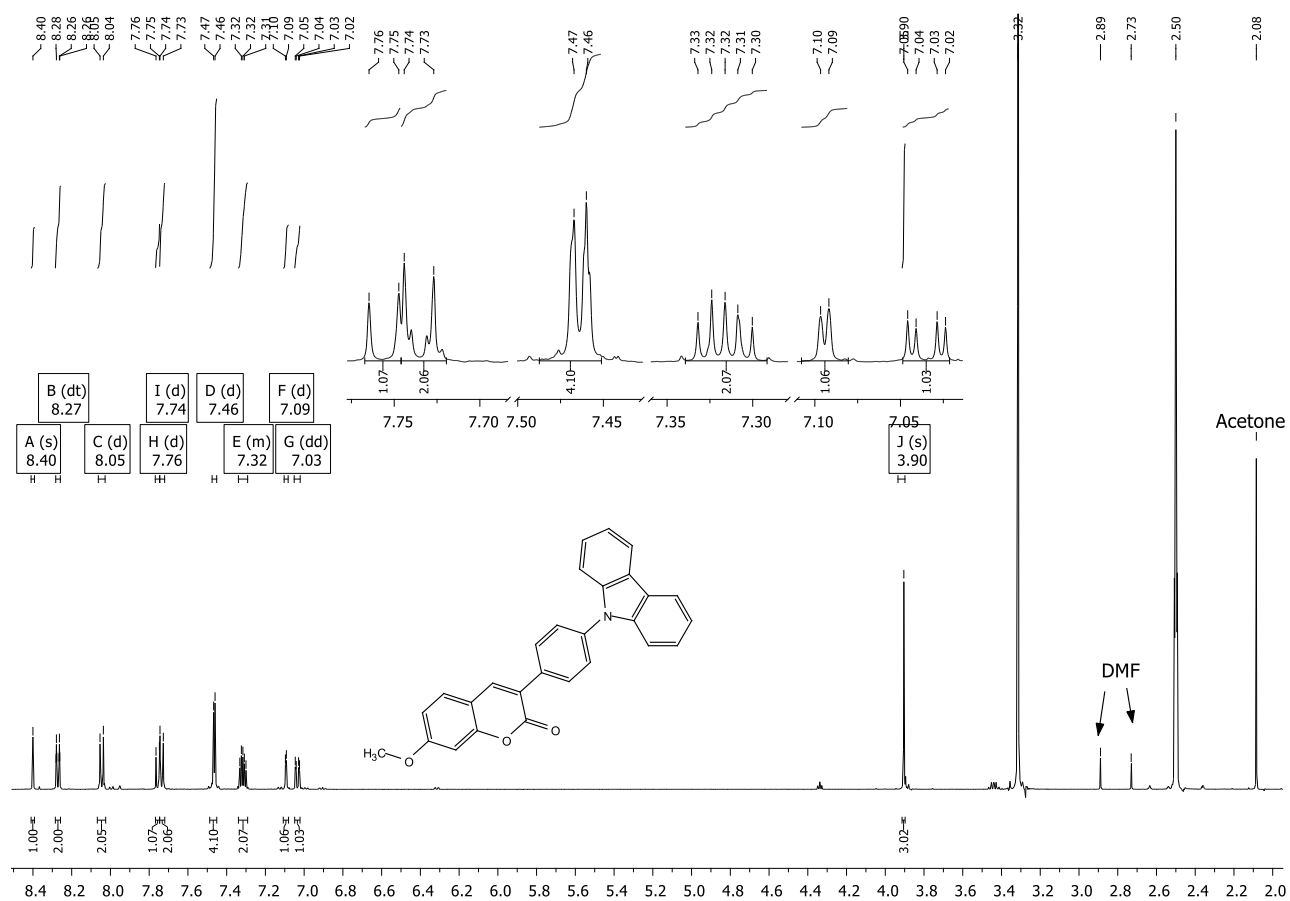
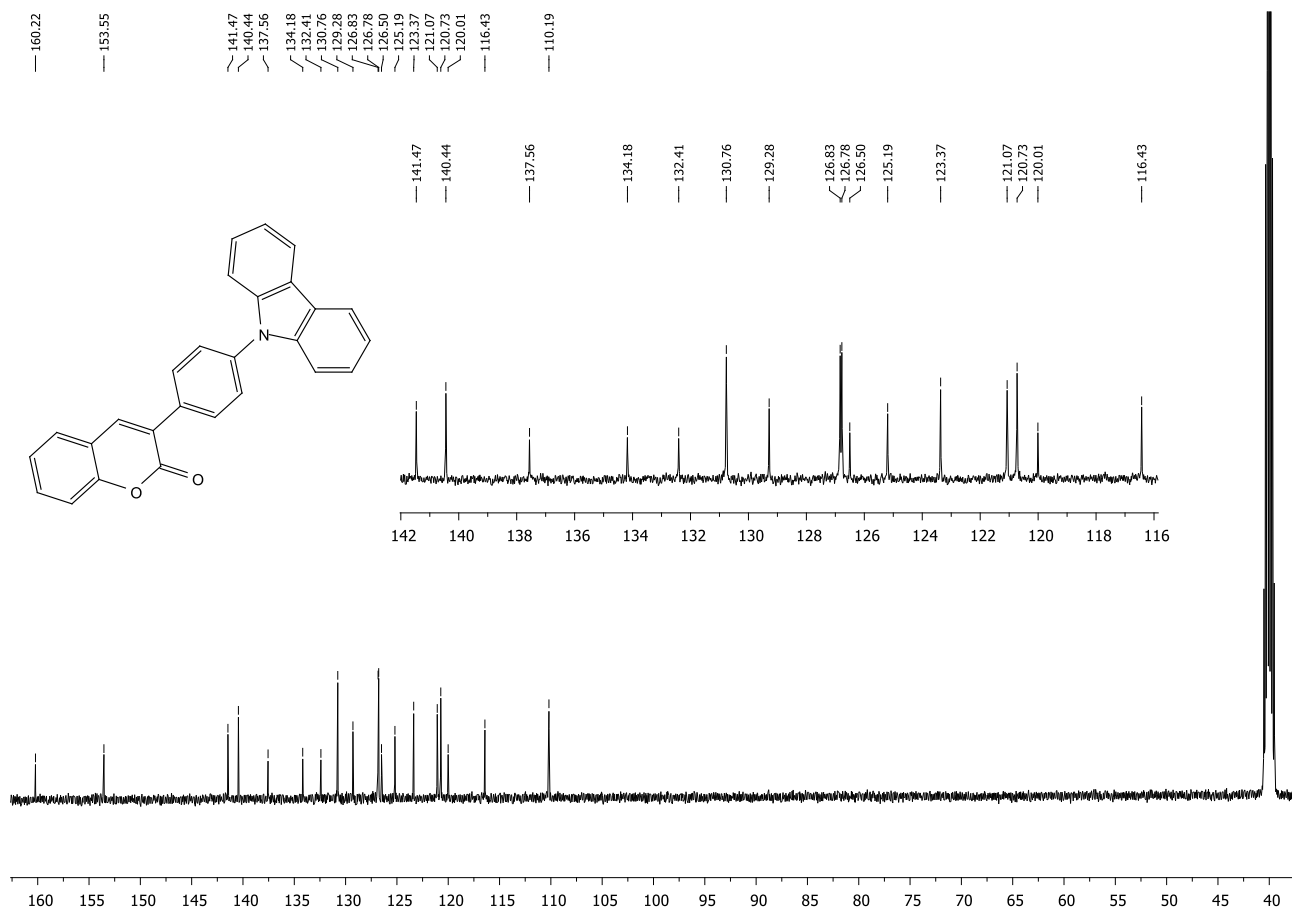
Рис. А.3 Спектр ЯМР ¹H дітил 3-(4-нітрофеніл)-4-оксо-4H-піран-2,6-дикарбоксилату **31**Рис. А.4 Спектр ЯМР ¹H 3-(4-хлоро)-4-метил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-2H-піран-2-ону **27a**

Рис. А.5 Спектр ЯМР ¹H 3-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2H-піран-6-карбоної кислоти **24c**Рис. А.6 Спектр ЯМР ¹³C метил 4,6-диметил-3-(2-нітрофеніл)-2-оксо-2H-піран-5-карбоксилату **15b**

Рис. А.7 Спектр ЯМР ¹H 3-(2-хлоро-4-нітрофеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-ону **38f**Рис. А.8 Спектр ЯМР ¹³C 1-метил-3-(4-нітрофеніл)хінолін-2(1H)-ону **38c**

Рис. А.9 Спектр ЯМР ^1H 3-(3,4-дихлорфеніл)-7-гідроксі-2Н-хромен-2-ону **44b**Рис. А.10 Спектр ЯМР ^1H 3-(4-хлорфеніл)-7-гідроксі-2Н-хромен-2-ону **44d**

Рис. А.11 Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-хлорфеніл)-7-гідрокси-2Н-хромен-2-ону **44d**Рис. А.12 Спектр ЯМР ^1H 7-гідрокси-3-(3-нітрофеніл)-2Н-хромен-2-ону **44e**

Рис. А.13 Спектр ЯМР¹ Н 3-[4-(9H-карбазол-9-іл)феніл]-7-метокси-2H-хромен-2-ону **64**Рис. А.14 Спектр ЯМР¹³С 3-[4-(9H-карбазол-9-іл)феніл]-2H-хромен-2-ону **67**

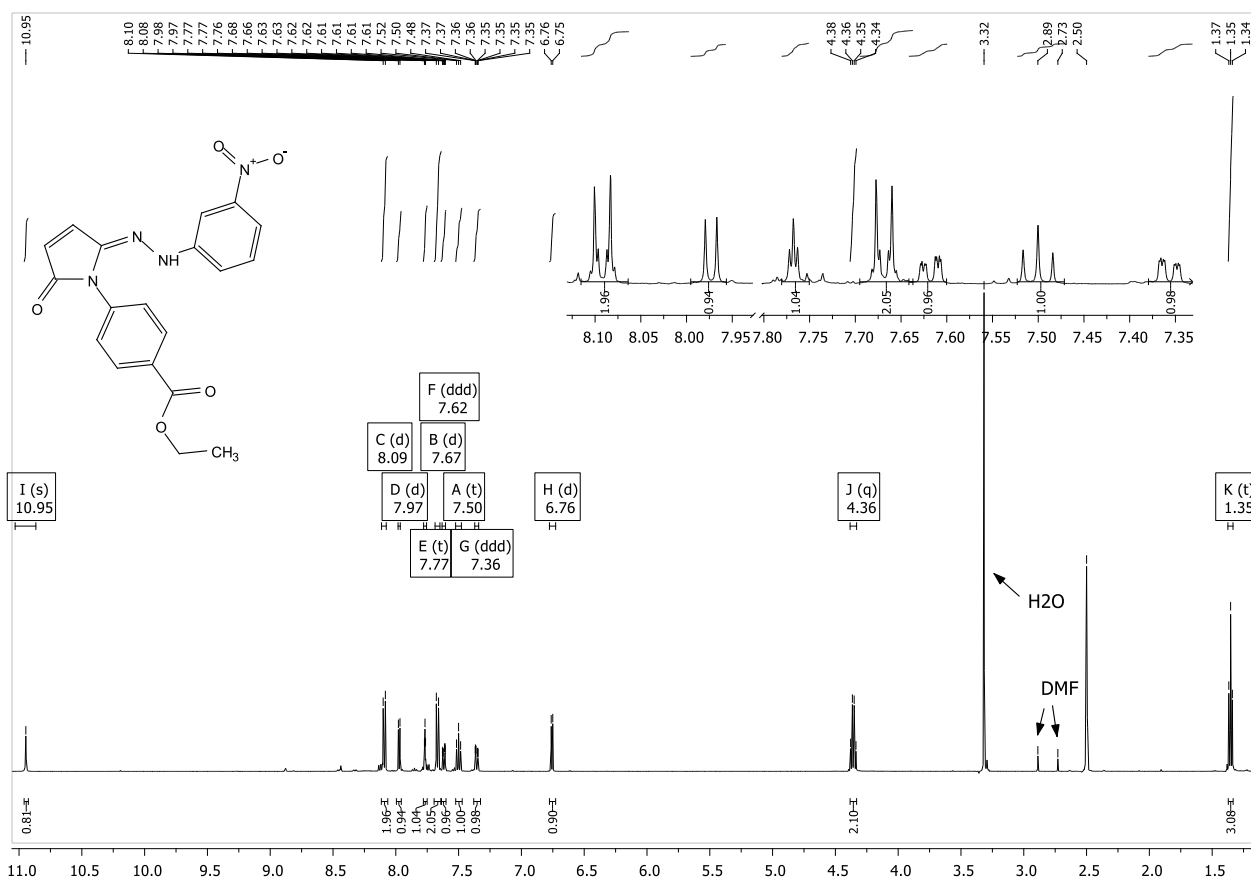


Рис. А.15 Спектр ЯМР ¹H етил 4-{(2Z)-2-[(3-нітрофеніл)гідразоно]-5-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл} бензоату **91b**

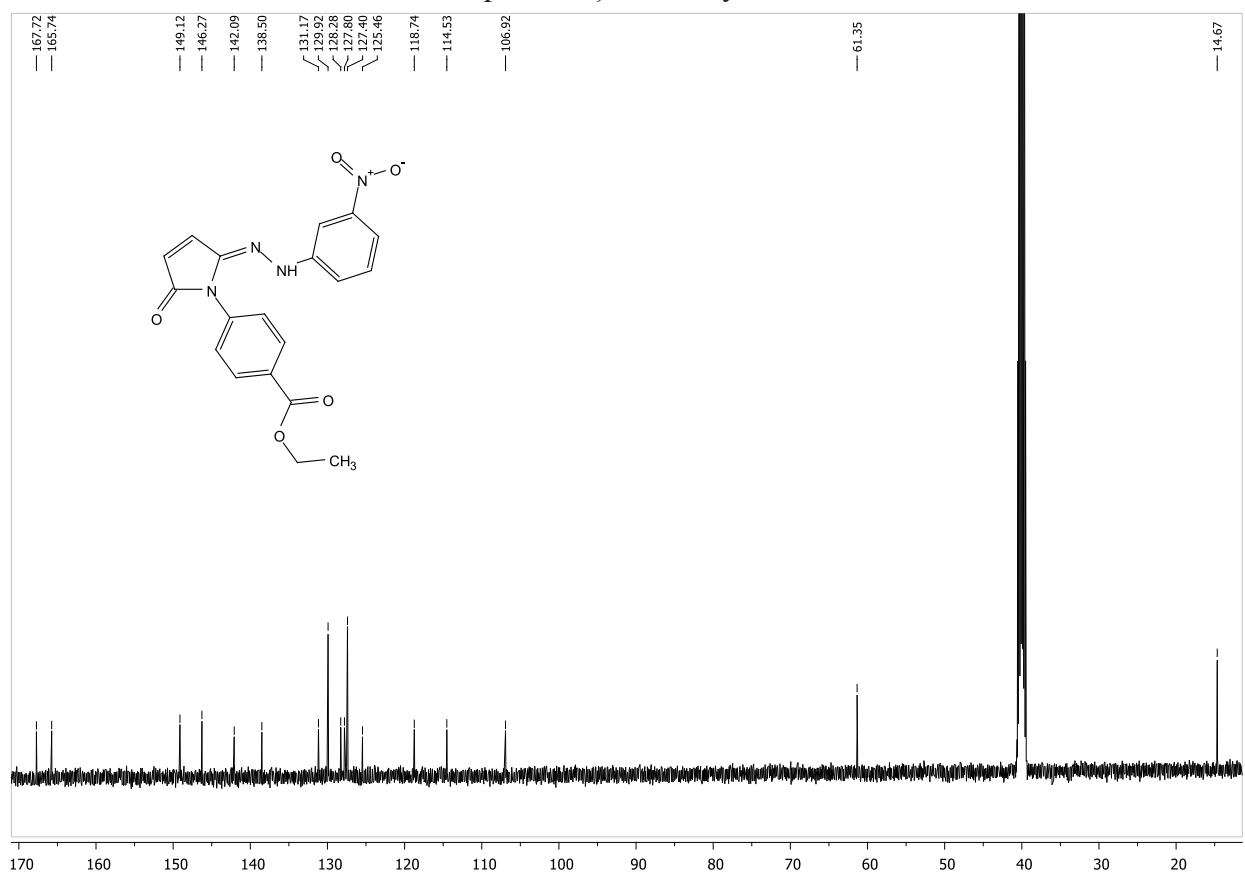
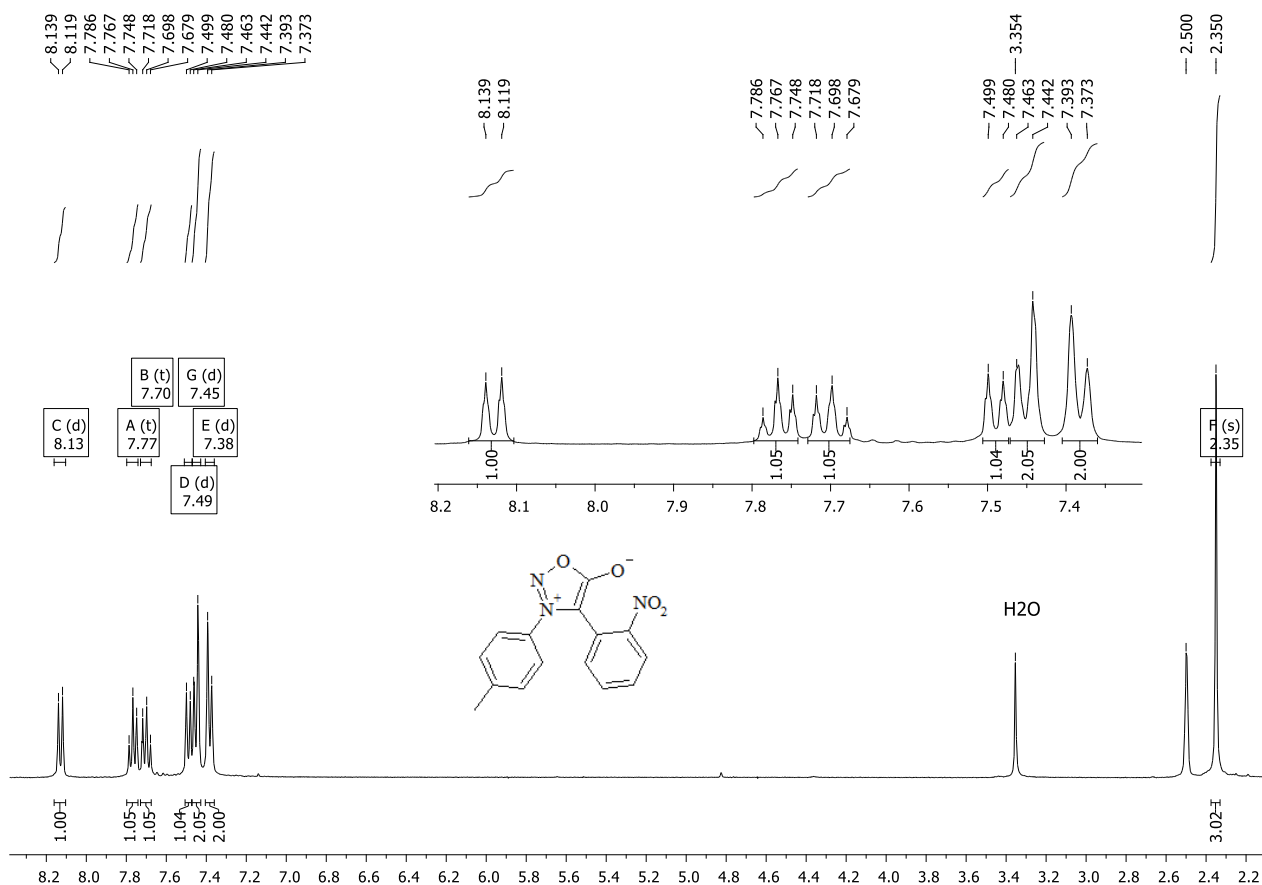
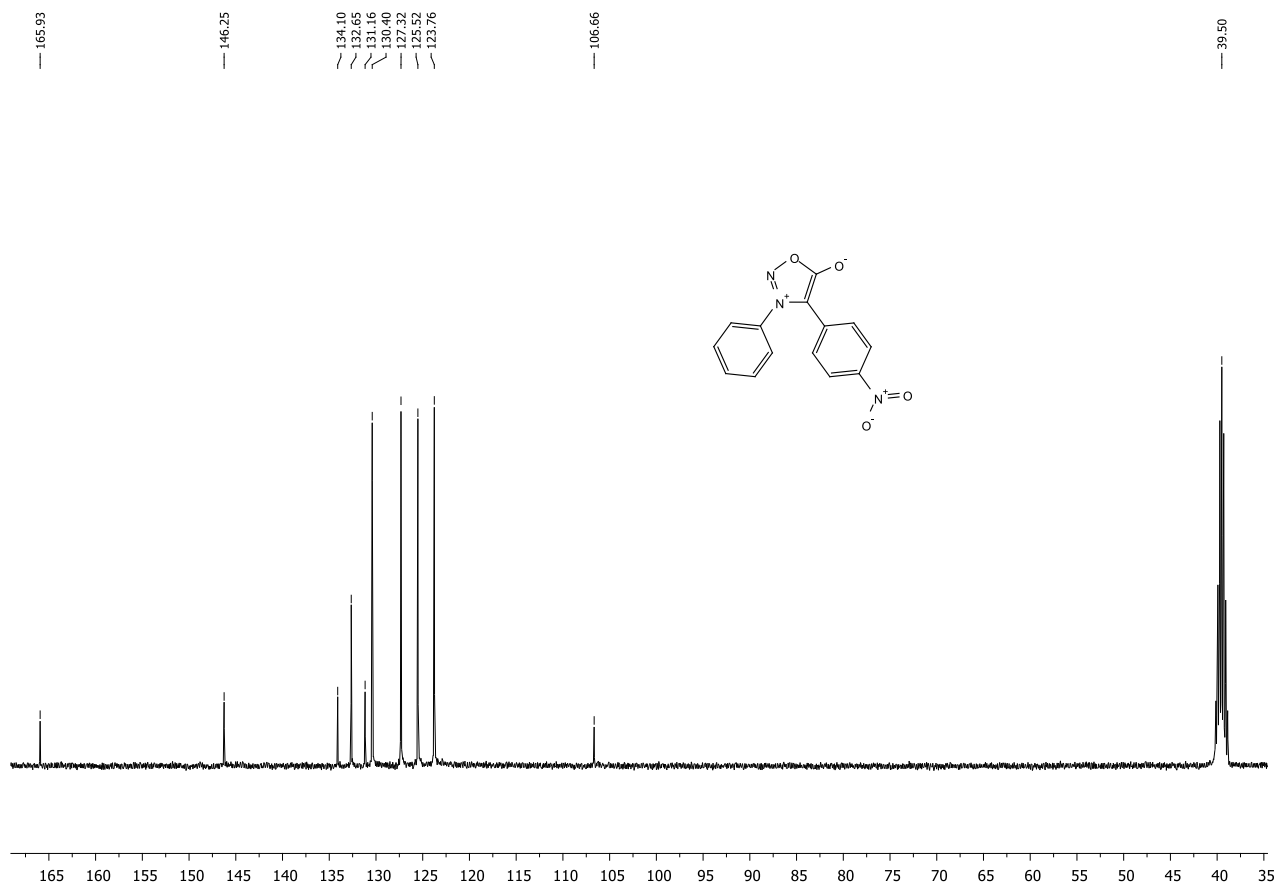
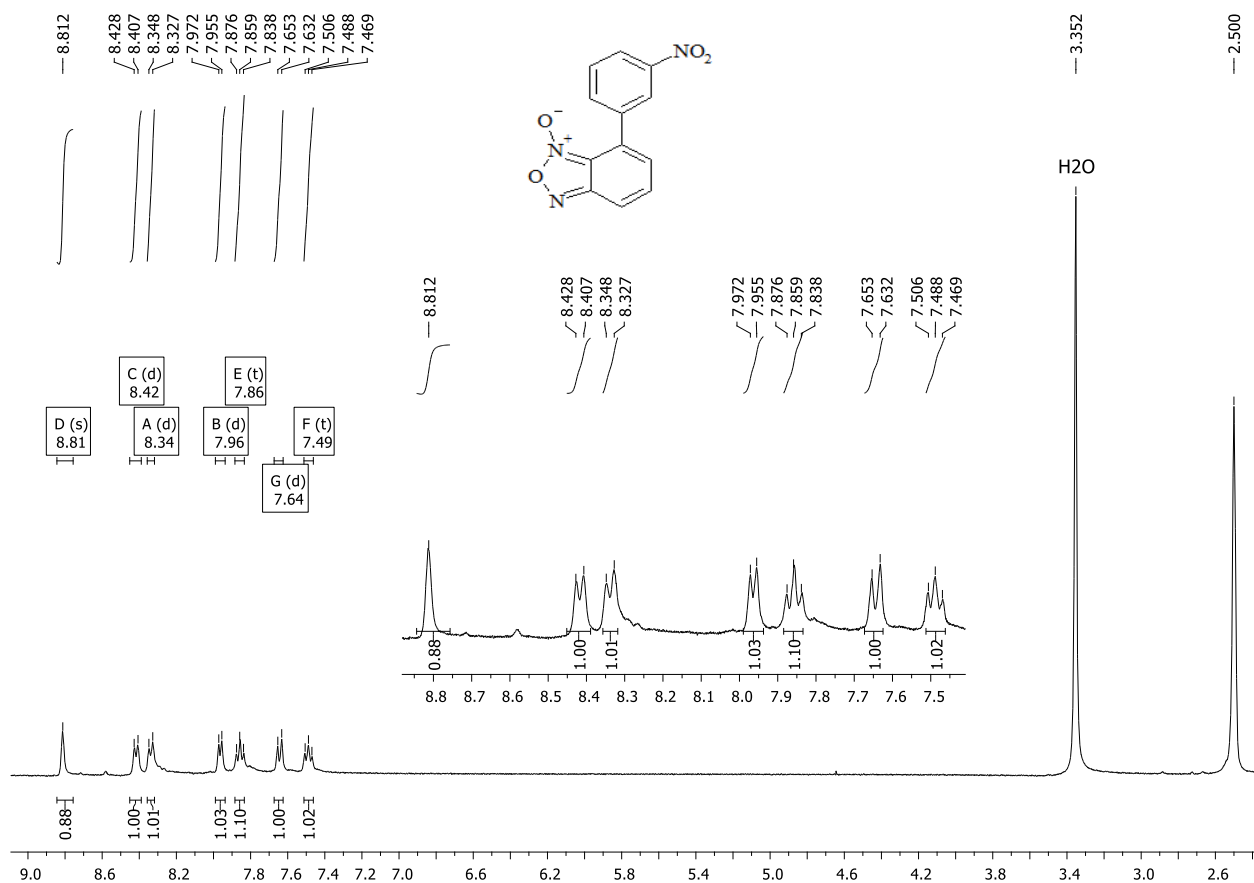
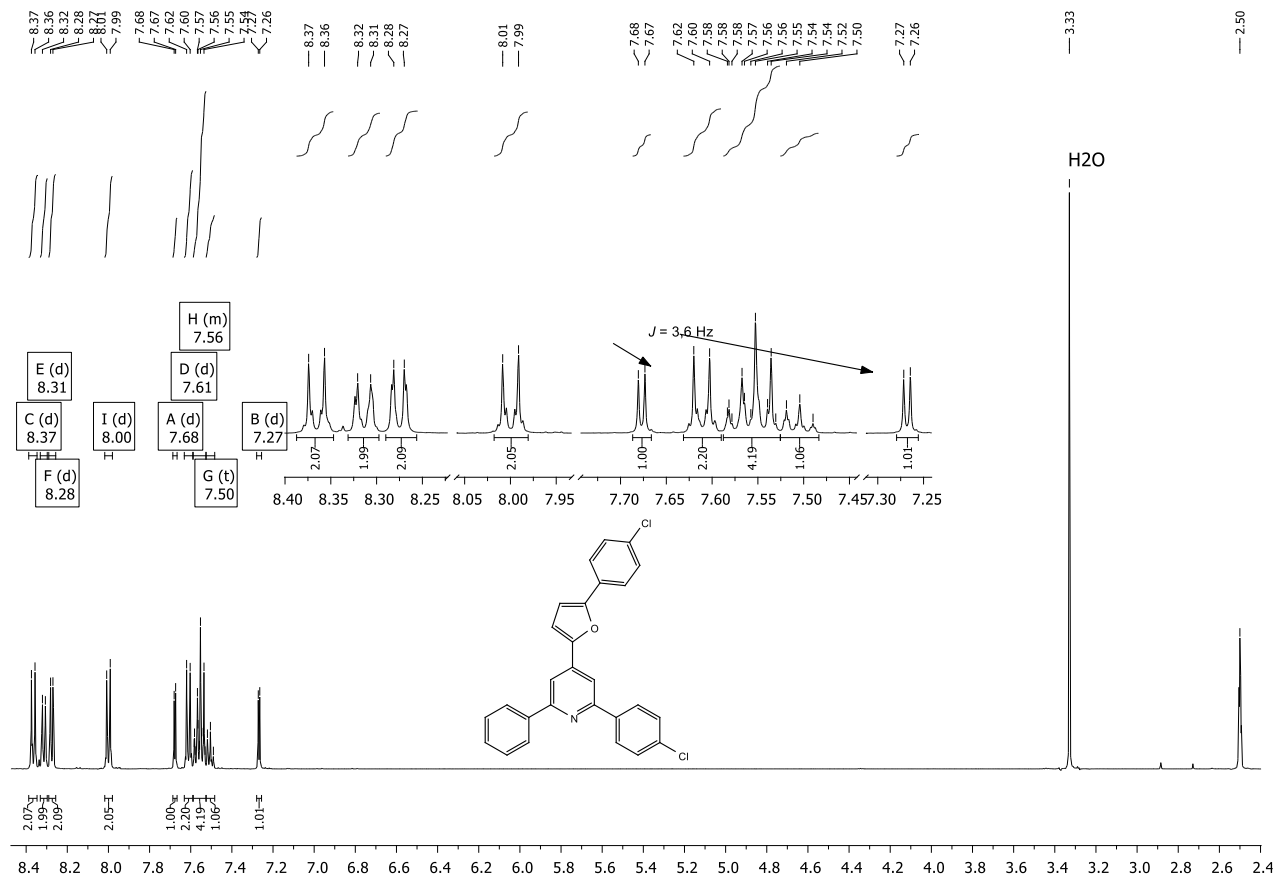


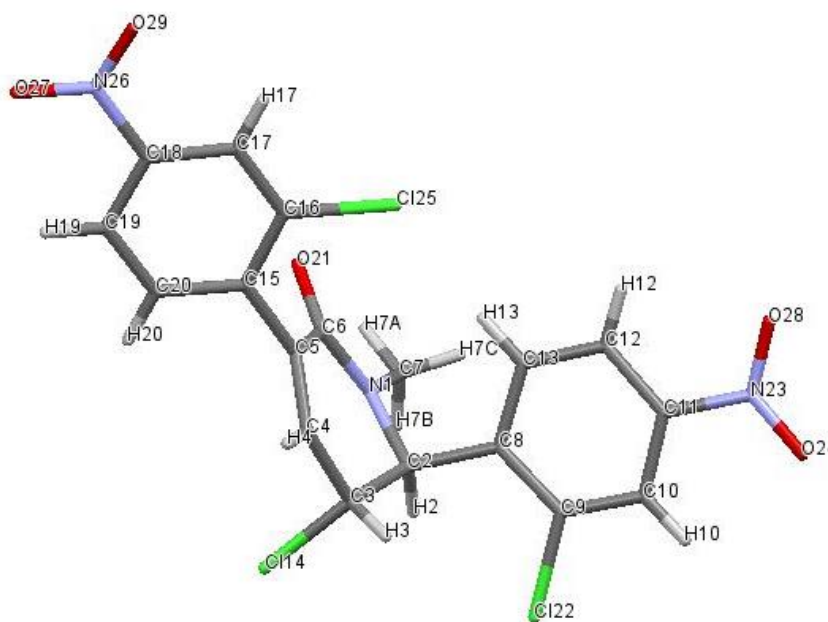
Рис. А.16 Спектр ЯМР ¹³C етил 4-{(2Z)-2-[(3-нітрофеніл)гідразоно]-5-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл} бензоату **91b**

Рис. А.17 Спектр ЯМР ¹H 3-(4-метилфеніл)-4-(2-нітрофеніл)-1,2,3-оксадіазол-3-іум-5-олату **86c**Рис. А.18 Спектр ЯМР ¹³C 4-(4-нітрофеніл)-3-феніл-1,2,3-оксадіазол-3-іум-5-олату **79f**

Рис. А.19 Спектр ЯМР ^1H 7-(3-нітрофеніл)-2,1,3-бензоксадіазол 1-оксиду **88a**Рис. А.20 Спектр ЯМР ^1H 2-(4-хлорофеніл)-4-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-6-фенілпіридину **104d**

ДОДАТОК Б
Результати рентгеноструктурного аналізу отриманих сполук

Рис. Б 1

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **6**

Таблиця Б 1

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **6**

Брутто-формула	$C_{18}H_{12}Cl_3N_3O_5$
Формульна маса, г/моль	456.66
Температура, К	293(2)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1}$ (2)
Параметри чарунки	
a , Å	7.387(3)
b , Å	9.182(4)
c , Å	14.737(5)
α , °	82.38(3)
β , °	82.58(3)
γ , °	74.21(3)
V , Å ³	948.8(7)
Z	2
ρ , г/см ³	1.598
μ , мм ⁻¹	0.521
$F(000)$	464
θ_{\max} , °	30.31
Розмір кристалу, мм ³	0.56 × 0.23 × 0.11

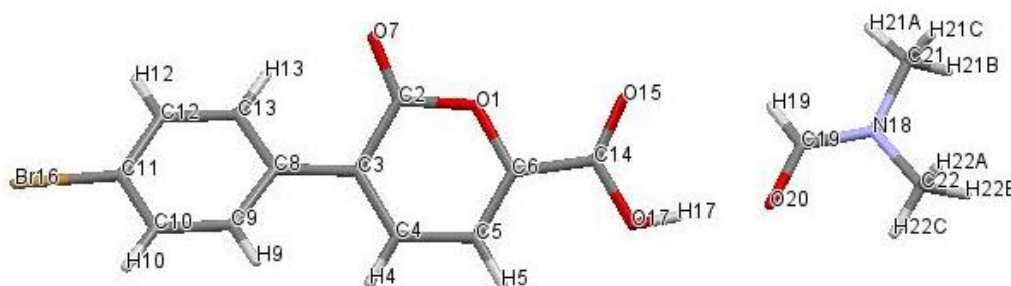
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	94285
відбиття незалежні	5438
Число параметрів, що підлягають уточненню	263
$S, Goof$	1.024
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0371, wR_1 = 0.0966$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0518, wR_2 = 0.1065$

Таблиця Б 2

Міжатомні віддалі і валентні кути у сполуці **6**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
N1–C7	1.460(2)	C6–N1–C7–	119.32(13)
N1–C6	1.351(2)	C6–N1–C2	123.27(13)
N1–C2	1.4555(19)	C2–N1–C7	116.17(13)
C7–H7A	0.9600	N1–C7–H7A	109.5
C7–H7B	0.9600	N1–C7–H7B	109.5
C7–H7C	0.9600	N1–C7–H7C	109.5
C6–O21	1.2263(18)	H7A–C7–H7B	109.5
C6–C5	1.499(2)	H7A–C7–H7C	109.5
C5–C4	1.329(2)	H7B–C7–H7C	109.5
C5–C15	1.486(2)	N1–C6–C5	116.50(13)
C4–H4	0.9300	O21–C6–N1	122.84(14)
C4–C3	1.488(2)	O21–C6–C5	120.58(14)
C3–H3	0.9800	C4–C5–C6	121.59(14)
C3–C114	1.8131(17)	C4–C5–C15	122.24(14)
C3–C2	1.528(2)	C15–C5–C6	115.66(13)
C2–H2	0.9800	C5–C4–H4	119.3
C2–C8	1.530(2)	C5–C4–C3	121.33(14)
C15–C16	1.395(2)	C3–C4–H4	119.3
C15–C20	1.391(2)	C4–C3–H3	109.0
C16–C125	1.7360(16)	C4–C3–C114	106.48(11)
C16–C17	1.380(2)	C4–C3–C2	113.05(12)
C17–H17	0.9300	C114–C3–H3	109.0
C17–C18	1.385(2)	C2–C3–H3	109.0
C18–N26	1.471(2)	C2–C3–C114	110.30(11)
C18–C19	1.367(3)	N1–C2–C3	112.04(12)
N26–O27	1.223(2)	N1–C2–H2	107.3
N26–O29	1.224(2)	N1–C2–C8	111.98(12)
C19–H19	0.9300	C3–C2–H2	107.3
C19–C20	1.386(2)	C3–C2–C8	110.67(12)

C20-H20	0.9300	C8-C2-H2	107.3
C8-C9	1.393(2)	C16-C15-C5	122.86(13)
C8-C13	1.391(2)	C20-C15-C5	119.16(14)
C9-Cl22	1.7317(16)	C20-C15-C16	117.97(15)
C9-C10	1.382(2)	C15-C16-Cl25	119.69(12)
C10-H10	0.9300	C17-C16-C15	122.29(14)
C10-C11	1.377(2)	C17-C16-Cl25	118.01(12)
C11-N23	1.475(2)	C16-C17-H17	121.4
C11-C12	1.374(2)	C16-C17-C18	117.12(15)
N23-O28	1.203(2)	C18-C17-H17	121.4
N23-O24	1.206(2)	C17-C18-N26	117.95(16)
C12-H12	0.9300	C19-C18-C17	122.94(15)
C12-C13	1.383(2)	C19-C18-N26	119.10(16)
C13-H13	0.9300	O27-N26-C18	117.92(17)
		O27-N26-O29	124.07(17)
		O29-N26-C18	117.99(16)
		C18-C19-H19	120.7
		C18-C19-C20	118.64(16)
		C20-C19-H19-	120.7
		C15-C20-H20	119.5
		C19-C20-C15	120.99(16)
		C19-C20-H20	119.5
		C9-C8-C2	120.92(13)
		C13-C8-C2	121.31(13)
		C13-C8-C9	117.76(13)
		C8-C9-Cl22	119.74(11)
		C10-C9-C8	122.13(13)
		C10-C9-Cl22	118.13(11)
		C9-C10-H10	121.3
		C11-C10-C9	117.48(14)
		C11-C10-H10	121.3
		C10-C11-N23	118.14(14)
		C12-C11-C10	122.93(14)
		C12-C11-N23	118.93(14)
		O28-N23-C11	118.01(16)
		O28-N23-O24	123.94(15)
		O24-N23-C11	118.04(15)
		C11-C12-H12	120.9
		C11-C12-C13	118.19(14)
		C13-C12-H12	120.9
		C8-C13-H13	119.3
		C12-C13-C8	121.49(14)
		C12-C13-H13	119.3

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **24e**

Таблиця Б 3

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **24e**

Брутто-формула	$C_{15}H_{14}BrNO_5$
Формульна маса, г/моль	368.18
Температура, К	100.03(14)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P2_1/c$ (14)
Параметри чарунки	
a , Å	17.531(6)
b , Å	7.169(2)
c , Å	12.005(3)
α , °	90
β , °	101.36(3)
γ , °	90
V , Å ³	1479.2(8)
Z	4
ρ , г/см ³	1.653
μ , мм ⁻¹	2.802
$F(000)$	744
θ_{\max} , °	28.92
Розмір кристалу, мм ³	0.64 × 0.40 × 0.04
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	14488
відбиття незалежні	3570
Число параметрів, що підлягають уточненню	202
S , <i>Goof</i>	1.041
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0370$, $wR_1 = 0.0854$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0530$, $wR_2 = 0.0962$

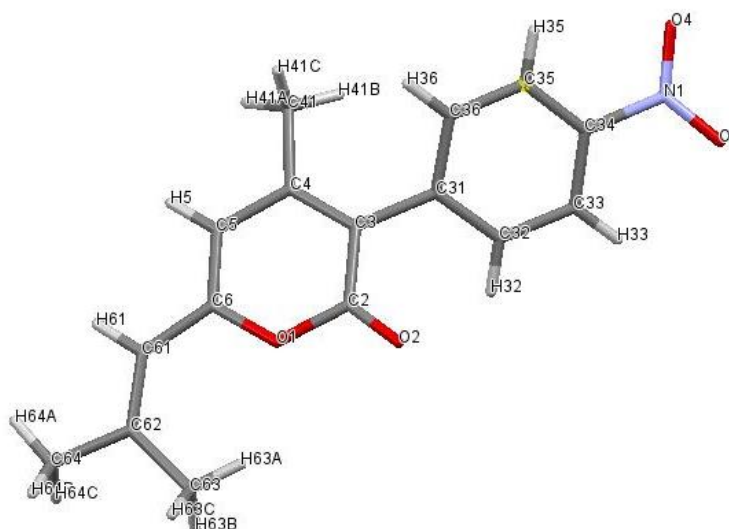
Міжатомні віддалі і валентні кути у сполуці **24e**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
Br16–C11	1.914(3)	C6–O1–C2	122.76(19)
O1–C6	1.363(3)	C14–O17–H17	109.5
O1–C2	1.382(3)	C19–N18–C21	121.8(2)
O7–C2	1.209(3)	C19–N18–C22	120.9(2)
O17–H17	0.8400	C22–N18–C21	117.3(2)
O17–C14	1.322(3)	C10–C11–Br16	118.8(2)
O15–C14	1.212(3)	C10–C11–C12	122.2(2)
O20–C19	1.243(3)	C12–C11–Br16	119.0(2)
N18–C19	1.324(3)	C11–C10–H10	120.6
N18–C21	1.459(3)	C11–C10–C9	118.8(2)
N18–C22	1.441(3)	C9–C10–H10	120.6
C11–C10	1.378(4)	C10–C9–H9	119.5
C11–C12	1.386(4)	C10–C9–C8	121.0(3)
C10–H10	0.9500	C8–C9–H9	119.5
C10–C9	1.388(4)	O1–C6–C14	111.3(2)
C9–H9	0.9500	C5–C6–O1	121.4(2)
C9–C8	1.403(3)	C5–C6–C14	127.4(2)
C6–C5	1.345(3)	O20–C19–N18	123.6(3)
C6–C14	1.488(3)	O20–C19–H19	118.2
C19–H19	0.9500	N18–C19–H19	118.2
C8–C3	1.476(4)	C9–C8–C3	119.3(2)
C8–C13	1.391(4)	C13–C8–C9	118.2(2)
C5–H5	0.9500	C13–C8–C3	122.4(2)
C5–C4	1.423(4)	C6–C5–H5	120.8
C21–H21A	0.9800	C6–C5–C4	118.5(2)
C21–H21B	0.9800	C4–C5–H5	120.8
C21–H21C	0.9800	O17–C14–C6	112.1(2)
C3–C4	1.356(4)	O15–C14–O17	125.3(2)
C3–C2	1.460(3)	O15–C14–C6	122.6(2)
C12–H12	0.9500	N18–C21–H21A	109.5
C12–C13	1.389(4)	N18–C21–H21B	109.5
C4–H4	0.9500	N18–C21–H21C	109.5
C13–H13	0.9500	H21A–C21–H21B	109.5
C22–H22A	0.9800	H21A–C21–H21C	109.5
C22–H22B	0.9800	H21B–C21–H21C	109.5
C22–H22C	0.9800	C4–C3–C8	122.6(2)
		C4–C3–C2	118.8(2)
		C2–C3–C8	118.6(2)
		C11–C12–H12	120.9
		C11–C12–C13	118.1(2)

C13–C12–H12	120.9
C5–C4–H4	119.1
C3–C4–C5	121.9(2)
C3–C4–H4	119.1
O1–C2–C3	116.7(2)
O7–C2–O1	115.8(2)
O7–C2–C3	127.5(2)
C8–C13–H13	119.2
C12–C13–C8	121.6(2)
C12–C13–H13	119.2
N18–C22–H22A	109.5
N18–C22–H22B	109.5
N18–C22–H22C	109.5
H22A–C22–H22B	109.5
H22A–C22–H22C	109.5
H22B–C22–H22C	109.5

Рис. Б 3

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **27b**



Таблиця Б 5

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **27b**

Брутто-формула	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄
Формульна маса, г/моль	285.29
Температура, К	100(2)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (14)
Параметри чарунки	
<i>a</i> , Å	13.904(4)
<i>b</i> , Å	14.065(4)
<i>c</i> , Å	7.109(3)

$\alpha, ^\circ$	90
$\beta, ^\circ$	100.54(3)
$\gamma, ^\circ$	90
$V, \text{Å}^3$	1366.8(8)
Z	4
$\rho, \text{г/см}^3$	1.386
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.100
$F(000)$	600
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	28.00
Розмір кристалу, мм^3	$0.23 \times 0.18 \times 0.03$
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	8548
відбиття незалежні	3163
Число параметрів, що підлягають уточненню	193
S, Goof	0.920
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0522, wR_1 = 0.0849$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1239, wR_2 = 0.1027$

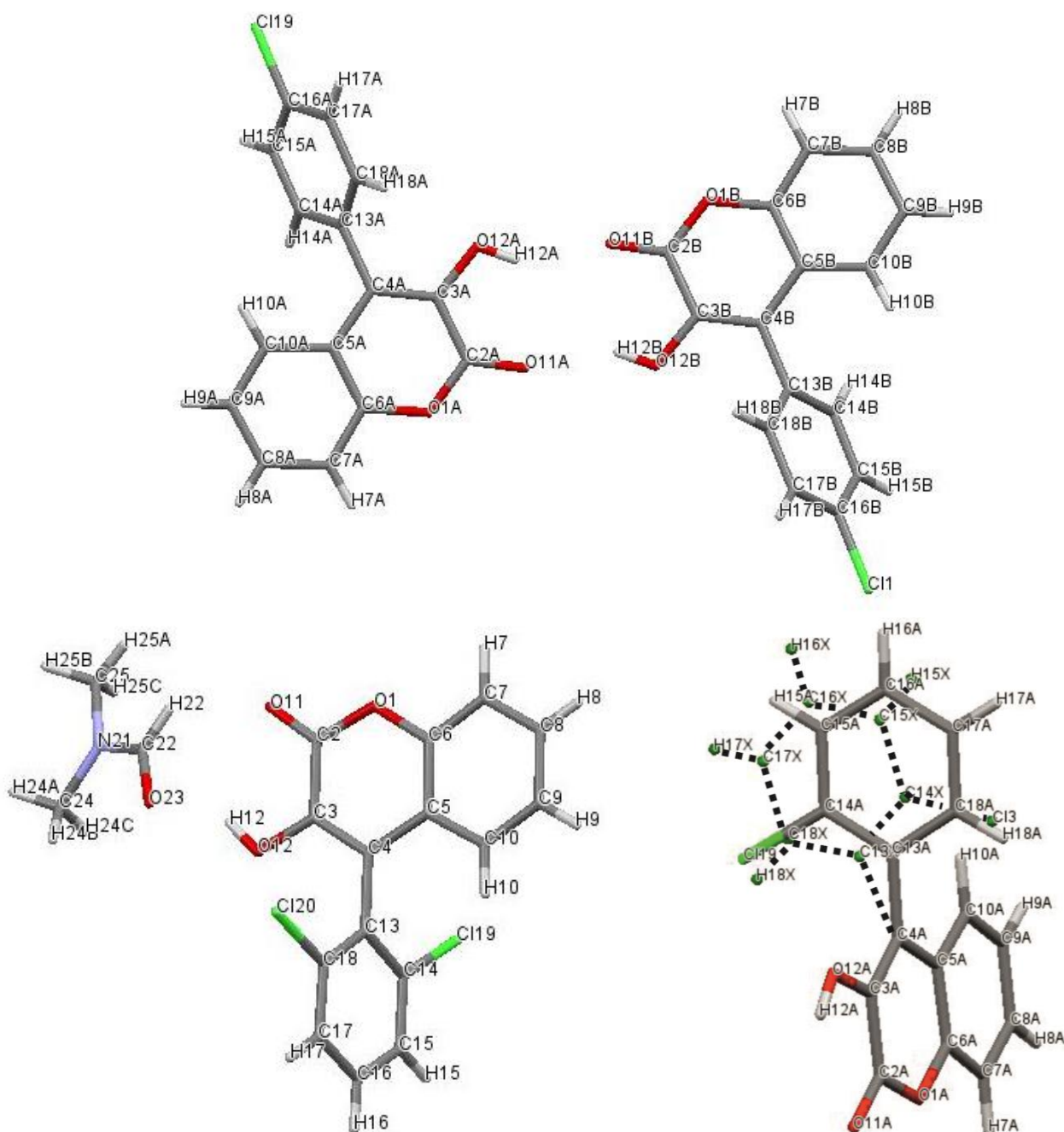
Таблиця Б 6

Міжатомні віддалі і валентні кути у сполуці **27b**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
O1–C6	1.363(2)	C6–O1–C2	122.66(17)
O1–C2	1.390(2)	O2–C2–O1	115.45(18)
C2–O2	1.213(2)	O2–C2–C3	127.21(19)
C2–C3	1.449(3)	O1–C2–C3	117.33(19)
C3–C4	1.371(3)	C4–C3–C2	119.36(19)
C3–C31	1.485(3)	C4–C3–C31	124.47(19)
C31–C36	1.398(3)	C2–C3–C31	116.16(19)
C31–C32	1.403(3)	C36–C31–C32	118.24(19)
C32–C33	1.383(3)	C36–C31–C3	121.81(19)
C32–H32	0.95	C32–C31–C3	119.94(18)
C33–C34	1.383(3)	C33–C32–C31	120.99(19)
C33–H33	0.95	C33–C32–H32	119.5
C34–C35	1.374(3)	C31–C32–H32	119.5
C34–N1	1.473(3)	C32–C33–C34	118.7(2)
N1–O4	1.227(2)	C32–C33–H33	120.6
N1–O3	1.229(2)	C34–C33–H33	120.6
C35–C36	1.385(3)	C35–C34–C33	122.0(2)
C35–H35	0.95	C35–C34–N1	118.80(19)

C36–H36	0.95	C33–C34–N1	119.17(19)
C4–C5	1.428(3)	O4–N1–O3	124.0(2)
C4–C41	1.505(3)	O4–N1–C34	118.25(19)
C41–H41A	0.98	O3–N1–C34	117.69(19)
C41–H41B	0.98	C34–C35–C36	118.88(19)
C41–H41C	0.98	C34–C35–H35	120.6
C5–C6	1.352(3)	C36–C35–H35	120.6
C5–H5	0.95	C35–C36–C31	121.1(2)
C6–C61	1.449(3)	C35–C36–H36	119.5
C61–C62	1.342(3)	C31–C36–H36	119.5
C61–H61	0.95	C3–C4–C5	119.39(19)
C62–C63	1.492(3)	C3–C4–C41	125.08(19)
C62–C64	1.513(3)	C5–C4–C41	115.50(19)
C63–H63A	0.98	C4–C41–H41A	109.5
C63–H63B	0.98	C4–C41–H41B	109.5
C63–H63C	0.98	H41A–C41–H41B	109.5
C64–H64A	0.98	C4–C41–H41C	109.5
C64–H64B	0.98	H41A–C41–H41C	109.5
C64–H64C	0.98	H41B–C41–H41C	109.5
		C6–C5–C4	121.0(2)
		C6–C5–H5	119.5
		C4 C5–H5	119.5
		C5–C6–O1	119.71(19)
		C5–C6–C61	123.8(2)
		O1–C6–C61	116.48(18)
		C62–C61–C6	131.1(2)
		C62–C61–H61	114.4
		C6–C61–H61	114.4
		C61–C62–C63	127.4(2)
		C61–C62–C64	119.0(2)
		C63–C62–C64	113.54(19)
		C62–C63–H63A	109.5
		C62–C63–H63B	109.5
		H63A–C63–H63B	109.5
		C62–C63–H63C	109.5
		H63A–C63–H63C	109.5
		H63B–C63–H63C	109.5
		C62–C64–H64A	109.5
		C62–C64–H64B	109.5
		H64A–C64–H64B	109.5
		C62–C64–H64C	109.5
		H64A–C64–H64C	109.5
		H64B–C64–H64C	109.5

Рис. Б 4

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполук **50f**, **50 j**, **50l**

Таблиця Б 7

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполук **50f**, **50 j**, **50l**

	50f	50l	50j
Брутто-формула	$C_{15}H_9ClO_3$	$C_{15}H_9ClO_3$	$C_{18}H_{15}Cl_2NO_4$
Формульна маса, г/моль	272.67	272.67	380.21
Температура, К	99.99(10)	79.97(18)	102
Довжина хвилі, Å	1.54184	0.71073	0.71073
Сингонія, просторова	Триклінна, $P\bar{1}$	Триклінна, $P\bar{1}$	Моноклінна, $C1c1$

група	(2)	(2)	(9)
Параметри чарунки			
$a, \text{Å}$	9.392(3)	8.439(4)	13.474(4)
$b, \text{Å}$	9.597(4)	8.715(4)	16.550(5)
$c, \text{Å}$	15.200(5)	16.335(7)	7.797(3)
$\alpha, ^\circ$	88.90(3)	91.32(3)	90
$\beta, ^\circ$	82.45(3)	90.27(3)	99.08(3)
$\gamma, ^\circ$	61.52(3)	93.23(3)	90
$V, \text{Å}^3$	1192.3(8)	1199.1(9)	1716.9(10)
Z	4	4	4
$\rho, \text{г/см}^3$	1.519	1.510	1.471
$\mu, \text{мм}^{-1}$	2.854	0.318	0.401
$F(000)$	560	560	784
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	73.98	28.85	36.83
Розмір кристалу, мм^3	0.11×0.04×0.03	0.42×0.16×0.09	0.62×0.51×0.11
Колір	безбарвний	безбарвний	безбарвний
відбиття виміряні	15714	12647	8287
відбиття незалежні	4720	5524	3952
Число параметрів, що підлягають уточненню	345	349	229
S, Goof	1.048	1.043	1.057
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1=0.0407,$ $wR_1=0.1101$	$R_1=0.0416,$ $wR_1=0.0838$	$R_1=0.0477,$ $wR_1=0.1288$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2=0.0491,$ $wR_2=0.1189$	$R_2=0.0603,$ $wR_2=0.0921$	$R_2=0.0504,$ $wR_2=0.1322$

Таблиця Б 8

Міжатомні віддалі сполук **50f, 50j, 50l**

	50f	50l	50j
C119–C16A	1.7473(17)	–	–
C11–C16B	1.7446(18)	–	–
C120–C18	–	–	1.739(3)
C119–C14	–	–	1.730(3)
C119–C14A	–	1.739(2)	–
C11–C14B	–	1.739(2)	–
O1A–C2A	1.346(2)	1.349(2)	1.355(3)
O1A–C6A	1.380(2)	1.390(2)	1.387(3)
O11A–C2A	1.214(2)	1.221(2)	1.209(3)
O1B–C2B	1.351(2)	1.352(2)	–
O1B–C6B	1.381(2)	1.389(2)	–

O12A–H12A	0.8400	0.8400	0.8400
O12A–C3A	1.348(2)	1.354(2)	1.331(3)
O11B–C2B	1.215(2)	1.215(2)	–
O12B–H12B	0.8400	0.8400	–
O12B–C3B	1.344(2)	1.352(2)	–
O23–C22	–	–	1.238(4)
N21–C25	–	–	1.462(4)
N21–C22	–	–	1.329(3)
N21–C24	–	–	1.451(4)
C3A–C2A	1.463(2)	1.454(2)	1.475(4)
C3A–C4A	1.357(3)	1.351(2)	1.364(3)
C5A–C4A	1.452(2)	1.451(2)	1.451(4)
C5A–C6A	1.403(2)	1.391(2)	1.401(4)
C5A–C10A	1.403(3)	1.404(2)	1.403(3)
C2B–C3B	1.464(2)	1.460(2)	–
C4A–C13X	–	1.539(10)	–
C4B–C13Y	–	1.514(5)	–
C5B–C6B	1.405(2)	1.391(2)	–
C5B–C4B	1.453(2)	1.453(2)	–
C5B–C10B	1.407(3)	1.397(3)	–
C3B–C4B	1.351(3)	1.349(2)	–
C13A–C4A	1.493(2)	1.498(2)	1.487(4)
C13A–C18A	1.387(2)	1.390(3)	1.390(4)
C13A–C14A	1.404(2)	1.395(3)	1.401(4)
C15A–H15A	0.9500	0.9500	0.9500
C15A–C14A	1.389(2)	1.390(3)	1.393(4)
C15A–C16A	1.382(3)	1.384(3)	1.392(5)
C25–H25A	–	–	0.9800
C25–H25B	–	–	0.9800
C25–H25C	–	–	0.9800
C6A–C7A	1.383(2)	1.382(2)	1.381(4)
C6B–C7B	1.387(3)	1.383(2)	–
C4B–C13B	1.493(2)	1.507(3)	–
C18A–H18A	0.9500	0.9500	–
C18A–C17A	1.387(2)	1.386(3)	1.396(4)
C22–H22	–	–	0.9500
C24–H24A	–	–	0.9800
C24–H24B	–	–	0.9800
C24–H24C	–	–	0.9800
C17A–H17A	0.9500	0.9500	0.9500
C17A–C16A	1.383(2)	1.382(3)	1.384(5)
C7B–H7B	0.9500	0.9500	–
C7B–C8B	1.383(3)	1.381(3)	–

C13B–C14B	1.393(3)	1.394(3)	–
C13B–C18B	1.394(3)	1.386(3)	–
C14A–H14A	0.9500	–	–
C10B–H10B	0.9500	0.9500	–
C10B–C9B	1.383(3)	1.381(2)	–
C10A–H10A	0.9500	0.9500	0.9500
C10A–C9A	1.377(3)	1.381(2)	1.382(4)
C8B–H8B	0.9500	0.9500	–
C8B–C9B	1.405(3)	1.394(3)	–
C9B–H9B	0.9500	0.9500	–
C7A–H7A	0.9500	0.9500	0.9500
C7A–C8A	1.379(3)	1.386(2)	1.395(4)
C15B–H15B	0.9500	0.9500	–
C15B–C14B	1.389(2)	1.399(4)	–
C15B–C16B	1.385(3)	1.381(4)	–
C16B–H16B	–	0.9500	–
C16A–H16A	–	0.9500	0.9500
C14B–H14B	0.9500	–	–
C8A–H8A	0.9500	0.9500	0.9500
C8A–C9A	1.400(3)	1.389(2)	1.403(4)
C16B–C17B	1.381(3)	1.390(4)	–
C17B–H17B	0.9500	0.9500	–
C17B–C18B	1.389(2)	1.384(3)	–
C18B–H18B	0.9500	0.9500	–
C9A–H9A	0.9500	0.9500	0.9500
C12–C14Y	–	1.698(6)	–
C13Y–C18Y	–	1.3900	–
C13Y–C14Y	–	1.3900	–
C18Y–H18Y	–	0.9500	–
C18Y–C17Y	–	1.3900	–
C17Y–H17Y	–	0.9500	–
C17Y–C16Y	–	1.3900	–
C16Y–H16Y	–	0.9500	–
C16Y–C15Y	–	1.3900	–
C15Y–H15Y	–	0.9500	–
C15Y–C14Y	–	1.3900	–
C13–C14X	–	1.677(12)	–
C13X–C14X	–	1.3900	–
C13X–C18X	–	1.3900	–
C14X–C15X	–	1.3900	–
C15X–H15X	–	0.9500	–
C15X–C16X	–	1.3900	–
C16X–H16X	–	0.9500	–

C16X–C17X	–	1.3900	–
C17X–H17X	–	0.9500	–
C17X–C18X	–	1.3900	–
C18X–H18X	–	0.9500	–

Таблиця Б 9

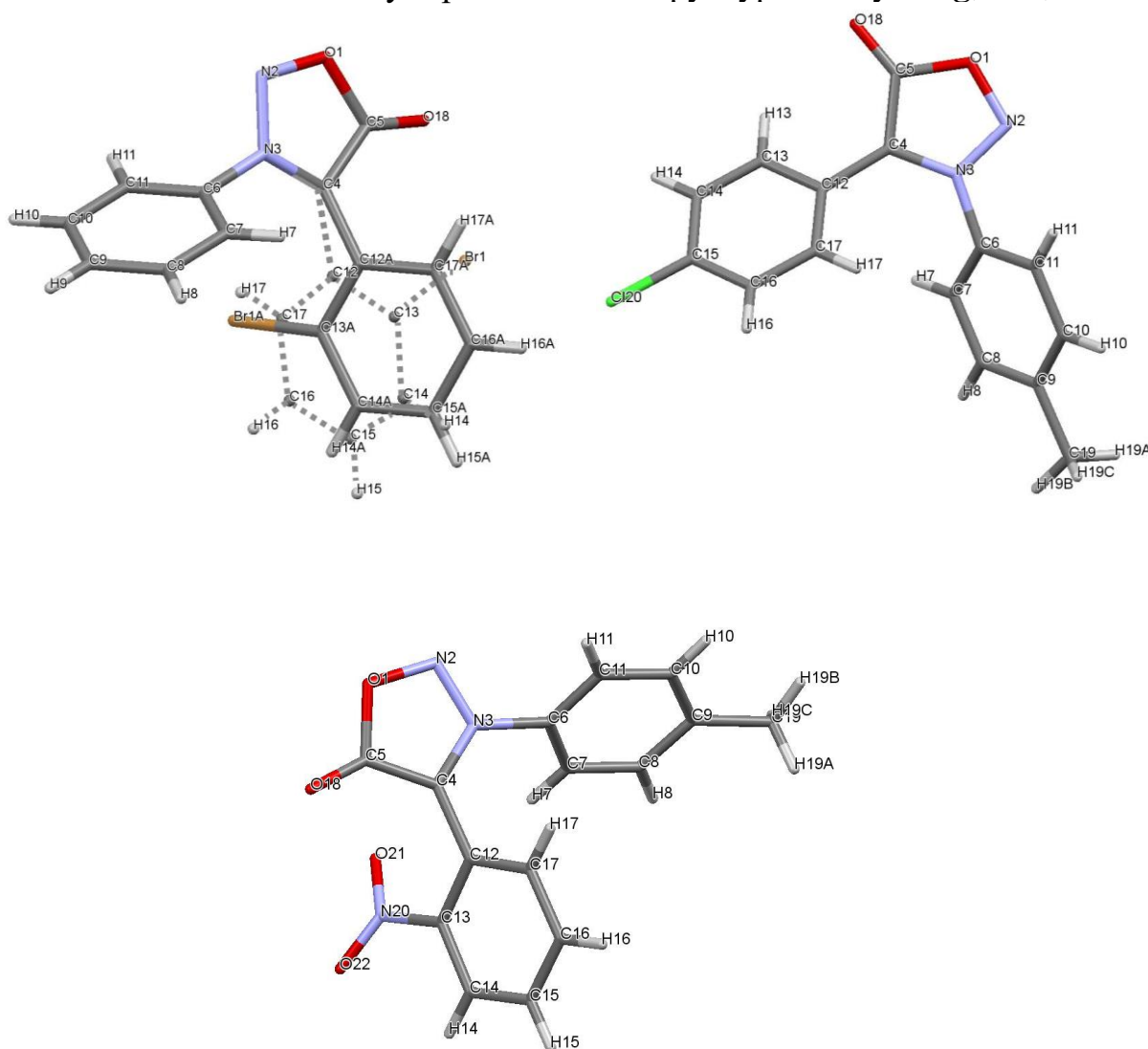
Валентні кути сполук **50f**, **50j**, **50l**

	50f	50l	50j
C2A–O1A–C6A	121.86(13)	121.57(13)	122.7(2)
C2B–O1B–C6B	121.79(13)	121.59(14)	–
C3A–O12A–H12A	109.5	109.5	109.5
C3B–O12B–H12B	109.5	109.5	–
O12A–C3A–C2A	115.93(15)	116.27(14)	117.9(2)
O12A–C3A–C4A	122.45(15)	122.01(15)	121.1(2)
C4A–C3A–C2A	121.58(15)	121.72(15)	120.9(2)
C6A–C5A–C4A	118.90(16)	119.36(14)	119.1(2)
C6A–C5A–C10A	116.81(16)	117.13(15)	117.3(2)
C10A–C5A–C4A	124.29(15)	123.51(15)	123.7(2)
C5A–C4A–C13X	–	117.3(5)	–
C3A–C4A–C13X	–	119.6(5)	–
C22–N21–C25	–	–	120.7(2)
C22–N21–C24	–	–	121.1(2)
C24–N21–C25	–	–	118.0(2)
O1B–C2B–C3B	118.14(15)	118.20(15)	–
O11B–C2B–O1B	118.41(15)	118.14(16)	–
O11B–C2B–C3B	123.44(16)	123.65(16)	–
C6B–C5B–C4B	118.74(16)	118.74(16)	–
C6B–C5B–C10B	116.79(16)	117.29(16)	–
C10B–C5B–C4B	124.47(15)	123.96(16)	–
O1A–C2A–C3A	118.42(15)	118.51(14)	117.8(2)
O11A–C2A–O1A	118.48(14)	118.19(15)	118.8(2)
O11A–C2A–C3A	123.09(15)	123.30(15)	123.4(3)
O12B–C3B–C2B	115.91(15)	116.58(15)	–
O12B–C3B–C4B	122.24(15)	121.79(16)	–
C4B–C3B–C2B	121.85(16)	121.63(16)	–
C18A–C13A–C4A	120.69(15)	121.2(2)	121.7(3)
C18A–C13A–C14A	119.27(15)	117.54(18)	116.5(2)
C14A–C13A–C4A	120.04(15)	121.10(19)	121.8(3)
C3A–C4A–C5A	118.24(15)	118.28(15)	119.1(2)
C3A–C4A–C13A	120.79(15)	122.72(15)	120.1(2)
C5A–C4A–C13A	120.96(15)	118.95(14)	120.8(2)
C14A–C15A–H15A	120.6	120.2	120.6
C16A–C15A–H15A	120.6	120.2	120.6

C16A–C15A–C14A	118.87(16)	119.6(2)	118.8(3)
C5B–C4B–C13Y	–	115.4(3)	–
C3B–C4B–C13Y	–	123.8(3)	–
O1A–C6A–C5A	120.93(15)	120.50(15)	120.4(2)
O1A–C6A–C7A	116.33(15)	116.32(15)	116.5(2)
C7A–C6A–C5A	122.74(16)	123.17(15)	123.1(2)
O1B–C6B–C5B	120.96(16)	121.02(15)	–
O1B–C6B–C7B	116.36(15)	116.12(15)	–
C7B–C6B–C5B	122.67(16)	122.86(17)	–
C5B–C4B–C13B	121.67(15)	120.36(16)	–
C3B–C4B–C5B	118.45(15)	118.78(16)	–
C3B–C4B–C13B	119.87(16)	120.45(16)	–
C13A–C18A–H18A	119.7	119.3	–
C13A–C18A–C17A	120.69(15)	121.5(2)	122.7(3)
C17A–C18A–H18A	119.7	119.3	–
C18A–C17A–H17A	120.5	120.0	120.6
C16A–C17A–C18A	119.04(16)	120.0(2)	118.8(3)
C16A–C17A–H17A	120.5	120.0	120.6
C13–C14–C119	–	–	119.5(2)
C15–C14–C119	–	–	118.1(2)
C13–C18–C120	–	–	119.4(2)
C17–C18–C120	–	–	117.8(2)
N21–C25–H25A	–	–	109.5
N21–C25–H25B	–	–	109.5
N21–C25–H25C	–	–	109.5
H25A–C25–H25B	–	–	109.5
H25A–C25–H25C	–	–	109.5
H25B–C25–H25C	–	–	109.5
O23–C22–N21	–	–	123.9(3)
O23–C22–H22	–	–	118.0
N21–C22–H22	–	–	118.0
C6B–C7B–H7B	120.4	120.7	–
C8B–C7B–C6B	119.23(16)	118.57(17)	–
C8B–C7B–H7B	120.4	120.7	–
C14B–C13B–C4B	121.05(16)	120.5(2)	–
C14B–C13B–C18B	119.01(16)	118.1(2)	–
C18B–C13B–C4B	119.92(16)	121.3(2)	–
C13A–C14A–H14A	119.8	–	–
C13A–C14A–C119	–	119.61(15)	–
C13B–C14B–C11	–	120.23(17)	–
C15A–C14A–C13A	120.35(16)	121.5(2)	122.4(3)
C15A–C14A–H14A	119.8	–	–
C15A–C14A–C119	–	118.91(17)	–

C15A–C16A–C119	119.67(13)	–	–
C15A–C16A–C17A	121.76(15)	119.9(2)	120.7(3)
C17A–C16A–C119	118.57(14)	–	–
C17A–C16A–H16A	–	120.1	119.6
C5B–C10B–H10B	119.4	119.6	–
C9B–C10B–C5B	121.17(16)	120.84(17)	–
C9B–C10B–H10B	119.4	119.6	–
C5A–C10A–H10A	119.4	119.7	119.6
C9A–C10A–C5A	121.10(16)	120.63(16)	120.8(3)
C9A–C10A–H10A	119.4	119.7	119.6
N21–C24–H24A	–	–	109.5
N21–C24–H24B	–	–	109.5
N21–C24–H24C	–	–	109.5
H24A–C24–H24B	–	–	109.5
H24A–C24–H24C	–	–	109.5
H24B–C24–H24C	–	–	109.5
C7B–C8B–H8B	120.1	119.9	–
C7B–C8B–C9B	119.75(17)	120.21(17)	–
C9B–C8B–H8B	120.1	119.9	–
C10B–C9B–C8B	120.34(17)	120.23(17)	–
C10B–C9B–H9B	119.8	119.9	–
C8B–C9B–H9B	119.8	119.9	–
C6A–C7A–H7A	120.5	120.9	120.7
C8A–C7A–C6A	118.96(16)	118.25(16)	118.5(3)
C8A–C7A–H7A	120.5	120.9	120.7
C14B–C15B–H15B	120.6	120.9	–
C16B–C15B–H15B	120.6	120.9	–
C16B–C15B–C14B	118.86(17)	118.3(2)	–
C13B–C14B–H14B	119.6	–	–
C15B–C14B–C13B	120.74(17)	121.9(2)	–
C15B–C14B–H14B	119.6	–	–
C7A–C8A–H8A	120.0	119.8	120.1
C7A–C8A–C9A	119.97(17)	120.40(16)	119.9(3)
C9A–C8A–H8A	120.0	119.8	120.1
C15B–C16B–C11	119.81(15)	–	–
C17B–C16B–C11	118.50(15)	–	–
C17B–C16B–H16B	–	119.5	–
C15B–C16B–H16B	–	119.5	–
C15B–C14B–C11	–	117.91(18)	–
C15A–C16A–H16A	–	120.1	119.6
C17B–C16B–C15B	121.69(16)	121.0(2)	–
C16B–C17B–H17B	120.6	120.2	–
C16B–C17B–C18B	118.87(17)	119.6(2)	–

C18B–C17B–H17B	120.6	120.2	–
C13B–C18B–H18B	119.6	119.4	–
C17B–C18B–C13B	120.81(17)	121.2(2)	–
C17B–C18B–H18B	119.6	119.4	–
C10A–C9A–C8A	120.36(17)	120.41(16)	120.5(3)
C10A–C9A–H9A	119.8	119.8	119.8
C8A–C9A–H9A	119.8	119.8	119.8
C18Y–C13Y–C4B	–	126.8(5)	–
C18Y–C13Y–C14Y	–	120.0	–
C14Y–C13Y–C4B	–	113.1(5)	–
C13Y–C18Y–H18Y	–	120.0	–
C17Y–C18Y–C13Y	–	120.0	–
C17Y–C18Y–H18Y	–	120.0	–
C18Y–C17Y–H17Y	–	120.0	–
C16Y–C17Y–C18Y	–	120.0	–
C16Y–C17Y–H17Y	–	120.0	–
C17Y–C16Y–H16Y	–	120.0	–
C15Y–C16Y–C17Y	–	120.0	–
C15Y–C16Y–H16Y	–	120.0	–
C16Y–C15Y–H15Y	–	120.0	–
C16Y–C15Y–C14Y	–	120.0	–
C14Y–C15Y–H15Y	–	120.0	–
C13Y–C14Y–C12	–	120.0(5)	–
C15Y–C14Y–C12	–	120.0(5)	–
C15Y–C14Y–C13Y	–	120.0	–
C14X–C13X–C4A	–	114.6(9)	–
C14X–C13X–C18X	–	120.0	–
C18X–C13X–C4A	–	125.2(9)	–
C13X–C14X–C13	–	118.3(8)	–
C15X–C14X–C13	–	121.6(8)	–
C15X–C14X–C13X	–	120.0	–
C14X–C15X–H15X	–	120.0	–
C14X–C15X–C16X	–	120.0	–
C16X–C15X–H15X	–	120.0	–
C15X–C16X–H16X	–	120.0	–
C17X–C16X–C15X	–	120.0	–
C17X–C16X–H16X	–	120.0	–
C16X–C17X–H17X	–	120.0	–
C16X–C17X–C18X	–	120.0	–
C18X–C17X–H17X	–	120.0	–
C13X–C18X–H18X	–	120.0	–
C17X–C18X–C13X	–	120.0	–
C17X–C18X–H18X	–	120.0	–

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполук **79g**, **86a**, **86c**

Таблиця Б 10

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполук **79g**, **86a**, **86c**

	79g	86c	86a
Брутто-формула	$C_{14}H_9BrN_2O_2$	$C_{15}H_{11}N_3O_4$	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
Формульна маса, г/моль	317.14	297.27	286.71
Температура, К	295(2)	295(2)	100.01(10)
Довжина хвилі, Å	0.71073	1.54184	1.54184
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P2_1/n$ (14)	Триклінна, $P\bar{1}$ (2)	Моноклінна, $P2_1/c$ (14)
Параметри чарунки			
a , Å	7.675(3)	7.119(3)	8.369(3)
b , Å	11.204(4)	9.206(4)	17.778(6)

$c, \text{\AA}$	14.940(5)	11.756(5)	8.971(3)
$\alpha, ^\circ$	90	70.66(3)	90
$\beta, ^\circ$	91.57(3)	83.26(3)	92.35(3)
$\gamma, ^\circ$	90	78.01(3)	90
$V, \text{\AA}^3$	1284.2(8)	710.1(5)	1333.6(8)
Z	4	2	4
$\rho, \text{г/см}^3$	1.640	1.390	1.428
$\mu, \text{мм}^{-1}$	3.199	0.870	2.564
$F(000)$	632	308	592
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	29.24	74.07	73.72
Розмір кристалу, мм^3	0.24×0.08×0.07	0.17×0.06×0.04	0.24×0.16×0.04
Колір	безбарвний	безбарвний	безбарвний
відбиття виміряні	20610	16221	5713
відбиття незалежні	3277	2843	2602
Число параметрів, що підлягають уточненню	194	200	182
S, Goof	1.039	1.038	1.096
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0452, wR_1 = 0.1132$	$R_1 = 0.0432, wR_1 = 0.1289$	$R_1 = 0.0676, wR_1 = 0.2054$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0863, wR_2 = 0.1325$	$R_2 = 0.0544, wR_2 = 0.1415$	$R_2 = 0.0774, wR_2 = 0.2197$

Таблиця Б 11

Міжатомні віддалі у сполуках **79g**, **86a**, **86c**

	79g	86c	86a
Br1A–C13A	1.79(2)	–	–
Br1–C13	1.877(4)	–	–
Cl20–C15	–	–	1.720(3)
O1–N2	1.370(4)	1.379(2)	1.374(3)
O1–C5	1.411(4)	1.401(2)	1.408(4)
O18–C5	1.204(4)	1.213(2)	1.208(4)
N2–N3	1.308(3)	1.3138(18)	1.326(3)
N3–C4	1.342(4)	1.338(2)	1.347(4)
N3–C6	1.444(4)	1.442(2)	1.455(3)
N20–O22	–	1.213(2)	–
N20–O21	–	1.213(2)	–
N20–C13	–	1.471(2)	–

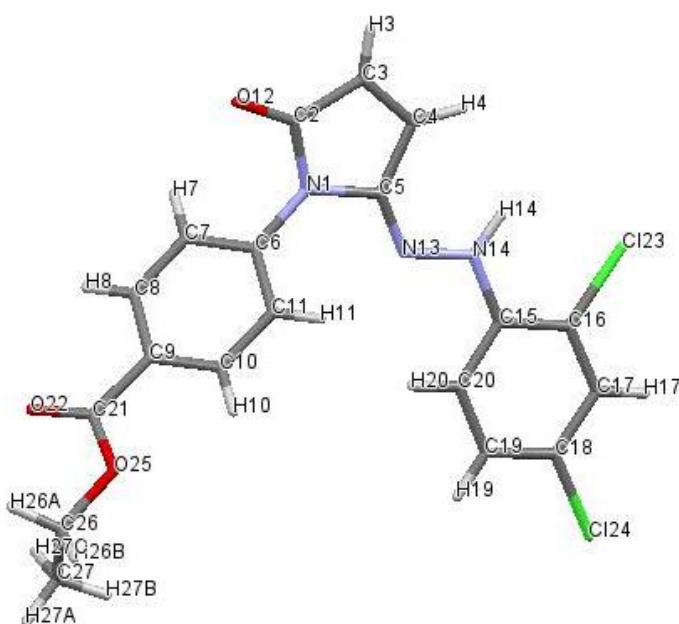
C4–C5	1.411(4)	1.406(2)	1.422(4)
C4–C12	1.488(4)	1.470(2)	1.464(4)
C4–C12A	1.43(2)	–	–
C6–C11	1.354(5)	1.376(3)	1.374(4)
C6–C7	1.377(5)	1.376(3)	1.389(4)
C11–H11	0.9300	0.9300	0.9500
C11–C10	1.383(5)	1.370(3)	1.388(4)
C10–H10	0.9300	0.9300	0.9500
C10–C9	1.367(6)	1.375(3)	1.404(4)
C9–H9	0.9300	–	–
C9–C8	1.359(6)	1.385(3)	1.389(4)
C8–H8	0.9300	0.9300	0.9500
C8–C7	1.385(5)	1.373(3)	1.387(4)
C7–H7	0.9300	0.9300	0.9500
C12–C13	1.390(5)	1.397(2)	1.401(4)
C12–C17	1.363(7)	1.383(2)	1.394(4)
C13–C14	1.381(5)	1.375(2)	1.379(4)
C13–H13	–	–	0.9500
C14–H14	0.9300	0.9300	0.9500
C14–C15	1.371(7)	1.372(3)	1.394(4)
C15–H15	0.9300	0.9300	–
C15–C16	1.364(6)	1.379(3)	1.386(4)
C16–H16	0.9300	0.9300	0.9500
C16–C17	1.384(6)	1.379(2)	1.391(4)
C17–H17	0.9300	0.9300	0.9500
C12A–C13A	1.3900	–	–
C12A–C17A	1.3900	–	–
C13A–C14A	1.3900	–	–
C14A–H14A	0.9300	–	–
C14A–C15A	1.3900	–	–
C15A–H15A	0.9300	–	–
C15A–C16A	1.3900	–	–
C16A–H16A	0.9300	–	–
C16A–C17A	1.3900	–	–
C17A–H17A	0.9300	–	–
C9–C19	–	1.512(3)	1.510(4)
C19–H19A	–	0.9600	0.9800
C19–H19B	–	0.9600	0.9800
C19–H19C	–	0.9600	0.9800

Таблиця Б 12

Валентні кути у сполуках **79g, 86a, 86c**

N2–O1–C5	111.4(2)	111.22(13)	111.4(2)
N3–N2–O1	103.9(2)	103.62(13)	103.8(2)
N2–N3–C4	115.4(2)	115.07(15)	115.2(2)
N2–N3–C6	117.4(2)	117.66(14)	114.8(2)
C4–N3–C6	127.2(2)	127.25(13)	129.9(2)
N3–C4–C5	105.9(3)	106.25(14)	105.5(2)
N3–C4–C12	123.7(3)	124.31(15)	127.8(2)
N3–C4–C12A	127.5(11)	–	–
O22–N20–O21	–	123.61(19)	–
O22–N20–C13	–	117.95(17)	–
O21–N20–C13	–	118.42(15)	–
C5–C4–C12	129.9(3)	129.15(15)	126.6(3)
C5–C4–C12A	121.8(11)	–	–
O18–C5–O1	120.6(3)	121.04(15)	121.0(3)
O18–C5–C4	136.0(3)	135.10(16)	134.9(3)
C4–C5–O1	103.4(3)	103.83(15)	104.0(2)
C11–C6–N3	119.0(3)	119.76(16)	118.6(2)
C12–C13–N20	–	120.50(14)	–
C14–C13–N20	–	117.29(15)	–
C14–C15–C120	–	–	119.1(2)
C16–C15–C120	–	–	119.8(2)
C11–C6–C7	122.2(3)	121.30(18)	122.0(2)
C7–C6–N3	118.7(3)	118.93(16)	119.2(2)
C6–C11–H11	120.6	120.8	120.4
C6–C11–C10	118.8(4)	118.48(19)	119.2(3)
C10–C11–H11	120.6	120.8	120.4
C11–C10–H10	120.1	118.9	119.6
C9–C10–C11	119.7(4)	122.1(2)	120.8(3)
C9–C10–H10	120.1	118.9	119.6
C10–C9–H9	119.5	–	–
C8–C9–C10	121.0(4)	117.9(2)	117.9(3)
C8–C9–H9	119.5	–	–
C9–C8–H8	120.0	119.3	118.9
C9–C8–C7	120.1(4)	121.4(2)	122.3(3)
C7–C8–H8	120.0	119.3	118.9
C6–C7–C8	118.1(4)	118.75(19)	117.8(3)
C6–C7–H7	120.9	120.6	121.1
C8–C7–H7	120.9	120.6	121.1
C13–C12–C4	120.8(3)	122.93(14)	117.3(2)
C17–C12–C4	121.2(3)	119.79(14)	123.5(2)
C17–C12–C13	117.9(3)	117.18(14)	119.2(2)

C12–C13–H13	–	–	119.8
C14–C13–H13	–	–	119.8
C12–C13–Br1	119.7(3)	–	–
C14–C13–Br1	119.4(3)	–	–
C14–C13–C12	120.9(4)	122.17(16)	120.4(3)
C13–C14–H14	120.4	120.4	120.2
C15–C14–C13	119.1(5)	119.28(16)	119.6(2)
C15–C14–H14	120.4	120.4	120.2
C14–C15–H15	119.4	120.0	–
C16–C15–C14	121.2(4)	119.94(15)	121.1(2)
C16–C15–H15	119.4	120.0	–
C15–C16–H16	120.7	119.8	120.6
C15–C16–C17	118.7(4)	120.39(17)	118.9(3)
C17–C16–H16	120.7	119.8	120.6
C8–C9–C19)	–	120.2(2	121.3(3)
C10–C9–C19	–	121.9(2)	120.8(3)
C12–C17–C16	122.1(5)	120.99(16)	120.9(2)
C12–C17–H17	119.0	119.5	119.6
C16–C17–H17	119.0	119.5	119.6
C13A–C12A–C4	118.1(18)	–	–
C13A–C12A–C17A	120.0	–	–
C17A–C12A–C4	121.6(18)	–	–
C12A–C13A–Br1A	118.8(18)	–	–
C14A–C13A–Br1A	120.3(18)	–	–
C14A–C13A–C12A	120.0	–	–
C13A–C14A–H14A	120.0	–	–
C13A–C14A–C15A	120.0	–	–
C15A–C14A–H14A	120.0	–	–
C14A–C15A–H15A	120.0	–	–
C16A–C15A–C14A	120.0	–	–
C16A–C15A–H15A	120.0	–	–
C15A–C16A–H16A	120.0	–	–
C15A–C16A–C17A	120.0	–	–
C17A–C16A–H16A	120.0	–	–
C12A–C17A–H17A	120.0	–	–
C16A–C17A–C12A	120.0	–	–
C16A–C17A–H17A	120.0	–	–
C9–C19–H19A	–	109.5	109.5
C9–C19–H19B	–	109.5	109.5
C9–C19–H19C	–	109.5	109.5
H19A–C19–H19B	–	109.5	109.5
H19A–C19–H19C	–	109.5	109.5
H19B–C19–H19C	–	109.5	109.5

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **91e**

Таблиця Б 13

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **91e**

Брутто-формула	$C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_3$
Формульна маса, г/моль	404.24
Температура, К	99.9(3)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, I_2/a (15)
Параметри чарунки	
a , Å	12.779(4)
b , Å	7.584(3)
c , Å	36.197(6)
α , °	90
β , °	97.92(3)
γ , °	90
V , Å ³	3474.6(19)
Z	8
ρ , г/см ³	1.546
μ , мм ⁻¹	0.401
$F(000)$	1664
θ_{\max} , °	29.57
Розмір кристалу, мм ³	0.59 × 0.19 × 0.02

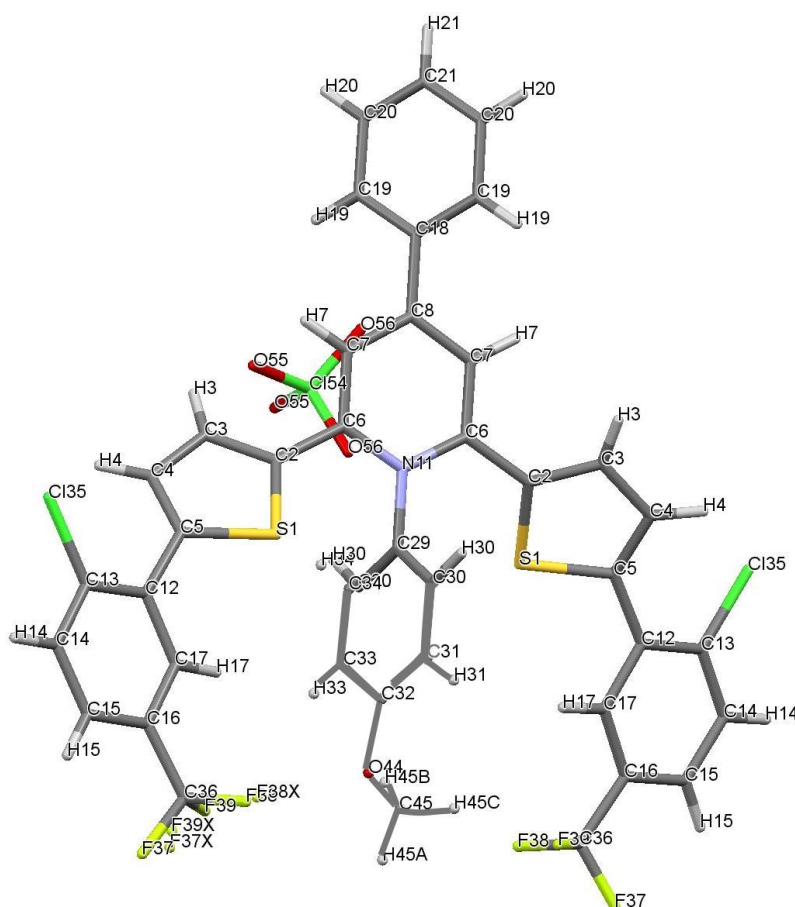
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	24974
відбиття незалежні	4409
Число параметрів, що підлягають уточненню	245
S , <i>Goof</i>	1.014
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0582$, $wR_1 = 0.1110$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1206$, $wR_2 = 0.1349$

Таблиця Б 14

Міжатомні віддалі і валентні кути у сполуці **91e**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
C123–C16	1.737(3)	C21–O25–C26	115.9(2)
C124–C18	1.747(3)	C5–N1–C6	126.7(2)
O12–C2	1.225(3)	C2–N1–C6	122.6(2)
O22–C21	1.211(3)	C2–N1–C5	110.2(2)
O25–C21	1.345(3)	N13–N14–H14	121.1
O25–C26	1.459(3)	N13–N14–C15	117.8(2)
N1–C6	1.430(3)	C15–N14–H14	121.1
N1–C5	1.415(3)	C5–N13–N14	118.8(2)
N1–C2	1.384(3)	C7–C6–N1	118.9(2)
N14–H14	0.8800	C11–C6–N1	120.0(2)
N14–N13	1.350(3)	C11–C6–C7	121.0(3)
N14–C15	1.401(3)	C10–C9–C21	121.9(3)
N13–C5	1.289(3)	C8–C9–C21	118.8(2)
C6–C7	1.395(4)	C8–C9–C10	119.2(3)
C6–C11	1.382(4)	N1–C5–C4	106.2(2)
C9–C21	1.484(4)	N13–C5–N1	119.8(2)
C9–C10	1.402(4)	N13–C5–C4	134.0(2)
C9–C8	1.391(4)	N14–C15–C16	120.3(3)
C5–C4	1.452(4)	C20–C15–N14	122.2(2)
C15–C16	1.404(4)	C20–C15–C16	117.6(3)
C15–C20	1.394(4)	O22–C21–O25	123.7(3)
C10–H10	0.9500	O22–C21–C9	124.1(3)
C10–C11	1.383(4)	O25–C21–C9	112.3(2)
C2–C3	1.478(4)	C9–C10–H10	120.0
C7–H7	0.9500	C11–C10–C9	120.1(3)
C7–C8	1.383(4)	C11–C10–H10	120.0
C16–C17	1.373(4)	O12–C2–N1	125.9(2)
C3–H3	0.9500	O12–C2–C3	128.4(3)

C3-C4	1.339(4)	N1-C2-C3	105.6(2)
C11-H11	0.9500	C6-C7-H7	120.5
C4-H4	0.9500	C8-C7-C6	118.9(3)
C8-H8	0.9500	C8-C7-H7	120.5
C20-H20	0.9500	C15-C16-C123	119.8(2)
C20-C19	1.384(4)	C17-C16-C123	118.5(2)
C18-C17	1.378(4)	C17-C16-C15	121.7(3)
C18-C19	1.387(4)	C2-C3-H3	125.4
C17-H17	0.9500	C4-C3-C2	109.2(3)
C19-H19	0.9500	C4-C3-H3	125.4
C26-H26A	0.9900	C6-C11-C10	119.8(2)
C26-H26B	0.9900	C6-C11-H11	120.1
C26-C27	1.505(4)	C10-C11-H11	120.1
C27-H27A	0.9800	C5-C4-H4	125.6
C27-H27B	0.9800	C3-C4-C5	108.8(2)
C27-H27C	0.9800	C3-C4-H4	125.6
		C9-C8-H8	119.5
		C7-C8-C9	120.9(2)
		C7-C8-H8	119.5
		C15-C20-H20	119.4
		C19-C20-C15	121.2(3)
		C19-C20-H20	119.4
		C17-C18-C124	118.7(2)
		C17-C18-C19	120.8(3)
		C19-C18-C124	120.5(2)
		C16-C17-C18	119.3(3)
		C16-C17-H17	120.3
		C18-C17-H17	120.3
		C20-C19-C18	119.3(3)
		C20-C19-H19	120.3
		C18-C19-H19	120.3
		O25-C26-H26A	109.5
		O25-C26-H26B	109.5
		O25-C26-C27	110.5(2)
		H26A-C26-H26B	108.1
		C27-C26-H26A	109.5
		C27-C26-H26B	109.5
		C26-C27-H27A	109.5
		C26-C27-H27B	109.5
		C26-C27-H27C	109.5
		H27A-C27-H27B	109.5
		H27A-C27-H27C	109.5
		H27B-C27-H27C	109.5

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **97b**

Таблиця Б 15

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **97b**

Брутто-формула	$C_{40}H_{24}Cl_3F_6NO_5S_2$
Формульна маса, г/моль	883.07
Температура, К	80.00(17)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Ромбічна, $Fddd$ (70)
Параметри чарунки	
a , Å	11.064(4)
b , Å	35.995(8)
c , Å	38.754(8)
α , °	90
β , °	90
γ , °	90
V , Å ³	15434(7)
Z	16

ρ , г/см ³	1.520
μ , мм ⁻¹	0.421
$F(000)$	7168
θ_{\max} , °	30.70
Розмір кристалу, мм ³	0.38×0.08×0.04
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	17467
відбиття незалежні	5326
Число параметрів, що підлягають уточненню	286
S , <i>Goof</i>	1.008
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0601$, $wR_1 = 0.0898$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1430$, $wR_2 = 0.1130$

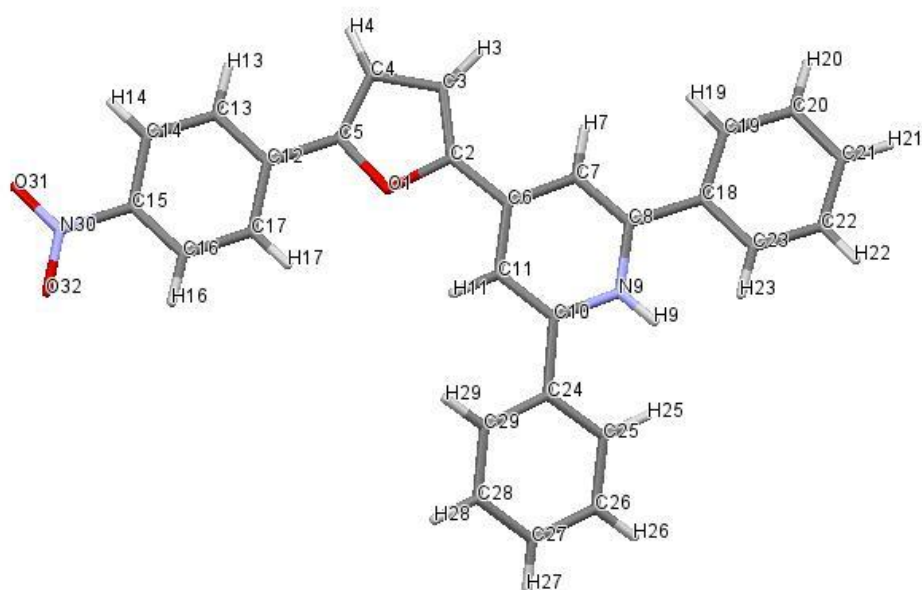
Таблиця Б 16

Міжатомні віддалі і валентні кути у сполучі **97b**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
C154–O55	1.4424(19)	O55–C154–O55	109.46(16) 2_665
C154–O55	1.4423(19) 2_665	O56–C154–O55	110.08(11) 2_665 2_665
C154–O56	1.4383(19)	O56–C154–O55	110.08(11)
C154–O56	1.4382(19) 2_665	O56–C154–O55	108.98(11) 2_665
S1–C2	1.730(3)	O56–C154–O55	108.98(11) 2_665
S1–C5	1.718(3)	O56–C154–O56	109.26(17) 2_665
C135–C13	1.745(3)	C5–S1–C2	92.04(13)
F39–C36	1.339(4)	C6–N11–C6	121.3(3) 12
N11–C6	1.369(3)	C6–N11–C29	119.34(15) 12
N11–C6	1.369(3) 12	C6–N11–C29	119.35(15)
N11–C29	1.461(4)	N11–C6–C7	119.2(2)
F38–C36	1.322(4)	N11–C6–C2	121.2(2)
F37–C36	1.318(3)	C7–C6–C2	119.5(2)
C6–C7	1.381(3)	C7–C8–C18	121.00(17)
C6–C2	1.465(4)	C7–C8–C18	121.01(17) 12
C8–C18	1.489(5)	C7–C8–C7	118.0(3) 12
C8–C7	1.389(3)	C19–C18–C8	120.07(17) 12
C8–C7	1.389(3) 12	C19–C18–C8	120.07(17)
C18–C19	1.391(3)	C19–C18–C19	119.9(3) 12
C18–C19	1.391(3) 12	C6–C7–C8	121.1(3)
C7–H7	0.9500	C6–C7–H7	119.5
C29–C30	1.378(11) 12	C8–C7–H7	119.5

C29-C30	1.378(11)	C30-C29-N11	118.0(4)
C29-C34	1.396(12)	C30-C29-N11	118.0(4) 12
C3-H3	0.9500	C30-C29-C30	124.0(9) 12
C3-C2	1.371(3)	C30-C29-C34	120.8(4)
C3-C4	1.409(4)	C30-C29-C34	9.4(8) 12
C12-C17	1.398(4)	C34-C29-N11	120.3(5)
C12-C5	1.478(3)	C2-C3-H3	123.3
C12-C13	1.394(4)	C2-C3-C4	113.5(2)
C16-C36	1.501(4)	C4-C3-H3	123.3
C16-C15	1.377(4)	C6-C2-S1	123.9(2)
C16-C17	1.387(4)	C3-C2-S1	110.60(19)
C14-H14	0.9500	C3-C2-C6	125.3(2)
C14-C15	1.385(4)	C17-C12-C5	118.2(2)
C14-C13	1.391(4)	C13-C12-C17	117.2(2)
C36-F37X	1.338(18)	C13-C12-C5	124.6(2)
C36-F39X	1.28(2)	C15-C16-C36	121.2(3)
C36-F38X	1.31(2)	C15-C16-C17	120.3(3)
C4-H4	0.9500	C17-C16-C36	118.4(3)
C4-C5	1.375(4)	C15-C14-H14	120.0
C15-H15	0.9500	C15-C14-C13	120.0(3)
C17-H17	0.9500	C13-C14-H14	120.0
C19-H19	0.9500	F39-C36-C16	112.0(3)
C19-C20	1.391(3)	F38-C36-F39	105.5(3)
C30-H30	0.9500	F38-C36-C16	111.8(3)
C30-C31	1.374(12)	F37-C36-F39	106.4(3)
C20-H20	0.9500	F37-C36-F38	107.1(3)
C20-C21	1.381(4)	F37-C36-C16	113.6(3)
C21-C20	1.381(4) 12	F37X-C36-C16	116.2(8)
C21-H21	0.9500	F39X-C36-C16	114.8(8)
O44-C45	1.439(8)	F39X-C36-F37X	105.7(10)
O44-C32	1.367(6)	F39X-C36-F38X	100.2(12)
C45-H45A	0.9800	F38X-C36-C16	116.1(8)
C45-H45B	0.9800	F38X-C36-F37X	101.8(11)
C45-H45C	0.9800	C3-C4-H4	123.8
C32-C33	1.39(2)	C5-C4-C3	112.5(3)
C32-C31	1.41(2)	C5-C4-H4	123.8
C33-H33	0.9500	C16-C15-C14	119.5(3)
C33-C34	1.393(12)	C16-C15-H15	120.3
C31-H31	0.9500	C14-C15-H15	120.3
C34-H34	0.9500	C12-C17-H17	119.3
		C16-C17-C12	121.5(3)
		C16-C17-H17	119.3
		C12-C5-S1	117.1(2)

C4-C5-S1	111.4(2)
C4-C5-C12	131.2(3)
C18-C19-H19	120.1
C18-C19-C20	119.8(3)
C20-C19-H19	120.1
C12-C13-C135	120.4(2)
C14-C13-C135	118.1(2)
C14-C13-C12	121.5(3)
C29-C30-H30	118.8
C31-C30-C29	122.4(9)
C31-C30-H30	118.8
C19-C20-H20	119.9
C21-C20-C19	120.2(3)
C21-C20-H20	119.9
C20-C21-C20	120.2(4) 12
C20-C21-H21	119.9
C20-C21-H21	119.9 12
C32-O44-C45	117.6(11)
O44-C45-H45A	109.5
O44-C45-H45B	109.5
O44-C45-H45C	109.5
H45A-C45-H45B	109.5
H45A-C45-H45C	109.5
H45B-C45-H45C	109.5
O44-C32-C33	115.8(17)
O44-C32-C31	123.8(16)
C33-C32-C31	120.3(4)
C32-C33-H33	119.0
C32-C33-C34	121.9(9)
C34-C33-H33	119.0
C30-C31-C32	117.3(9)
C30-C31-H31	121.3
C32-C31-H31	121.3
C29-C34-H34	121.5
C33-C34-C29	116.9(9)
C33-C34-H34	121.5

Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **104a**

Таблиця Б 17

Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **104a**

Брутто-формула	$C_{27}H_{18}N_2O_3$
Формульна маса, г/моль	418.43
Температура, К	79.95(19)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P2_1/n$ (14)
Параметри чарунки	
a , Å	8.703(5)
b , Å	21.094(9)
c , Å	11.705(7)
α , °	90
β , °	109.66(4)
γ , °	90
V , Å ³	2023.6(19)
Z	4
ρ , г/см ³	1.373
μ , мм ⁻¹	0.091
$F(000)$	872
θ_{\max} , °	28.74
Розмір кристалу, мм ³	0.23 × 0.13 × 0.02

Колір	безбарвний
відбиття виміряні	4637
відбиття незалежні	289
Число параметрів, що підлягають уточненню	0
<i>S, Goof</i>	1.00
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.1016, wR_1 = 0.1922$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.3733, wR_2 = 0.3258$

Таблиця Б 18

Міжатомні віддалі і валентні кути у сполуці **104a**

Міжатомні віддалі		Валентні кути	
O1–C5	1.399(9)	C2–O1–C5	108.1(6)
O1–C2	1.373(7)	C8–N9–H9	120.9
O32–N30	1.236(8)	C10–N9–H9	120.9
O31–N30	1.238(8)	C10–N9–C8	118.1(7)
N9–H9	0.8800	O32–N30–O31	123.3(7)
N9–C8	1.358(8)	O32–N30–C15	117.9(7)
N9–C10	1.355(8)	O31–N30–C15	118.8(7)
N30–C15	1.469(9)	C5–C4–H4	126.9
C4–H4	0.9500	C5–C4–C3	106.1(7)
C4–C5	1.357(9)	C3–C4–H4	126.9
C4–C3	1.441(9)	C6–C11–H11	119.8
C11–H11	0.9500	C10–C11–H11	119.8
C11–C6	1.376(9)	C10–C11–C6	120.4(7)
C11–C10	1.373(10)	C8–C7–H7	120.0
C7–H7	0.9500	C8–C7–C6	120.1(7)
C7–C8	1.367(9)	C6–C7–H7	120.0
C7–C6	1.412(9)	O1–C5–C12	116.1(6)
C5–C12	1.468(9)	C4–C5–O1	109.4(6)
C12–C17	1.382(9)	C4–C5–C12	134.4(8)
C12–C13	1.376(10)	C17–C12–C5	119.0(7)
C18–C8	1.492(9)	C13–C12–C5	120.2(7)
C18–C19	1.385(9)	C13–C12–C17	120.8(7)
C18–C23	1.397(10)	C19–C18–C8	123.0(7)
C24–C10	1.506(10)	C19–C18–C23	117.3(6)
C24–C29	1.393(9)	C23–C18–C8	119.7(7)
C24–C25	1.384(11)	C29–C24–C10	120.3(8)
C2–C6	1.435(10)	C25–C24–C10	120.1(7)
C2–C3	1.370(10)	C25–C24–C29	119.6(8)

C17-H17	0.9500	N9-C8-C7	121.9(6)
C17-C16	1.401(9)	N9-C8-C18	115.5(7)
C3-H3	0.9500	C7-C8-C18	122.6(7)
C14-H14	0.9500	O1-C2-C6	115.8(6)
C14-C15	1.401(10)	C3-C2-O1	108.3(7)
C14-C13	1.397(9)	C3-C2-C6	135.8(6)
C15-C16	1.374(10)	C11-C6-C7	117.3(7)
C16-H16	0.9500	C11-C6-C2	120.9(7)
C20-H20	0.9500	C7-C6-C2	121.7(7)
C20-C19	1.399(9)	C12-C17-H17	120.5
C20-C21	1.372(10)	C12-C17-C16	118.9(7)
C19-H19	0.9500	C16-C17-H17	120.5
C21-H21	0.9500	C4-C3-H3	125.9
C21-C22	1.374(10)	C2-C3-C4	108.1(6)
C26-H26	0.9500	C2-C3-H3	125.9
C26-C25	1.400(10)	N9-C10-C11	122.2(7)
C26-C27	1.384(9)	N9-C10-C24	114.8(7)
C29-H29	0.9500	C11-C10-C24	122.8(6)
C29-C28	1.390(10)	C15-C14-H14	121.4
C25-H25	0.9500	C13-C14-H14	121.4
C22-H22	0.9500	C13-C14-C15	117.2(7)
C22-C23	1.384(9)	C14-C15-N30	118.3(8)
C13-H13	0.9500	C16-C15-N30	119.8(7)
C23-H23	0.9500	C16-C15-C14	121.9(7)
C27-H27	0.9500	C17-C16-H16	120.1
C27-C28	1.387(11)	C15-C16-C17	119.8(7)
C28-H28	0.9500	C15-C16-H16	120.1
		C19-C20-H20	120.1
		C21-C20-H20	120.1
		C21-C20-C19	119.8(7)
		C18-C19-C20	121.5(8)
		C18-C19-H19	119.2
		C20-C19-H19	119.2
		C20-C21-H21	120.1
		C20-C21-C22	119.7(7)
		C22-C21-H21	120.1
		C25-C26-H26	119.6
		C27-C26-H26	119.6
		C27-C26-C25	120.7(9)
		C24-C29-H29	119.8
		C28-C29-C24	120.4(8)
		C28-C29-H29	119.8
		C24-C25-C26	119.7(7)

C24-C25-H25	120.2
C26-C25-H25	120.2
C21-C22-H22	119.7
C21-C22-C23	120.6(8)
C23-C22-H22	119.7
C12-C13-C14	121.4(7)
C12-C13-H13	119.3
C14-C13-H13	119.3
C18-C23-H23	119.5
C22-C23-C18	121.0(8)
C22-C23-H23	119.5
C26-C27-H27	120.3
C26-C27-C28	119.4(9)
C28-C27-H27	120.3
C29-C28-H28	119.9
C27-C28-C29	120.2(8)
C27-C28-H28	119.9

ДОДАТОК В
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ
АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Досліджено антимікробну і протигрибкову активність деяких синтезованих сполук, які було одержано в ході виконання дисертаційної роботи (див. рис. В.1).

Як тест-штами використано п'ять штамів бактерій та два штами мікроскопічних грибків:

- 1) *S. typhimurium* 4414;
- 2) *P. mirabilis* 410;
- 3) *S. aureus* ATCC №25923;
- 4) *P. aeruginosa* ATCC №27853;
- 5) *B. subtilis* ATCC №6633;
- 6) *C. albicans*;
- 7) *S. cerevisiae* 61.

Штами № 1 і 2 належать до родини ентеробактерій і можуть викликати інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту людини. Золотистий стафілокок (штам № 3) часто є причиною гнійно-запальних захворювань. На відміну від попередніх штамів, які є грамнегативними, він належить до грампозитивних бактерій. Псевдомонади (штам № 4) часто зустрічаються у навколишньому середовищі, але можуть викликати захворювання у іммуноскомпрометованих людей. Штам № 5 є сапрофітом, який не спричиняє шкоди здоров'ю людини. Але він здатний утворювати спори, як і деякі високопатогенні для людини бактерії. Штами № 6 і 7 належать до мікроскопічних грибків. Кандіди (№ 6) є патогенними для людини, а сахароміцети (№ 7) належать до „істинних” грибів і не патогенні.

Цифри у таблиці означають найнижчу концентрацію речовини (мкг/мл), яка повністю пригнітила ріст тест-штаму, тобто проявила як мінімум бактеріо- або мікостатичну дію.

Результати досліджень наведено в табл. В.1. У відношенні до Грам-негативних тест-штамів бактерій (сальмонел, протейо та псевдомонад), та у відношенні до

несправжніх грибів (*S.albicans*) активності не виявлено, або вона спостерігалась тільки при найвищій вивченій концентрації – 500мкг/мл. Найвища активність виявлена у відношенні до „істинних” грибів – штаму № 7 (*S.cerevisiae 61*). Речовини **50c** і **50h** є перспективними як антимікотичні засоби. Сполуки **39** і **79c** виявились високоактивними відносно золотистого стафілокока. Решта досліджених речовин виявили невисоку активність, або ж не діяли на тест-штами бактерій та грибків.

Таблиця В.1

Антимікробна та антимікотична активність досліджених речовин

Сполука	<i>S. typhi- murium</i> 4414	<i>P. mira- bilis</i> 410	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>P. aerugi- nosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albi- cans</i>	<i>S. cerevi- siae 61</i>
27b	н/а	н/а	н/а	н/а	31,3	500	≤ 62,5
15b	н/а	н/а	125	н/а	н/а	500	500
39	н/а	н/а	15,6	н/а	н/а	500	31,3
17d	н/а	н/а	500	н/а	н/а	500	250
38c	н/а	н/а	500	н/а	н/а	500	31,3
85b	н/а	н/а	125	н/а	н/а	500	250
79c	500	н/а	≤ 3,9	н/а	н/а	500	≤ 62,5
86c	н/а	н/а	250	н/а	н/а	500	500
86a	н/а	н/а	125	н/а	н/а	500	250
79b	н/а	н/а	500	н/а	н/а	500	500
50b	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	500	62,5
50g	н/а	н/а	250	н/а	125	500	15,6
38c	н/а	250	н/а	н/а	н/а	500	62,5
50c	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	250	≤ 3,9
50o	н/а	250	н/а	500	н/а	500	250
50h	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	250	≤ 3,9
45	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	500	62,5
88b	н/а	500	н/а	500	н/а	250	62,5
91e	н/а	500	250	500	125	500	250
16b	н/а	500	125	500	н/а	н/а	250
104a	н/а	500	н/а	500	500	н/а	500
104c	н/а	500	62,5	500	125	500	125
14a	н/а	500	500	н/а	31,3	н/а	500

н/а – речовина не виявила дії у найвищій застосованій концентрації – 500 мкг/мл

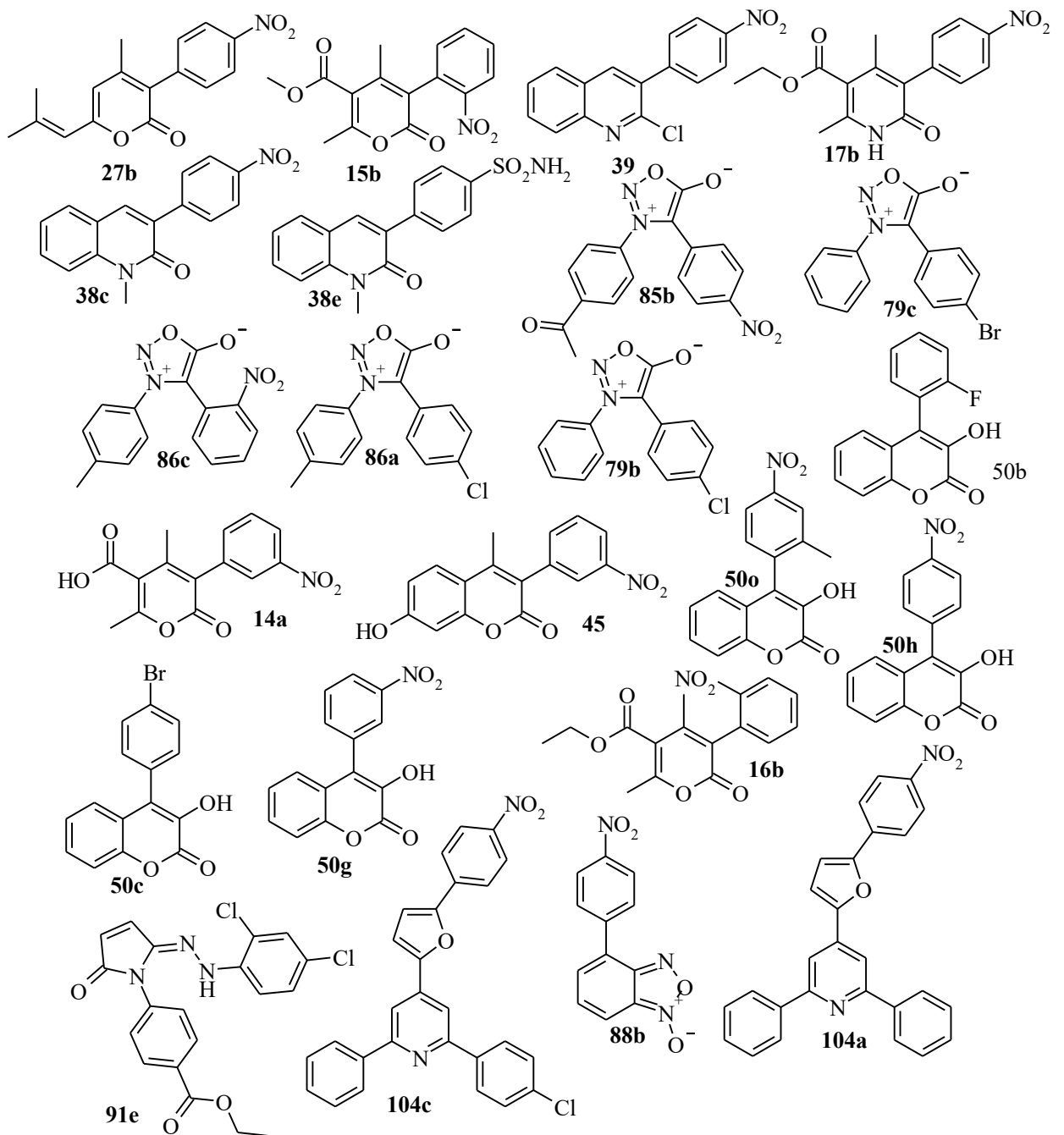


Рис. В.1 Формули досліджених сполук

Методика визначення антимікробної активності

Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. Тест штами бактерій вирощували протягом 18–20 годин на скошеному м'ясо-пептонному агарі (МПА) при температурі +37° С. Біомасу штаму *B.subtilis* ATCC № 6633 вирощували в поживному бульйоні (ПБ) протягом 18 – 20 годин при температурі +37° С. Це дозволяло в подальшому легко отримати потрібну вихідну та робочу суспензії

цього штаму. У випадку ж вирощування на скошеному МПА *B.subtilis* дає ріст у вигляді дуже щільного нальоту, з якого дуже важко отримати гомогенну суспензію. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18–20 годин при температурі +30° С. З отриманих культур готували суспензії з оптичною густиною 0,5 одиниці Макфарланда. Для цього використаний денситометер DEN-1. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації, яка була близькою до $1 \cdot 10^3$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких поживних середовищ – ПБ (для бактерій), та рідкого середовища Сабуро (для грибків). З метою контролю правильності виготовлення робочих суспензій з них робили висіви на МПА (для бактерій) та на тверде середовище Сабуро (у випадку грибків) у чашках Петрі. Для кожної суспензії виконували два паралельні висіви. Чашки інкубувались при +37° С 18–20 годин (для бактерій) та при +30° С 42–44 години (для грибків), після чого проводився підрахунок кількості колоній, які вирости з послідуочим розрахунком концентрацій тест-штамів у робочих суспензіях.

В лунки одноразового стерильного полістиролового планшету вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3,9 мкг/мл).

Планшети з тес-штамами бактерій інкубували у вологій камері при t° +37° С протягом 18–20 годин, з тест-штамами грибків при t° +30° С протягом 42–44 годин, після чого проведено облік результатів.

Отримані дані наведені у таблиці В.1. Ці дослідження виконала Бліндер О.О. у Буковинському державному медичному університеті, м. Чернівці.