

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ВАХУЛА**  
**Андрій Романович**


УДК 547.7+547.72

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬДЕГІДІВ ФУРАНОВОГО РЯДУ У  
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЯХ**

02.00.03 - органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

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

  
А.Р. Вахула

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

Ідентичність усіх примірників дисертації  
ЗАСВІДЧУЮ:

Вчений секретар спеціалізованої вченої  
ради

  
О.Г. Будішевська

Львів – 2019



## АНОТАЦІЯ

*Вахули А.Р.* Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях.

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, 2019.

Наукова праця присвячена розробці нових, ефективних синтетичних схем, за допомогою яких можна одержувати різноманітні гетероциклічні похідні арилфуранів, виходячи з легкодоступних вихідних речовин, із застосуванням малостадійних синтетичних підходів.

Як відомо, альдегіди арилфуранового ряду є практично важливим класом сполук. Вони можуть вступати у реакції гетероциклізацій, конденсації з амінами та сполуками, що містять активну метиленову або метильну групи. Наявність реакційноздатної альдегідної групи в 5-арилфурфуролах відкриває широкі можливості для перетворення їх у різноманітні арилфурановмісні гетероцикли, кислоти, естери, та їхні похідні.

Ми вперше дослідили поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів у трикомпонентній циклізації з бензилом або бензоїном та ацетатом амонію в умовах реакції Радзішевського. Як показали дослідження, при взаємодії 5-арилфурфуролів з бензилом в оцтовій кислоті за наявності надлишку ацетату амонію з виходами 60–80% утворюються похідні імідазолу. При застосуванні бензоїну реакція відбувається за наявності каталізатора – ацетату міді(II). У цьому випадку виходи продуктів реакції дещо нижчі – 30–40%.

Слід відзначити, що розчини деяких 2-(5-арил-2-фурил)-4,5діарил-1*H*-імідазолів при опроміненні ультрафіолетом в діапазоні довжин хвиль 264–405 нм виявляють інтенсивну люмінесценцію.

5-Арилфурфуроли ми застосували для побудови дигідропіридинового циклу (синтез Ганча). Була вивчена поведінка альдегідів з ацетооцтовим естером та карбонатом амонію, внаслідок чого відбувається циклізація з

утворенням 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів. Ацетилацетон реагує з 5-арилфурфуролами і карбонатом амонію аналогічно. Ще одна різновидність реакції Ганча, яку ми успішно реалізували – взаємодія альдегідів арилфуранового ряду з 1,3-циклогександіоном (або димедоном) та 6-аміноурацилом. Реакція відбувається при кип'ятінні компонентів в оцтовому ангідриді з утворенням конденсованої системи гетероциклів – 8,8-*R*-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо [4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів.

Встановлено також, що 5-арилфуран-2-карбальдегіди можуть реагувати і з подвійним надлишком димедону, якщо додати ацетат амонію. Реакція відбувається при кип'ятінні компонентів у етиловому спирті протягом 24–36 год, внаслідок чого утворюються 3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діони.

Зважаючи на те, що поєднання піримідинового і арилфуранового фрагментів є перспективним у контексті медичної хімії, ми детально вивчили поведінку 5-арилфуран-2-карбальдегідів у трикомпонентній циклізації з сечовиною або тіосечовиною і ацетооцтовим естером чи ацетилацетоном в умовах реакції Біджинеллі. З'ясовано, що ці альдегіди реагують з ацетооцтовим естером та сечовиною або тіосечовиною за наявності каталізатора –  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  у середовищі етилового спирту при кип'ятінні протягом 6 год, унаслідок чого були одержані етил 4-[5-(арил-2-фурил)]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати з виходами 59–79%.

Здійснюючи спробу одержання похідних тіопірано[3,2-*b*]пірану за допомогою трикомпонентної реакції сульфокетону, 5-арилфурфуролів та малонодинітрилу (співвідношення реагентів 1:1:1), з'ясували, що замість очікуваних похідних пірану, отримали конденсовані амінодиціанобензени з виходами 34–46%. Зважаючи на стехіометрію реакції, ми повторили синтези зі співвідношенням реагентів 1:1:2, в результаті чого продукти вдалося отримати з виходами 70–88%.

Ще один тип трикомпонентної реакції, яку вдалось реалізувати – формування тіазолідинового циклу з наступною конденсацією Кневенагеля.

Нагріваючи 5-арилфурфуроли у крижаній оцтовій кислоті з хлороцтовою кислотою і бензімідазол-2-тіоном, одержали похідні [1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-ону з арилфурановими замісниками. Хлороцтова кислота у крижаній оцтовій кислоті циклізується з бензімідазол-2-тіоном, формуючи тіазолідиноновий цикл, в якому активна метиленова група в тих же умовах реагує з альдегідами. В таких самих умовах синтезовано й 5-(5-арил-2-фурил)метилен-2-феніл[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-они. Значні синтетичні можливості мають мультикомпонентні реакції за участю ізонітрилів. Ми дослідили можливість використання 5-арилфурфуролів в одній з таких реакцій (реакція Грьобке) на прикладі їхньої взаємодії з циклогексилізоціанідом та 2-амінотіазолом чи 5-бензилсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-аміном. Встановлено, що реакція відбувається при кип'ятінні реагентів в етанолі, причому без каталізатора. На першій стадії утворюються основи Шиффа, які внаслідок [4+1]-циклоприєднання з циклогексилізоціанідом формують заміщені N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміни та N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-амін з арилфурановими замісниками. Реакція регіоселективна, можливі ізомери не утворюються.

Продовжуючи дослідження, ми розробили синтетичну схему одержання ізоіндолів та фуроізоіндолів тандемними циклізаціями продуктів мультикомпонентної реакції. Зокрема, дослідили можливість застосування 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів у чотирикомпонентній реакції Угі з перспективою подальшого внутрішньомолекулярного [2+4] циклоприєднання продукту реакції Угі. Нам вдалось здійснити ці два перетворення в одному реакторі, в однакових умовах (*one pot synthesis*) і, таким чином, реалізувати тандемну реакцію Угі–Дільса-Альдера.

З'ясувалося, що 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни взаємодіють з циклогексилізонітрилом, моноанлідом малеїнової кислоти та ароматичними амінами у середовищі етанолу за схемою реакції Угі. Проте продукт цієї реакції у знайдених умовах виявився лише інтермедіатом. Сполуки містять і дієновий і дієнофільний фрагменти для інтрамолекулярної реакції Дільса-Альдера (IMDA) і у тих самих умовах, що й реакція Угі, відбувається також [4+2]-

циклоприєднання з утворенням фууроізоіндолів. При цьому у внутрішньомолекулярну циклізацію вступає подвійний зв'язок фурану та екзоциклічний подвійний зв'язок. У ролі дієнофіла виступає залишок, утворений моноанлідом малеїнової кислоти. Реакція проходить у доволі м'яких умовах при нетривалому нагріванні.

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

*Ключові слова:* мультикомпонентні реакції, 5-арилфурфуроли, 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни, гетероциклізації, циклоприєднання.

#### Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Vakhula A.R. 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction / A.R. Vakhula, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.I. Lesyuk, V. Kinzhybalo, F.I. Zubkov, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, No 5. – P. 545–549 (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, участь у підготовці статті до друку*).
2. Palchykov V.A. Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one-1,1-dioxide – a versatile building block for the synthesis of new thiopyran-based heterocyclic systems / V.A. Palchykov, R.M. Chabanenko, V.V. Konshin, V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.A. Chigorina, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.R. Vakhula, M.D. Obushak, A.V. Mazera // New J. Chem. – 2018. – Vol. 42, No 2. – P. 1403–1412 (*Особистий внесок: виконання експерименту, синтез заміщених 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1H-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів інтерпретація спектральних даних для цих речовин, участь у підготовці статті до друку*).
3. Горак Ю. Арилювання 3-(2-фурил)акролеїну солями арендіазонію / Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Литвин, А. Вахула, Ю. Гомза, Є.-О. Лаба, В. Матійчук // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2014. – Вип. 55, Ч. 2. – С. 355–359 (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних,*

*підготовка статті до друку).*

4. Вахула А. Синтез 8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідино [4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, О. Лесюк, Н. Козлов, І. Максимович, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип.56, Ч. 2. – С. 254–258 (*Особистий внесок: циклізації 5-арилфурфуролів, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

5. Вахула А. Синтез діетил 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридин-дикарбоксилатів / А. Вахула, Р. Литвин, В. Кінжибало, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 355–359. (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

6. Четвержук Я.А. Термодинамічні властивості насичених розчинів 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фурил]-2-пропенаміду в органічних розчинниках / Я.А. Четвержук, І.Б. Собечко, Ю.І. Горак, В.В. Сергеев, В.В. Кочубей, А.Р. Вахула // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – №1. – Р. 35–39. (*Особистий внесок: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних).*

7. Kos R.V. Solubility of ethyl ester of 2-cyano-3-[5-(4-methylphenyl)-2-furan] acrylic acid in organic solvents / R.V. Kos, I.B. Sobechko, V.V. Kochubey, A.R. Vahula, V.V. Sergeev // Вісник НУ «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – № 841.– С. 14–19. (*Особистий внесок: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних).*

8. Вахула А. Синтез 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів чотирикомпонентною реакцією / А. Вахула, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Р. Литвин // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 292–295 (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

9. Вахула А. Синтез 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, В. Кінжибало, О. Лесюк, О. Мотовильський, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2018. – Вип. 59, Ч. 2. – С. 300–304. (*Особистий внесок: виконання*

експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).

10. Вахула А.Р. Синтез 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолів / А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2014. – № 21. – С. 3–5. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

11. Вахула А.Р. Синтез 2-[(5-арил-2-фурил)метиліден]бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів трикомпонентною реакцією / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2015. – № 22. – С. 3–5. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

12. Лесюк О. Взаємодія 5-арилфурфуролів з метиленактивними сполуками в умовах реакції Ганча / О. Лесюк, В. Карп'як, А. Вахула, В. Кінжибало, Р. Литвин // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2018. – Вип. 59, Ч. 2. – С. 316–320 *(Особистий внесок: виконання експерименту, участь у підготовці статті до друку).*

13. Пат. 93927 Україна, МПК С07D 209/00, С07D 209/02, С07D 209/44. Спосіб одержання 6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4*H*-фуро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 201403922; заявл. 14.04.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.

14. Пат. 94002 Україна, МПК А61К 31/4422. Спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, Є-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 201404731; заявл. 05.05.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.

15. Пат. 94590 Україна, МПК С07D 233/54, С07D 307/48. Спосіб одержання заміщених 2-(5-арил-5-фурил)-4,5-діарил-1*H*-імідазолів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 03921; заявл. 14.04.2014;

опубл. 25.11.2014. Бюл.№ 22.

16. Пат. 95868 Україна, МПК А61К 31/505. Спосіб одержання етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 07984; Заявл. 15.07.2014; Опубл. 12.01.2015. Бюл. № 1.

17. Пат. 103600 Україна, МПК А61К 31/4422, С07С 47/542, С07D 307/36. Спосіб одержання 9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 05596; заявл. 08.06.2015; опубл. 25.12.2015. Бюл. № 24.

18. Пат. 102981 Україна, МПК А61К 31/44. Спосіб одержання 4,6-дизаміщених-2-амінопіридино-3-карбонітрилів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 05608; заявл. 08.06.2015; опубл. 25.11.2015. Бюл. № 22

19. Пат. 115688 Україна, МПК А61К 31/505, А61К 31/47, А61Р 35/00. Спосіб одержання 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № у 2016 11048; заявл. 03.11.2016; опубл. 25.04.2017. Бюл. № 8.

20. Пат. 115627 Україна, МПК С07D 311/00, С07D 311/80. Спосіб одержання 2-аміно-7-*R*-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № у 2016 10538; заявл. 18.10.2016; опубл. 25.04.2017. Бюл. № 8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Гомза Ю.В. Застосування реакцій Угі і Дільса-Альдера у синтезі ізоіндолів / Ю.В. Гомза, А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак // XV конференція молодих вчених і студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю / Тези доп., 17–19 квітня, 2013. – Одеса. – С. 5.



2. Obushak M.D. New tandem synthesis of lignan structural analogs / M.D. Obushak, Yu.I. Horak, Yu.V. Homza, A.R.Vakhula, F.Z. Macaev, R.Z. Lytvyn / The International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova / Abstracts, May 28–30, 2014. – Chisinau, Moldova. – P. 48.
3. Вахула А.Р. Нові варіанти реакції Біджинеллі / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак // Українська науково-практична конференція “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” / Тези доп., 24–25 квітня, 2014. – Харків. – С. 22.
4. Вахула А.Р. Нові варіанти реакції Ганча / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" / Тези доп., 22–23 квітня, 2014. – Харків. – С. 189 – 190.
5. Вахула А.Р. 5-Арилфурфуроли в реакції Радзішевського / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак // Восьма Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» / Тези доп., 17–20 березня, 2014. – Донецьк. – С. 79.
6. Вахула А.Р. Синтез гексагідроакридин-1,8-діонів з арилфурановими замісниками / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, В.В. Кінжибало, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання–2015" / Тези доп., 20–22 квітня, 2015. – Харків. – С. 204.
7. Вахула А.Р. Синтез бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-3-онів з арилфурановими замісниками / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Ю.І. Горак, О.І. Лесюк, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Всеукраїнська науково-технічна конференція “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті” / Матеріали конф., 16–18 квітня, 2015 р. – Тернопіль. – С. 104–105.
8. Вахула А.Р. Однореакторний чотирикомпонентний синтез тризаміщених нітрилів нікотинової кислоти / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.В.

Мотовильський, М.Д. Обушак // XV наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015” / Тези доп., 24–27 травня, 2015. – Львів. – С. 112.

9. Вахула А.Р. Мультикомпонентні реакції за участю альдегідів фуранового ряду / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. Д – 11.

10. Горак Ю.І. Синтез 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-бензопіран-3-карбонітрилів / Ю.І. Горак, В.В. Кінжибало, А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, О.В. Мотовильський, М.Д. Обушак // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. С – 9.

11. Horak Y.I. Synthesis and crystal structure analysis of 2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(5-arylfuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitriles / Y.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.R. Vakhula, V. Kinzhybalo, T. Lis, M.D. Obushak // 57 Konferencja Krystalograficzna we Wrocławiu, Juny 24–26, 2015. – Wrocław, Poland. – P. 259–260.

12. Лаба Є.-О.В. Застосування альдегідів фуранового ряду у три- та чотирикомпонентних реакціях / Є.-О.В. Лаба, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Дев'ята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення” / Тези доп., 29–30 березня, 2016. – Вінниця. – С. 113.

13. Лаба Є.-О.В. Синтез конденсованих гетероциклів з використанням мультикомпонентних реакцій та 5-арил-2-фуранкарбальдегідів / Є.-О.В. Лаба, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XVIII наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» / Тези доп., 17–20 травня, 2016. – Одеса. – С. 9.

14. Lytvyn R. Synthesis and photophysical properties of 4,5-diphenyl-2-(5-aryl-2-furyl/thienyl/pyrrolyl)-1*H*-imidazoles / R. Lytvyn, Yu. Horak, A. Vakhula, Y. Danyliv, M. Obushak, J.V. Gražulevičius // 10<sup>th</sup> International Conference «Electronic processes in organic and inorganic materials» / Book of Abstracts, 23–27 May, 2016. – Ternopil. – P. 121.

15. Lytvyn R. Synthesis of Conjugated Heteroaromatics Based on the Products of Copper-catalyzed Arylation Reactions / R. Lytvyn, Kh. Pitkovych, A. Vakhula, I. Hladka, G. Bagdziunas, Y. Danyliv, O. Bezzvikonnyi, Yu. Horak, V. Kinzhybalo, D. Volyniuk, J.V. Grazulevicius, M. Obushak // EastWest Chemistry Conference / Book of Abstracts, 10–12 October, 2018. – Lviv. – P. 56.
16. Вахула А.Р. Синтез тризаміщених нітрилів нікотинової кислоти з арилфурановими фрагментами / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // II Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні проблеми сучасної хімії” / Матеріали конф., 24–25 травня, 2018. – Миколаїв. – С. 16–17.
17. Вахула А. Р. Синтез похідних 5,6-дифеніл-2-(5-арил-2-фурил)-7,7а-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3(2*H*)-онів з арилфурановим фрагментом / А.Р. Вахула, В.В. Кінжибало, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи” / Матеріали конф., 16 травня, 2018. – Житомир. – С. 259.

#### SUMMARY

**Vakhula A.R.** Application of aldehydes of the furan series in multicomponent reactions. – On the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining a degree of Candidate of Sciences in Chemistry (PhD) in speciality 02.00.03 «Organic chemistry» (102 – Chemistry) – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The scientific work is devoted to the development of new approaches to synthesis of heterocycles with arylfuran moieties. For this purpose 5-arylfuran-2-carbaldehydes and 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins were used as starting reagents in multicomponent transformations. One of the fundamental problems of organic chemistry is the development of effective original methods for the synthesis of new heterocyclic compounds. Since most drugs belong to heterocycles, such studies also have practical implications. Solving the individual tasks of this fundamental problem, in addition to obtaining of new knowledge and methods, will allow the development of approaches to the design of new heterocyclic systems and to obtain new ensembles of heterocycles. Of particular interest are synthetic approaches based on readily

available starting compounds. It is scientifically grounded and practically expedient to search for one-pot methods for the synthesis of polycyclic compounds through multicomponent reactions. The rise of multicomponent reactions chemistry in recent times is an important part of scientific research and practical application in the field of organic synthesis, since they save resources and promote the introduction of the concept of "green" chemistry. The development of multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles with pharmacophoric fragments is aimed at solving this fundamental problem.

In the course of scientific work, a number of previously unknown compounds were obtained. 5-Arylfuran-2-carbaldehydes and 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins were used in a number of multicomponent reactions for the first time. The limits of the application of: the Radziszewski reaction (preparation of 2,4,5-triarylimidazoles with an arylfuran moiety), Hantzsch reaction (synthesis of substituted 4-(5-aryl-2-furyl)-1,4-dihydropyridines), Biginelli (synthesis of 4-[5-(aryl-2-furyl)]-2-oxo(thio)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines), Groebke (preparation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives), Ugi–Diels–Alder (interaction of isonitrile with unsaturated acid, amines (aromatic or aliphatic) and 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins) were disclosed. Reaction of substituted 5-aryl-2-furylcarbaldehydes with dimedone and 6-aminouracil has been studied and as a result 5-(5-aryl-2-furyl)-5,8,9,10-tetrahydropyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4,6-trions have been obtained. It has been established that 5-arylfuran-2-carbaldehydes reacts with a double excess of dimedone and ammonium acetate to form 3,3,6,6-tetramethyl-9-(5-aryl-2-furyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8-(2*H*,5*H*)-diones. A method for the synthesis of 4,6-disubstituted 2-amino-3-cyanopyridines by four-component cyclization (5-arylfurfurals, aromatic ketone, malonodinitrile and ammonium acetate) has been developed. It has been shown that 5-arylfurfurals can be used in design of 2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(5-aryl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromen-3-carbonitriles. Using three-component cyclization, methods for the synthesis of 7-amino-5-[5-aryl-2-furyl]-3,4-dihydro-1*H*-isothiochromene-6,8-dicarbonitrile-2,2-dioxides derivatives have been developed. In this transformation 5-arylfurfurals, malonodinitrile and 3-keto-tetrahydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxide were used as

reagents. A general approach for design of hybrid structures with fragments of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-6-ones and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-3-ones has been developed. For this purpose three-component reactions of 5-arylfuran-2-carbaldehydes or 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins with chloroacetic acid and mercaptoazoles were used.

Some of the synthesized 3,3,6,6-tetramethyl-9-[5-(aryl-2-furyl)]-3,4,6,7,9,10-hexahydro-acridine-1,8-(2*H*,5*H*)-diones showed strong luminescence, and 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diphenyl-1*H*-imidazoles exhibit photophysical properties that are practically useful for applications in organic electronics.

Thus, methods for obtaining a number of new heterocyclic compounds with arylfuran moieties and compounds with new heterocyclic ensembles have been developed.

*Keywords:* multicomponent reactions, 5-arylfuran-2-carbaldehydes, 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins, heterocyclicization, cycloaddition.

List of publications:

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

1. Vakhula A.R. 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction / A.R. Vakhula, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.I. Lesyuk, V. Kinzhyballo, F.I. Zubkov, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, No 5. – P. 545–549 (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, участь у підготовці статті до друку*).
2. Palchykov V.A. Dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one-1,1-dioxide – a versatile building block for the synthesis of new thiopyran-based heterocyclic systems / V.A. Palchykov, R.M. Chabanenko, V.V. Konshin, V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.A. Chigorina, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.R. Vakhula, M.D. Obushak, A.V. Mazepa // New J. Chem. – 2018. – Vol. 42, No 2. – P. 1403–1412 (*Особистий внесок: виконання експерименту, синтез заміщених 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів інтерпретація спектральних даних для цих речовин, участь у підготовці статті до друку*).

3. Горак Ю. Арилювання 3-(2-фурил)акролеїну солями арендіазонію / Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Литвин, А. Вахула, Ю. Гомза, Є.-О. Лаба, В. Матійчук // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2014. – Вип. 55, Ч. 2. – С. 355–359 (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку*).
4. Вахула А. Синтез 8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідино[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, О. Лесюк, Н. Козлов, І. Максимович, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип.56, Ч. 2. – С. 254–258 (*Особистий внесок: циклізації 5-арилфурфуролів, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку*).
5. Вахула А. Синтез діетил 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридин-дикарбоксилатів / А. Вахула, Р. Литвин, В. Кінжибало, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 355–359. (*Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку*).
6. Четвержук Я.А. Термодинамічні властивості насичених розчинів 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фурил]-2-пропенаміду в органічних розчинниках / Я.А. Четвержук, І.Б. Собечко, Ю.І. Горак, В.В. Сергеев, В.В. Кочубей, А.Р. Вахула // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – №1. – Р. 35–39. (*Особистий внесок: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних*).
7. Kos R.V. Solubility of ethyl ester of 2-cyano-3-[5-(4-methylphenyl)-2-furan]acrylic acid in organic solvents / R.V. Kos, I.B. Sobechko, V.V. Kochubey, A.R. Vahula, V.V. Sergeev // Вісник НУ «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – № 841.– С. 14–19. (*Особистий внесок: синтез вихідних сполук, інтерпретація спектральних даних*).
8. Вахула А. Синтез 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів чотирикомпонентною реакцією / А. Вахула, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Р. Литвин // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 292–295 (*Особистий внесок: виконання експерименту,*

*інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

9. Вахула А. Синтез 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, В. Кінжибало, О. Лесюк, О. Мотовильський, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2018. – Вип. 59, Ч. 2. – С. 300–304. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

10. Вахула А.Р. Синтез 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолів / А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2014. – № 21. – С. 3–5. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

11. Вахула А.Р. Синтез 2-[(5-арил-2-фурил)метиліден]бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів трикомпонентною реакцією / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2015. – № 22. – С. 3–5. *(Особистий внесок: виконання експерименту, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*

12. Лесюк О. Взаємодія 5-арилфурфуролів з метиленактивними сполуками в умовах реакції Ганча / О. Лесюк, В. Карп'як, А. Вахула, В. Кінжибало, Р. Литвин // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2018. – Вип. 59, Ч. 2. – С. 316–320 *(Особистий внесок: виконання експерименту, участь у підготовці статті до друку).*

13. Пат. 93927 Україна, МПК С07D 209/00, С07D 209/02, С07D 209/44. Спосіб одержання 6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4*H*-фуро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 201403922; заявл. 14.04.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.

14. Пат. 94002 Україна, МПК А61К 31/4422. Спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім.

- І. Франка. – № у 201404731; заявл. 05.05.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.
15. Пат. 94590 Україна, МПК С07D 233/54, С07D 307/48. Спосіб одержання заміщених 2-(5-арил-5-фурил)-4,5-діарил-1*H*-імідазолів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 03921; заявл. 14.04.2014; опубл. 25.11.2014. Бюл. № 22.
16. Пат. 95868 Україна, МПК А61К 31/505. Спосіб одержання етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2014 07984; Заявл. 15.07.2014; Опубл. 12.01.2015. Бюл. № 1.
17. Пат. 103600 Україна, МПК А61К 31/4422, С07С 47/542, С07D 307/36. Спосіб одержання 9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 05596; заявл. 08.06.2015; опубл. 25.12.2015. Бюл. № 24.
18. Пат. 102981 Україна, МПК А61К 31/44. Спосіб одержання 4,6-дизаміщених-2-амінопіридино-3-карбонітрилів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № у 2015 05608; заявл. 08.06.2015; опубл. 25.11.2015. Бюл. № 22.
19. Пат. 115688 Україна, МПК А61К 31/505, А61К 31/47, А61Р 35/00. Спосіб одержання 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № у 2016 11048; заявл. 03.11.2016; опубл. 25.04.2017. Бюл. № 8.
20. Пат. 115627 Україна, МПК С07D 311/00, С07D 311/80. Спосіб одержання 2-аміно-7-*R*-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № у 2016 10538; заявл. 18.10.2016; опубл. 25.04.2017. Бюл. № 8.

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



1. Гомза Ю.В. Застосування реакцій Угі і Дільса-Альдера у синтезі ізоіндолів / Ю.В. Гомза, А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак // XV конференція молодих вчених і студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю / Тези доп., 17–19 квітня, 2013. – Одеса. – С. 5.
2. Obushak M.D. New tandem synthesis of lignan structural analogs / M.D. Obushak, Yu.I. Horak, Yu.V. Homza, A.R.Vakhula, F.Z. Macaev, R.Z. Lytvyn / The International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova / Abstracts, May 28–30, 2014. – Chisinau, Moldova. – P. 48.
3. Вахула А.Р. Нові варіанти реакції Біджинеллі / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак // Українська науково-практична конференція “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” / Тези доп., 24–25 квітня, 2014. – Харків. – С. 22.
4. Вахула А.Р. Нові варіанти реакції Ганча / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" / Тези доп., 22–23 квітня, 2014. – Харків. – С. 189 – 190.
5. Вахула А.Р. 5-Арилфурфуроли в реакції Радзішевського / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак // Восьма Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» / Тези доп., 17–20 березня, 2014. – Донецьк. – С. 79.
6. Вахула А.Р. Синтез гексагідроакридин-1,8-діонів з арилфурановими замісниками / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, В.В. Кінжибало, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання–2015" / Тези доп., 20–22 квітня, 2015. – Харків. – С. 204.
7. Вахула А.Р. Синтез бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-3-онів з арилфурановими замісниками / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Ю.І. Горак, О.І. Лесюк, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Всеукраїнська науково-технічна конференція “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті” / Матеріали конф., 16–18 квітня, 2015 р. – Тернопіль. – С. 104–105.

8. Вахула А.Р. Однореакторний чотирикомпонентний синтез тризаміщених нітрилів нікотинової кислоти / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, О.В. Мотовильський, М.Д. Обушак // XV наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015” / Тези доп., 24–27 травня, 2015. – Львів. – С. 112.
9. Вахула А.Р. Мультикомпонентні реакції за участю альдегідів фуранового ряду / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. Д – 11.
10. Горак Ю.І. Синтез 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-бензопіран-3-карбонітрилів / Ю.І. Горак, В.В. Кінжибало, А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, О.В. Мотовильський, М.Д. Обушак // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. С – 9.
11. Horak Y.I. Synthesis and crystal structure analysis of 2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(5-arylfuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitriles / Y.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.R. Vakhula, V. Kinzhybalo, T. Lis, M.D. Obushak // 57 Konwersatorium Krystalograficzne we Wrocławiu, Juny 24–26, 2015. – Wrocław, Poland. – P. 259–260.
12. Лаба Є.-О.В. Застосування альдегідів фуранового ряду у три- та чотирикомпонентних реакціях / Є.-О.В. Лаба, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Дев’ята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення” / Тези доп., 29–30 березня, 2016. – Вінниця. – С. 113.
13. Лаба Є.-О.В. Синтез конденсованих гетероциклів з використанням мультикомпонентних реакцій та 5-арил-2-фуранкарбальдегідів / Є.-О.В.Лаба, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XVIII наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» / Тези доп., 17–20 травня, 2016. – Одеса. – С. 9.
14. Lytvyn R. Synthesis and photophysical properties of 4,5-diphenyl-2-(5-aryl-2-furyl/thienyl/pyrrolyl)-1*H*-imidazoles / R. Lytvyn, Yu. Horak, A. Vakhula,

Y. Danyliv, M. Obushak, J.V. Gražulevičius // 10<sup>th</sup> International Conference «Electronic processes in organic and inorganic materials» / Book of Abstracts, 23–27 May, 2016. – Ternopil. – P. 121.

15. Lytvyn R. Synthesis of Conjugated Heteroaromatics Based on the Products of Copper-catalyzed Arylation Reactions / R. Lytvyn, Kh. Pitkovych, A. Vakhula, I. Hladka, G. Bagdziunas, Y. Danyliv, O. Bezvikonnyi, Yu. Horak, V. Kinzhybalo, D. Volyniuk, J.V. Grazulevicius, M. Obushak // EastWest Chemistry Conference / Book of Abstracts, 10–12 October, 2018. – Lviv. – P. 56.

16. Вахула А.Р. Синтез тризаміщених нітрилів нікотинової кислоти з арилфурановими фрагментами / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // II Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні проблеми сучасної хімії” / Матеріали конф., 24–25 травня, 2018. – Миколаїв. – С. 16–17.

17. Вахула А.Р. Синтез похідних 5,6-дифеніл-2-(5-арил-2-фурил)-7,7а-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3(2*H*)-онів з арилфурановим фрагментом / А.Р. Вахула, В.В. Кінжибало, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи” / Матеріали конф., 16 травня, 2018. – Житомир. – С. 259.

## З М І С Т

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
1 Мультикомпонентні реакції в органічному синтезі	27
1.2 Практичне застосування похідних арилфурану	29
1.3 Три- та чотирикомпонентні реакції	30
1.3.1 Синтез похідних імідазолу (реакція Радзішевського)	31
1.3.2 Синтез тетрагідропіримідинів (реакція Біджинеллі)	34
1.3.3 Синтез 1,4-дигідропіридинів за реакцією Ганча	39
1.3.4 Реакція Угі–Дільса-Альдера	43
1.3.5 Конструювання піранів мультикомпонентними реакціями	46
1.3.6 Реакція Грьобке	49
2. Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях	51
2.1 Застосування реакції Радзішевського у синтезі 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1 <i>H</i> -імідазолів	54
2.2 Варіанти реакції Ганча	68
2.3 Синтез 2-аміно-3-ціанопіридинів з арилфурановими фрагментами	84
2.4 Одержання 2-аміно-3-ціано-4 <i>H</i> -хромен-5-онів	90
2.5 5-Арилфурфуроли у реакції Біджинеллі	98
2.6 Взаємодія 5-арилфурфуролів з циклічним β-кетосульфоном і малондинітрилом	107
2.7 Взаємодія 5-арилфурфуролів з меркаптоазолами і хлороцтовою кислотою	115
2.8 Застосування 5-арилфурфуролів у реакції Грьобке	124
2.9 3-(5- <i>R</i> -2-Фурил)пропеналі у мультикомпонентних реакціях. Тандемна циклізація Угі–Дільса-Альдера	129
3 Експериментальна частина	144
Висновки	152
Список використаних джерел	154
Додаток А Спектри ЯМР <sup>1</sup> H та <sup>13</sup> C деяких синтезованих речовин	177
Додаток Б Результати рентгеноструктурного аналізу	187

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

МКР, MCR	мультикомпонентні реакції
ДМСО, DMSO	– диметилсульфоксид, $\text{Me}_2\text{S}=\text{O}$ ;
ДМФА, DMF	– <i>N,N</i> -диметилформамід;
THF	– тетрагідрофуран;
I, %	– інтенсивність сигналу у мас-спектрометрії, у відсотках;
КССВ, <i>J</i>	– константа спін-спінової взаємодії;
мм рт.ст.	– міліметри ртутного стовпа;
м.ч.	– мільйонні частки;
$n_D$	– показник заломлення;
Т.кип.	– температура кипіння;
Т.пл.	– температура плавлення;
Т.розкл.	– температура розкладу;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
NBS	– <i>N</i> -бромсукцинімід;
ПБ	– пероксид бензоїлу;
Ac	– ацетил;
Alk	– алкіл;
Ar	– арил;
Et	– етил;
Hal	– галоген;
Me	– метил;
Ph	– феніл;
Pu, pyridine	– піридин;
FG	– функційна група
DEAD	– діетиловий естер ацетилендикарбонової кислоти
IMDA	– інтрамолекулярною реакцією Дільса-Альдера

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Однією з фундаментальних проблем органічної хімії є розробка ефективних оригінальних методів синтезу нових гетероциклічних сполук. Оскільки більшість лікарських засобів містять гетероцикли, то такі дослідження мають і практичне значення. Вирішення окремих задач цієї проблеми дозволить розробити підходи до конструювання нових гетероциклічних систем. Особливо цікаві малостадійні синтетичні підходи, що зменшують затрати та базуються на легкодоступних вихідних сполуках. Науково обґрунтованим і практично доцільним є пошук однореакторних способів синтезу поліциклічних сполук за допомогою мультикомпонентних реакцій. Впровадження мультикомпонентних реакцій останнім часом є важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в області органічного синтезу, оскільки вони економлять ресурси і сприяють впровадженню концепції "зеленої" хімії. Тому розробка нових варіантів таких реакцій для синтезу гетероциклічних сполук є актуальним завданням.

Попередніми роботами показані можливості застосування 5-арилфурфуролів у конструюванні гетероциклів. Але даних про використання цих реагентів у мультикомпонентних реакціях до нашої роботи було небагато. Синтетичний потенціал 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів у таких реакціях не вивчали. У результаті проведених нами досліджень розроблено методи одержання гетероциклів різних класів з арилфурановими фрагментами мультикомпонентними реакціями, використовуючи як реагенти згадані альдегіди. Вперше показана можливість застосування 5-арилфурфуролів у низці мультикомпонентних реакцій. Застосування нових реагентів у таких реакціях дало можливість одержувати нові ансамблі гетероциклів з фармакофорними фрагментами, що й обумовлює актуальність роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, 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 рамках держбюджетних тем

“Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей” (0115U003258), “Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей” (0112U001282), “Синтез і дослідження нових органічних сполук на основі азотовмісних гетероциклів для органічної електроніки” (0116U007286).

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягала у розробці способів одержання гетероциклів різних класів з арилфурановими фрагментами мультикомпонентними реакціями, використовуючи як вихідні реагенти 5-арилфурфуроли і 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни, та вивченні властивостей одержаних сполук.

Для досягнення цієї мети передбачалось вирішити такі *завдання*:

- \* з'ясувати можливість ефективного використання 5-арилфурфуролів та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів у реакціях Радзішевського, Ганча, Біджинеллі, Грьобке та Угі з метою одержання нових гібридних гетероциклічних сполук;
- \* розширити межі використання названих мультикомпонентних реакцій як ефективного інструменту для конструювання молекул складної будови за одну стадію без змін умов реакції;
- \* показати, що 5-арилфуран-2-карбальдегіди та 3-(5-арил-2-фурил)пропеналі є зручними реагентами для циклізацій і можуть бути використані у молекулярному дизайні поліциклічних систем для введення арилфуранових фрагментів;
- \* дослідити 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни у тандемній реакції [4+2]-циклоприєднання Угі–Дільса-Альдера;
- \* дослідити фотофізичні властивості деяких отриманих сполук.

*Об'єкт дослідження:* мультикомпонентні реакції, гетероциклізації, циклоприєднання.

*Предмет дослідження:* 5-арилфурфуроли та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни як реагенти у синтезі гетероциклів.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектральні методи (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), рентгеноструктурний аналіз, елементний аналіз, хроматографія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** За допомогою реакції Радзішевського отримано неописані раніше 2,4,5-триарилімідазоли з арилфурановим фрагментом, які виявили практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості. Розширено межі використання реакцій Ганча (синтез заміщених 4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридинів), Біджинеллі (одержання 1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-онів з арилфурановим фрагментом), Уті-Дільса-Альдера (взаємодія 5-арил-2-пропеналів з ароматичним аміном, ізонітрилом і малеїнамідом з утворенням фуро[2,3-*f*]ізоіндолів). З'ясовано, що при взаємодії 5-арилфурфуролів з димедоном та 6-аміноурацилом утворюються 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони. Запропоновано спосіб синтезу 4,6-дизаміщених 2-аміно-3-ціанопіридинів чотирикомпонентною циклізацією 5-арилфуран-2-карбальдегідів з ароматичним кетоном, малонодинітрилом і ацетатом амонію. Розроблено метод синтезу похідних 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів, як результат неочікуваного напряму трикомпонентної циклізації 5-арилфурфуролів з малонодинітрилом та 3-оксотетрагідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидом. Показано, що 5-арилфурфуроли є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазольними, імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольними та імідазо[2,1-*b*]тіазольними фрагментами.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено препаративні методи одержання низки конденсованих гетероциклів різної будови з арилфурановими замісниками. Більшість із розроблених синтетичних методів придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності. Запропоновано зручний синтетичний шлях до 2,4,5-триарилімідазолів з арилфурановим фрагментом. Вивчення фотофізичних, електрохімічних та термічних властивостей одержаних сполук вказує на перспективність їхнього застосування в органічній електроніці. З'ясовано деякі



закономірності залежності структура – властивості, що дає змогу покращувати ці властивості. Одержані результати є підґрунтям для пошуку нових лікарських препаратів та застосування у сфері енергозбереження для створення нових матеріалів із якісними фотофізичними характеристиками.

**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. Ю.І. Гораком. Фотофізичні дослідження виконано у співпраці з к.х.н. Р.З. Литвином.

**Апробація роботи.** Основні результати дисертації були представлені на таких конференціях: EastWest Chemistry Conference (Lviv 2018); 10<sup>th</sup> International Conference «Electronic processes in organic and inorganic materials» (Ternopil 2016); XV наукова конференція “Львівські хімічні читання” (Львів 2015); VI і VII Всеукраїнські конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання" (Харків 2014, 2015); Восьма і дев'ята Всеукраїнські наукові конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк 2014, Вінниця 2016); VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання» (Чернівці 2015); XV конференція молодих вчених і студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю (Одеса 2013); The International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chisinau, Moldova 2014); Українська науково-практична конференція “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків 2014); Всеукраїнська науково-технічна конференція “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті” (Тернопіль 2015); 57 Konwersatorium Krystalograficzne we Wrocławiu (Wrocław, Poland 2015); XVIII наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса 2016); II Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні проблеми сучасної хімії” (Миколаїв 2018); Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи”

(Житомир 2018), а також на наукових семінарах та звітних наукових конференціях Львівського університету (2014–2018 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 статей, з них 8 статей у фахових виданнях України та 2 статті у виданнях іноземних держав, 8 патентів України на корисну модель та 17 тез доповідей на наукових конференціях.

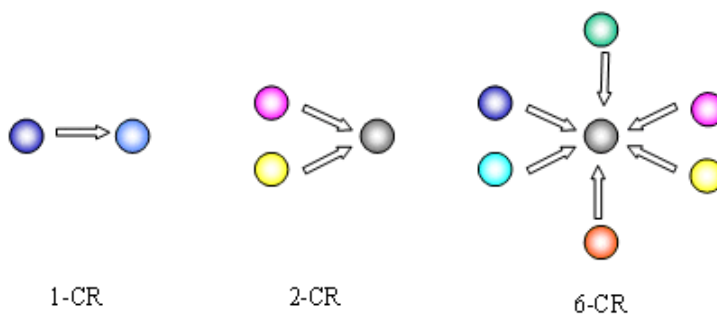
**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 202 найменування, та двох додатків. Загальний обсяг дисертації 221 сторінка.

## 1 МУЛЬТИКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ

Сучасний стан органічного синтезу потребує нових стратегій, що дають змогу ефективно утворювати нові вуглець-вуглецеві зв'язки між функціоналізованими фрагментами молекул, а також нових підходів задля досягнення кінцевої мети. Синтез складних сполук є надзвичайно актуальним на сьогоднішній день, але відомі методи конструювання молекул не завжди дозволяють легко одержувати цільові продукти [1]. Тому розробка ефективних оригінальних методів синтезу є важливим завданням органічної хімії. Особливо цікавими є малостадійні синтетичні підходи, що базуються на легкодоступних вихідних сполуках і вирізняються регіо- та стереоселективністю. Це дає змогу вести ефективний пошук нових біологічно активних сполук, розробляти матеріали для різноманітних галузей техніки. Оскільки більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент [2–3], то це зумовлює пошук ключових структурних елементів – фармакофорів і нових синтетичних підходів.

До основних малостадійних синтетичних підходів належать тандемні та доміно-реакції, а також мультикомпонентні реакції (MCR, МКР), які все ширше застосовують для одержання органічних речовин. Мультикомпонентні реакції дозволяють синтезувати цільові сполуки складної будови за одну стадію, не змінюючи при цьому умов реакції (*one-pot synthesis*). Слід зазначити, що розробка МКР останнім часом є важливою складовою наукових пошуків і практичних завдань в області органічного синтезу, оскільки вони економлять ресурси і сприяють впровадженню концепції «зеленої» хімії.

МКР – це реакції, в яких беруть участь три або більше реагентів. Вихідні компоненти вступають в реакцію з утворенням сполук, у конструюванні яких беруть участь всі, або більшість атомів вихідних реагентів:



Такі реакції відбуваються як каскади почергових хімічних перетворень. Важливо аби мульткомпонентне перетворення відбувалось таким чином, щоб реакція проходила з утворенням основного продукту, унеможливаючи перебіг побічних процесів. Успішність таких перетворень залежить від умов проходження реакції: розчинника, температури, каталізатора, концентрації, а також від чистоти вихідних реагентів і наявності тих чи інших функційних груп. Такі чинники мають особливе значення у зв'язку з проектуванням і відкриттям нових МКР [4].

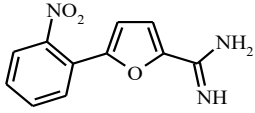
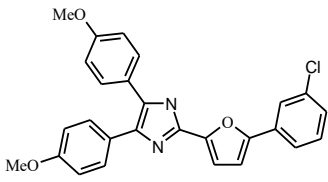
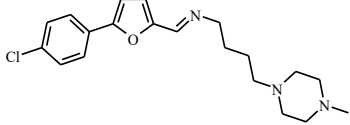
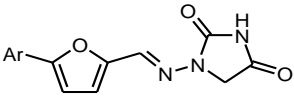
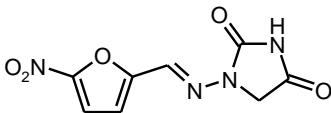
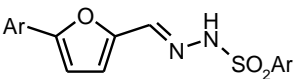
Завдання нашої роботи полягало у конструюванні мультикомпонентними реакціями гібридних гетероциклічних структур з арилфурановими фрагментами. У цьому розділі наведено нові літературні дані стосовно тих МКР, які використані у роботі.

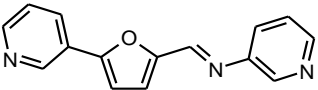
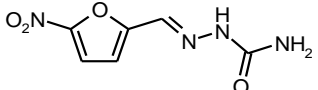
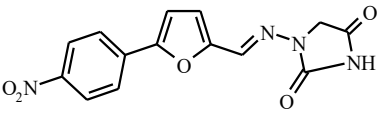
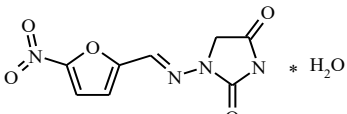
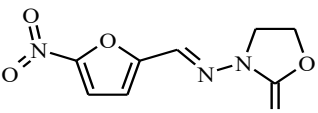
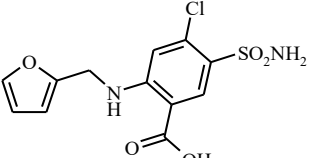
## 1.2 Практичне застосування похідних арилфурану

Багато сполук арилфуранового ряду, виявляють біологічну активність широкого спектру дії [2–4]. Деякі з них використовують у терапевтичній практиці (табл. 1.1). Нітрафудан – дієвий антидепресант, який застосовують для лікування психічних розладів. Дандролен має здатність через центральну нервову систему знижувати спазми скелетних м’язів; азимілід – засіб від аритмії серця. Виявляють біологічну активність і деякі природні речовини, які містять арилфурильний фрагмент, що спонукає проводити дослідження у цьому напрямку

Таблиця 1.1

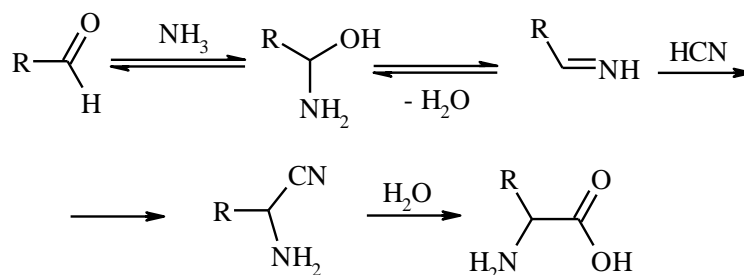
### Похідні фурану – лікарські препарати

Назва препарату	Формула	Фармакологічна дія	Літ.
Нітрафудан		Антидепресант	[2]
Нейродіазин		Протиспазматичний препарат	[2]
Азімілід		Засіб від аритмії серця	[2]
1-[(5-арилфуриліден)аміно]гідантоїн		Протисудомний препарат	[5]
Фурадонін		Антибіотик; застосовують при захворюванні сечових шляхів	[6]
Арилсульфанілгідразони 5-(4-нітрофеніл)фурафурулу		Протиракова активність	[7]

Продовження таблиці 1.1			
Азометин 2,5-(3-піридил)фурфуролу		Протитуберкуло-статитичний препарат	[8]
Фурацилін		Антибіотик	[21]
Дандролен		Протиспазматичний препарат	[3]
Фуразолідон (Фуродантин, Хеміофуран)		Антибактеріальний засіб	[3]
Фуразолідон (Діаферон, Фуроксон)		Антибактеріальний і антипротозойний засіб	[3]
Фуросемід (Лазикс)		Сильний діуретичний засіб швидкої дії	[3]

### 1.3 Три- та чотирикомпонентні реакції

Історично одним із перших мультикомпонентних перетворень є синтез амінокислот за Штрекером, який включає реакцію альдегіду, гідрогенціаніду і аміаку в одному реакторі, внаслідок чого утворюються відповідні  $\alpha$ -амінокислоти [4]:

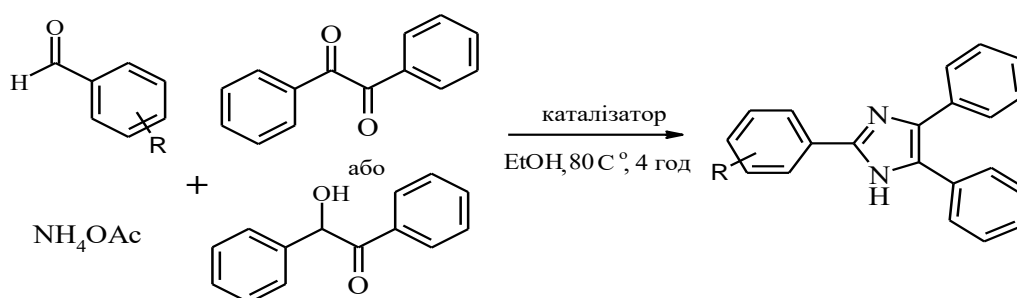


Ця реакція і сьогодні має практичне застосування. В останній чверті 19 століття було відкрито ще декілька МКР, які дотепер є потужним інструментом органічного синтезу.

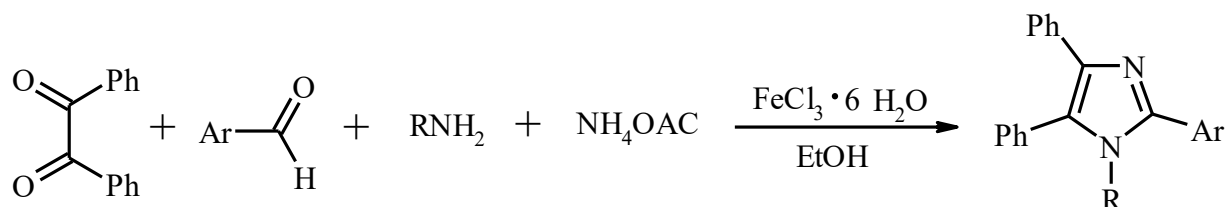
### 1.3.1 Синтез похідних імідазолу (реакція Радзішевського)

Метод синтезу похідних імідазолу взаємодією  $\alpha,\beta$ -дикетону з альдегідом та аміаком відкритий Радзішевським у 1882 р. у Львівському університеті, але дотепер залишається одним з найкращих для конструювання імідазольного циклу. В останні роки поживався інтерес до нових застосувань реакції Радзішевського [6]. Це обумовлено, зокрема, тим, що полізаміщені імідазоли виявляють широкий спектр біологічної дії [7, 8, 9,10 ], можуть бути використані як органічні каталізatori [11, 12], йонні рідини [13] і як реагенти у синтезі азотвмісних гетероциклів [14,15]. У праці [16] показано що, класичний варіант виконання реакції не є найкращим. Так при досить тривалому перебігу реакції у жорстких умовах кінцеві сполуки утворювались з невисокими виходами, а при використанні оцтової кислоти як розчинника та заміні аміаку на ацетат амонію, тривалість реакції зменшилась, а вихід кінцевих сполук значно покращився.

У статті [17], показано, що у реакцію Радзішевського вступає як бензил, так і бензоїн. Інші реагенти – ацетат амонію та заміщений бензальдегід. Реакція відбувається при кип'ятіння у середовищі етанолу впродовж 4 год. Випробувано різні каталізatori:  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . З'ясовано, що  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  виявився найефективнішим у цій реакції; виходи заміщених імідазолів становили 79–95 %.



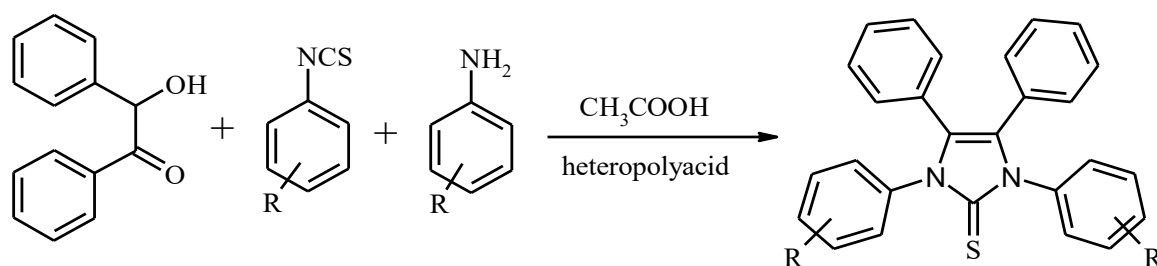
Ще один варіант однореакторного синтезу, в якому формуються похідні імідазолу описаний у статті [18]. У результаті чотирикомпонентної циклоконденсації бензоїну, ароматичного альдегіду, ароматичного або аліфатичного аміну та ацетату амонію за наявності каталізатора  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  утворюються заміщені імідазоли з виходами 70–80%.



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

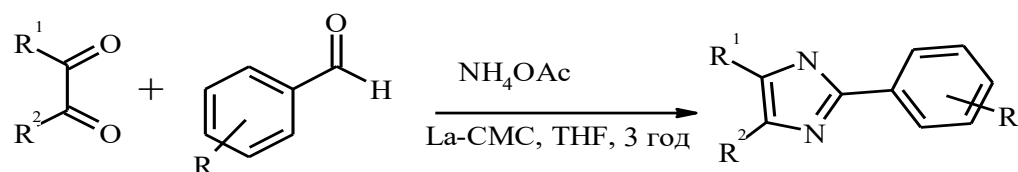
R = Me, Ph, PhCH<sub>2</sub>.

Простий і ефективний однореакторний синтез, у якому без змін умов реакції формуються тетразаміщені 1*H*-імідазо-2(3*H*)-тіони, описаний у роботі [19]:



У такій трикомпонентній циклізації бере участь бензоїн, арилізотіоціанат та ароматичний амін у середовищі оцтової кислоти і гетерополікислоти. За допомогою такого перетворення можна синтезувати різноманітні гетерополядерні структури.

У статті [20] автори описали взаємодію бензилу, заміщеного бензальдегіду та ацетату амонію за наявності каталізатора La-CMC карбоксиметилцелюлози, у результаті якої утворились 2,4,5-тризаміщені-1*H*-імідазоли з виходами у 67–75%.



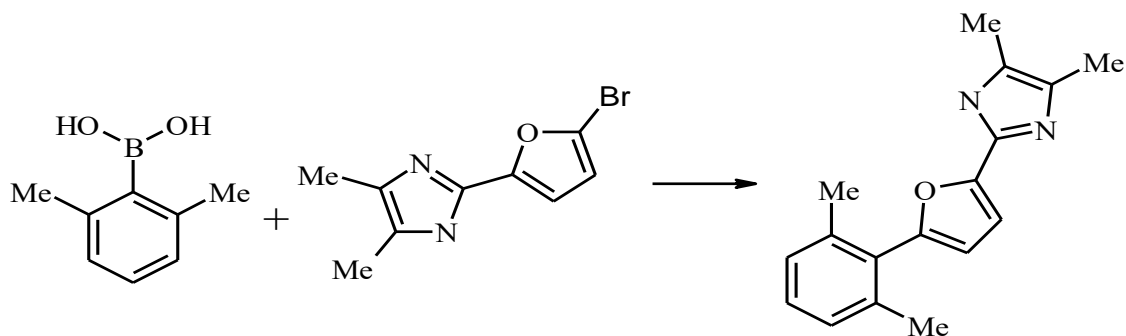
R = H, CH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup> = H, Ph. R<sup>2</sup> = H, Ph.

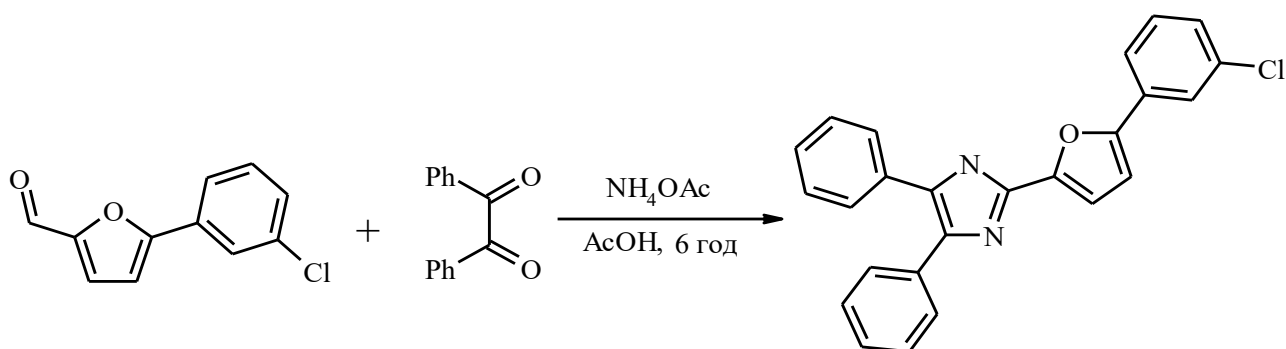


Каталізатор La-CMC був використаний у синтезі заміщених імідазолів в м'яких умовах, показуючи доволі непогану каталітичну активність [21,22]. Крім того, він може бути легко перероблений і використаний повторно, як мінімум п'ять разів без помітної втрати каталітичної активності.

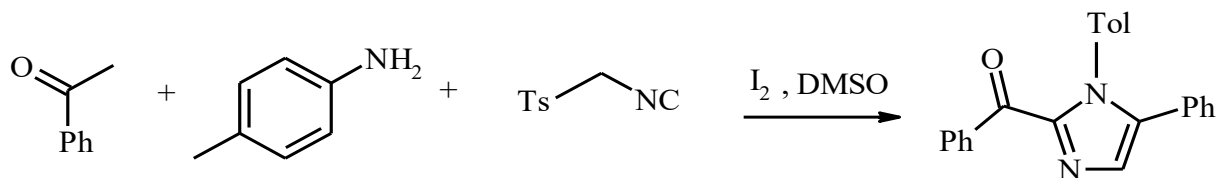
У праці [23] описано крос-сполучення 2,6-диметилфенілборної кислоти з 4,4-диметил-2-(5-бром-фуран-2-іл)-1*H*-імідазолом, у результаті якого з високими виходами утворюється 2-[5-(2,6-диметил-феніл)-фуран-2-іл]-4,5-диметил-1*H*-імідазол:



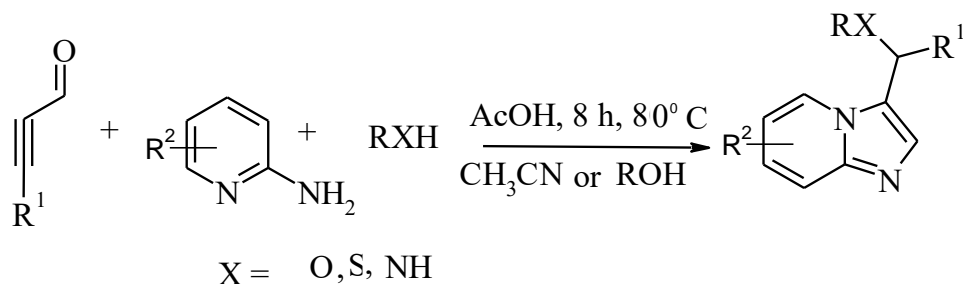
Ця робота демонструє синтетичний потенціал продуктів реакції Радзішевського. У патенті [24] описано синтез 2-{2-[5-(3-хлорофеніл)]фуран-2-іл}-4,5-біфенілімідазолу, який одержували, застосовуючи як реагенти 5-(3-хлорофеніл)фурфурол, ацетат амонію і бензоїн, суспендовані в оцтовій кислоті при нагріванні до температури 100°C:



Є приклади застосування йоду як каталізатора у реакції Радзішевського. Реагентом у цьому випадку слугували ароматичні кетони, аніліни і тозилметилізоціанід. Ця реакція виявилась ефективним методом формування імідазольного ядра за формальною схемою [2+1+1+1]-циклоприєднання [25–27]. Це перший приклад, у якому замість 1,2-дикетонів і альдегідів було використано метилкетони.



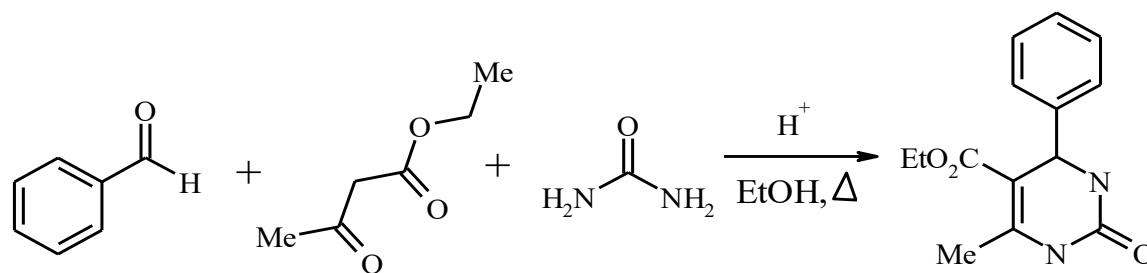
Цікавий варіант однореакторного трикомпонентного синтезу описано у роботі [28]: 2 амінопіридини реагують із заміщеним пропаргіловим альдегідом та спиртами (тіолами, амінами) з утворенням імідазо[1,2-а]піридинів:



### 1.3.2 Синтез тетрагідропіримідинів (реакція Біджинеллі)

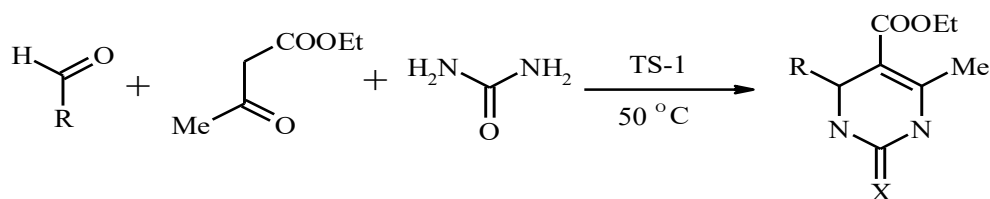
Підвищений інтерес до похідних піримідину обумовлений тим, що вони відіграють виняткову роль у багатьох біологічних процесах [29–32]. Піримідиновий фрагмент є важливим компонентом низки біологічно активних речовин, більшість з яких знайшли застосування у медичній практиці. Він також входить до складу природних сполук [33, 34] (нуклеїнових кислот, вітамінів групи В та інших), синтетичних лікарських засобів (барбітурати), хіміотерапевтичних препаратів (фторурацил). Деякі тетрагідропіримідин-2-они, що синтезовані останнім часом, використовують як терапевтичні засоби [35, 36]. Вони виявляють протівірусну [37–39], антимиотичну [35,40–42], протиракову [43–45], антигіпертензивну [46,47] дію. Відомо також, що сполуки цього типу використовують у розробці ліків для терапії СНІДу [48].

У 1893 р. П. Біджинеллі опублікував статтю щодо синтезу функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2-онів (DHPMs) [49] циклоконденсацією за участю ароматичного альдегіду, сечовини і ацетооцтового естеру:



В останні два десятиліття цій реакції приділяють значну увагу. Така зацікавленість пов'язана, зокрема, із фармакологічними властивостями тетрагідропіримідин-2-онів про що йшлося вище.

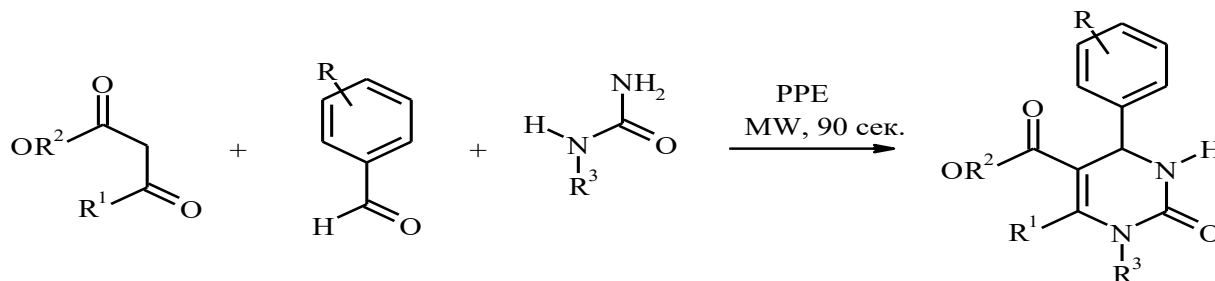
Автори [50] модифікували умови реакції Біджинеллі і проводили її без розчинника, а саме з використанням гетерогенного каталізатора силікату титану (TS-1) [51]. З цією метою альдегід, ацетооцтовий естер та сечовину за наявності каталітичної кількості TS-1 перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв (контроль за допомогою тонкошарової хроматографії), внаслідок чого одержували тетрагідропіримідини з виходами до 98%.



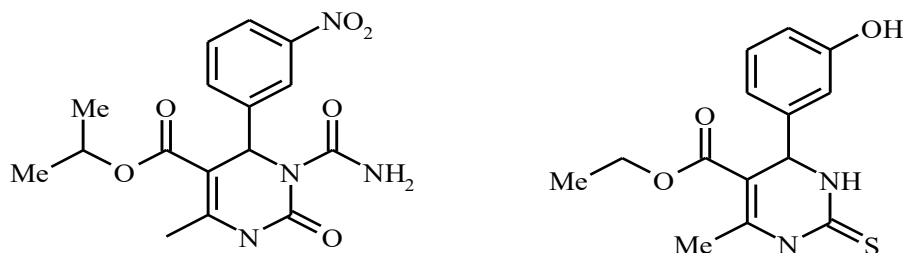
X= O, S.

R= Ph, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 4-ОНС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, 3-ОНС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, 4-СlС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>.

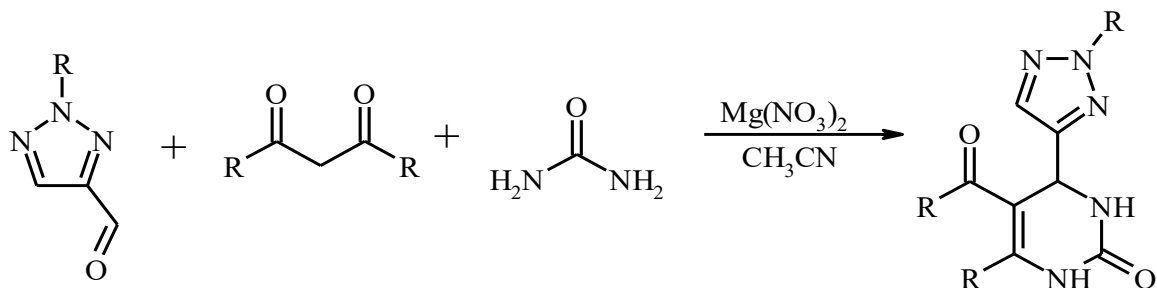
У праці [52] запропоновано варіант реакції Біджинеллі, що відбувається в умовах мікрохвильового випромінювання. Реакція проходить без використання розчинників, цільові продукти отримано з виходами 65–95%.



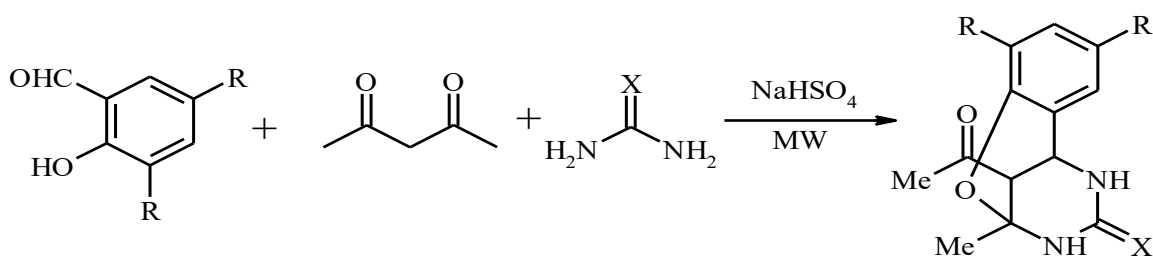
Конденсацію Біджинеллі проводили також за наявності різноманітних каталізаторів, які значно покращували виходи заміщених 3,4-дигідропіримідин-2-1H-онів. Наприклад, автори [53] використали систему Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (АМА) і синтезували заміщені 1,2,3,4-тетрагідропіримідини:



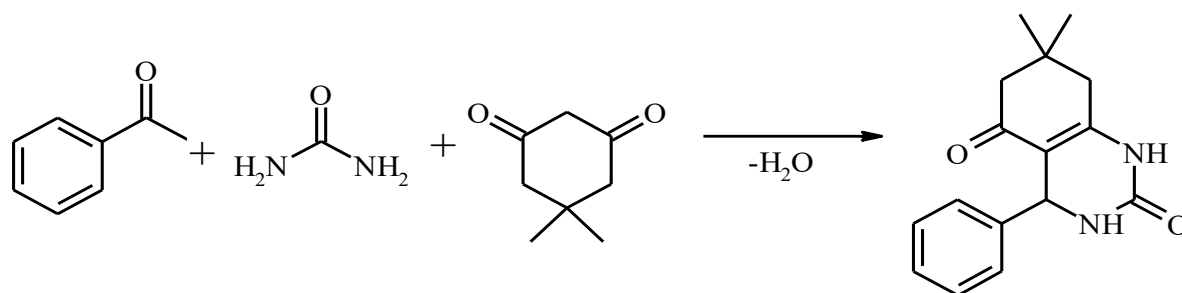
Тетрагідропіримідини одержували також, використовуючи як каталізатори  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [54],  $\text{InBr}_3$  [55,56],  $\text{InCl}_3$  [57],  $\text{LiClO}_4$  [58],  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  або  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [59, 60],  $p\text{-TsOH}$  [61],  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  [62],  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  [63],  $\text{La}(\text{OTf})_3$  [64],  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  [65], іонні рідини ( $\text{BMIm} \cdot \text{PF}_6$  та  $\text{BMIm} \cdot \text{BF}_4$ ) [66], цеоліти [67],  $\text{I}_2$  [68],  $N$ -бромсукцинімід (NBS) [69], комплекс поліанілін–бісмокліт [70] та інші кислоти Льюїса [71–75], гетерополікислоти [76–81], сульфат цирконію [82],  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  [83], ковалентно полярні сульфокислоти на силікагелі [84]. Застосовуючи як каталізатор в умовах реакції Біджинеллі  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ , авторам роботи [85] вдалось синтезувати 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они/тіони з 1,2,3-триазольним фрагментом:



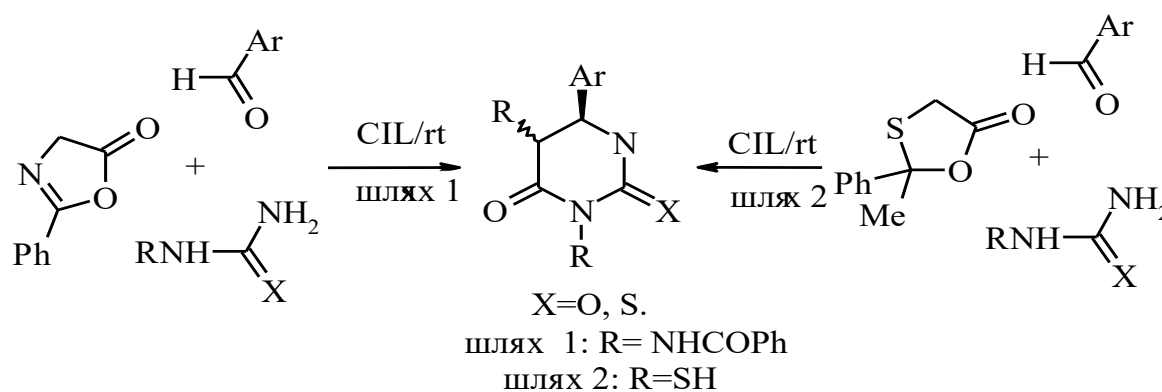
Сполуки з кисневим містком – аналоги монастролю – 13-ацетил-9-метил-11-оксо(тіоксо)-8-окса-10,12-діазотрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридека-2,4,6-трієни, одержували одностадійною трикомпонентною реакцією конденсації, використовуючи як реагенти заміщені саліцилові альдегіди, ацетилацетон і сечовину або тіосечовину, як каталізатор – порівняно нетоксичний і недорогий та доступний  $\text{NaHSO}_4$  в умовах мікрохвильового випромінювання:



Дослідження каталітичних ефектів, вплив розчинника на штовхують на думку, що дикето-єнольна таутомерна рівновага суттєво впливає на вихід реакції. У випадку, коли розчинник відповідає за стан таутомерної рівноваги, каталізатор служить для покращення кінетичного руху компонентів під час перебігу реакції. Щоб покращити ефективність реакції автори [86] запропонували використовувати як розчинник 4-цимен-(1-метил-4-(1-метилетил)бензен). Метал-єнолят – проміжний продукт, який є результатом застосування кислоти Льюїса як каталізатора заважає нормальному перебігу реакції, тому використовували кислоту Бронстеда для зміщення рівноваги в бік утворення продуктів перетворення.

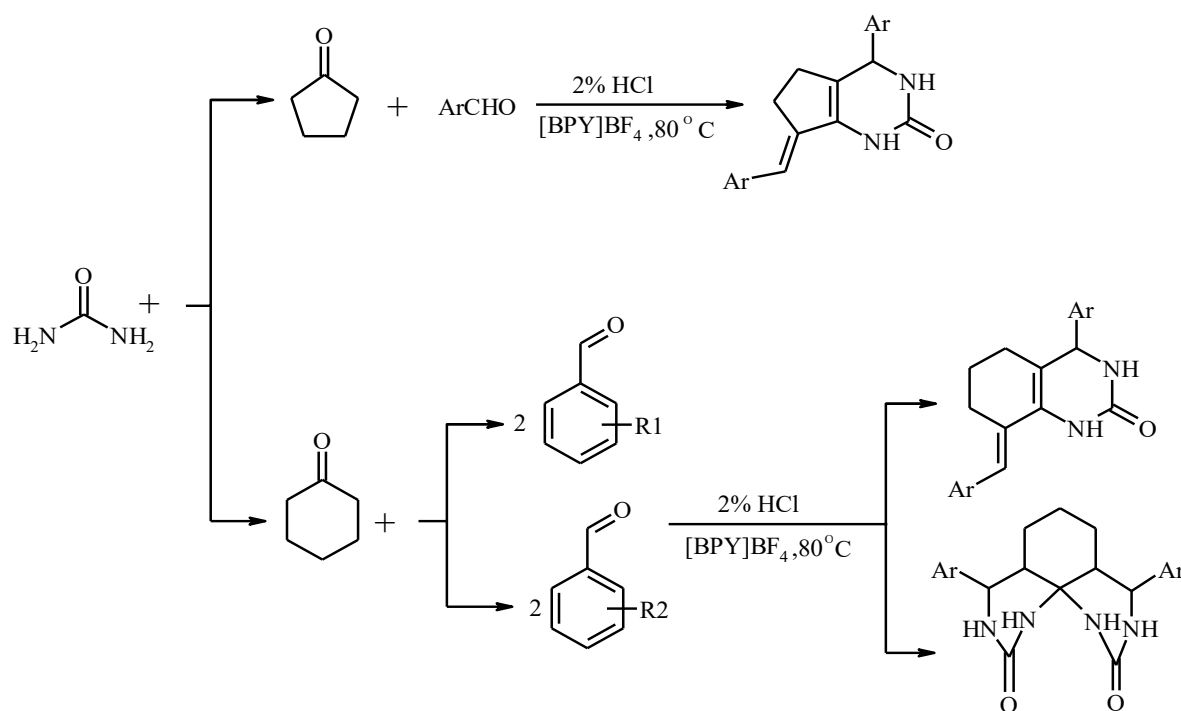


Ефективним з препаративної точки зору виявилось використання йонних рідин як каталізаторів для реакції Біджинеллі [87]. Застосовуючи 2-феніл-1,3-оксазол-5-он або 2-метил-2-феніл-1,3-оксатіолан-5-он у реакції з ароматичними альдегідами і заміщеними сечовинами, кінцеві продукти одержували з високими виходами. Така трикомпонентна циклоконденсація є ефективним одностадійним методом трансформації проміжного продукту без змін умов реакції.

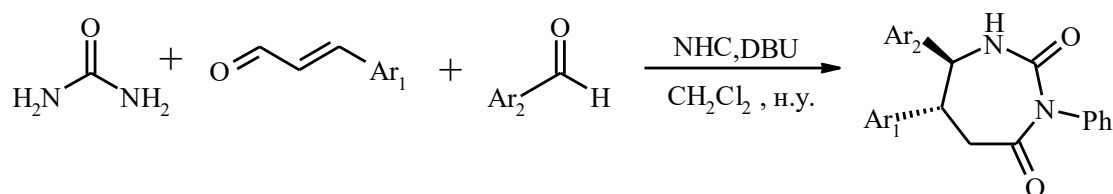


У роботі [88] досліджували регіоселективність реакції Біджинеллі, застосовуючи при цьому аліциклічні монокетони, ароматичні альдегіди та

сечовину у середовищі йонної рідини [BPy]BF<sub>4</sub>. В результаті такої взаємодії отримували 7-ариліден-3,4,6,7-тетрагідро-4-арил-*H*-циклопентил[d]піримідин-2(5*H*)-они. У випадку використання циклогексанону та стерично утруднених альдегідів в тих же умовах, автори отримували 8-ариліден-3,4,5,6,7,8-гексагідро-4-арилхіназолін-2-(1*H*)-они. Вдалось також виділити й інші продукти такої взаємодії – 4,8-діарилоктагідро-1*H*-піримідо[5,4-*a*]хіназолін-2,10-(3*H*, 11*H*)-діони. Сполуки цього типу отримували також використовуючи стерично утруднені альдегіди:

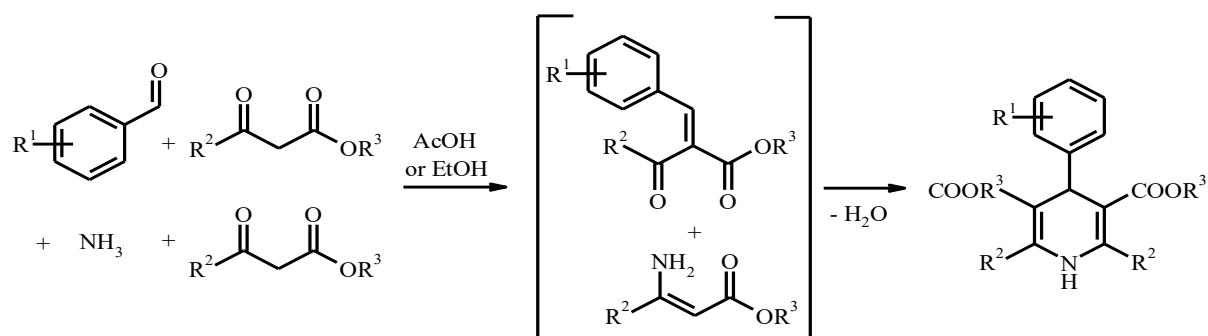


Однореакторний трикомпонентний синтез заміщених 6-(6*S*,7*R*)-6,7-диметил-3-феніл-[1,3]діазепін-2,4-діонів, з використанням  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів, *N*-фенілсечовини/тіосечовини та ароматичних альдегідів вдалося здійснити авторам [89]. Реакція проходила у доволі м'яких умовах в середовищі CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, при кімнатній температурі. Отримали продукти з високими виходами:.



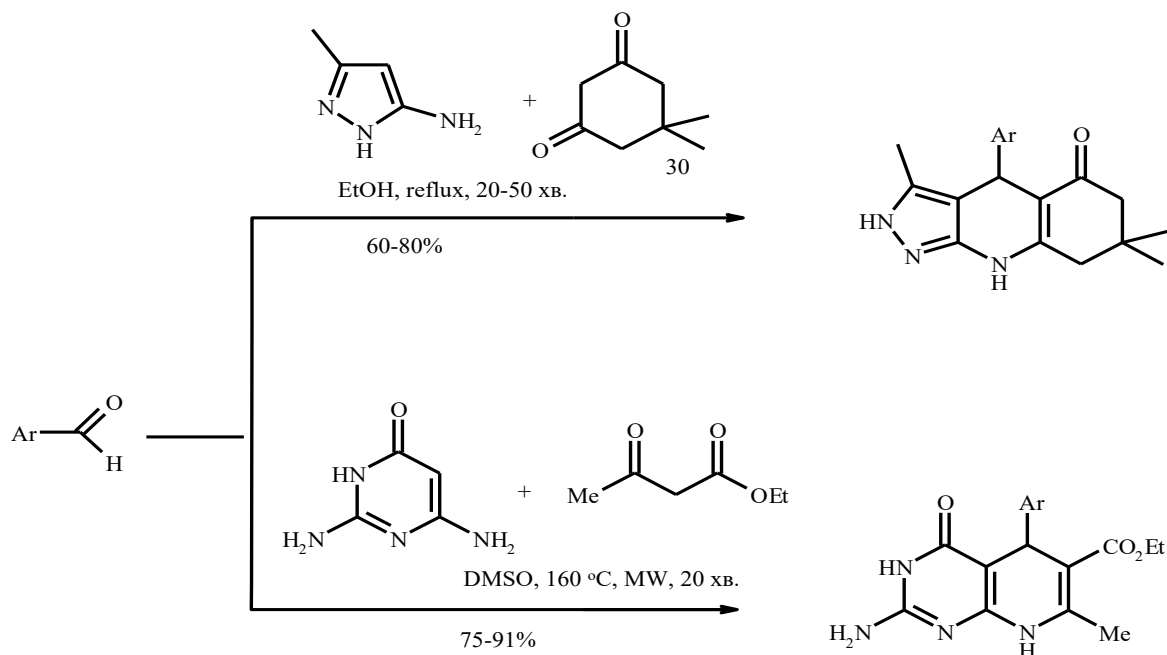
### 1.3.3 Синтез 1,4-дигідропіридинів за реакцією Ганча

1,3-Дикарбонільні похідні є важливими реагентами, що можуть виступати як нуклеофільні та електрофільні реагенти у різноманітних синтетичних трансформаціях. Їх ефективність і придатність як потенційних мультикомпонентних субстратів вперше була досліджена Артуром Ганчем у 1882 році, у трикомпонентній реакції, в якій одержано заміщені 1,4-дигідропіридини. Дві молекули ацетооцтового естеру вступали у реакцію, одна з яких взаємодіяла з ароматичним альдегідом за типом конденсації Кневенагеля а інша – з аміаком, утворюючи енаміновий інтермедіат з подальшою циклодегідратацією і утворенням похідного дигідропіридину. Завдяки простоті методу і реакційній здатності вихідних сполук, цю реакцію широко застосовують у пошуку нових кетогетероциклічних сполук з фармакологічними властивостями. Ніфедипін, наприклад, був синтезований у 1977 році як новий антагоніст кальцію з важливою антигіпертензивною активністю [90]:



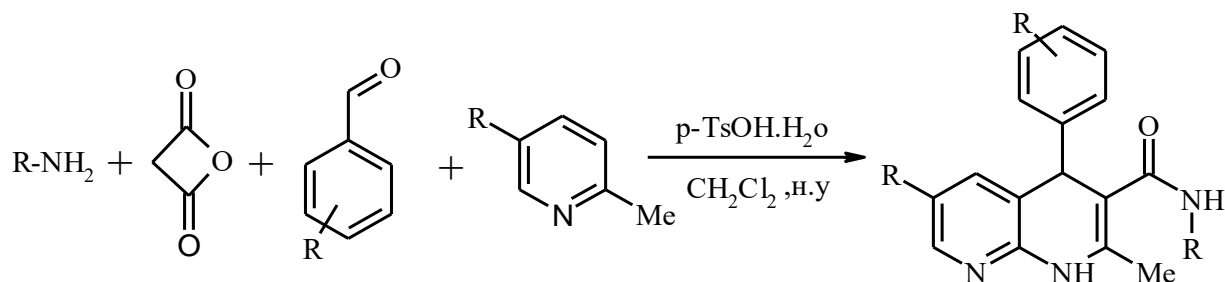
Ніфедипін: R<sup>1</sup> = *o*-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me

За схожим механізмом відбувається реакції з утворенням (піразоло)хінолінів [91] і діазодигідроптеринів. У першому випадку димедон реагує з 5-аміно-3-метил-1*H*-піразолом при нагріванні, у другому – ациклічний β-кетоестер чи β-кетоамід вступає у реакцію циклоконденсації з 2,6-діамінопіримідинонами та бензальдегідами у присутності кислот Льюїса:



Підвищений інтерес до похідних піримідину обумовлений тим, що вони відіграють виняткову роль у багатьох біологічних процесах [92]. Піримідиновий фрагмент, як зазначалось, є важливим компонентом багатьох біологічно активних речовин, входить до складу природних сполук [93] (нуклеїнові кислоти, вітаміни групи В тощо) та синтетичних лікарських засобів [93].

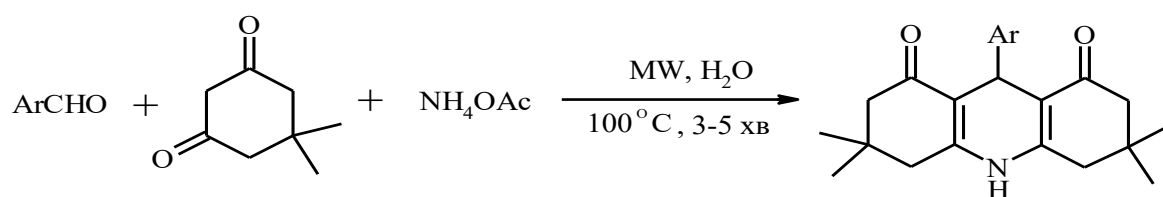
Одностадійну чотирикомпонентну циклоконденсацію запропонували для синтезу нового класу полізаміщених похідних 1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамідів [95], виходячи із доступних реагентів: аліфатичних або ароматичних амінів, дикетонів, ароматичних альдегідів і похідних 2-піколінів. Реакція проходить за наявності каталітичної кількості *n*-толуолсульфоїкислоти у м'яких умовах з хорошими виходами за кімнатної температури:



У роботі [96] описано універсальний, екологічно безпечний та економічно вигідний однореакторний трикомпонентний синтез 4-арилнафтириндіонів реакцією ароматичних альдегідів, димедону і ацетату



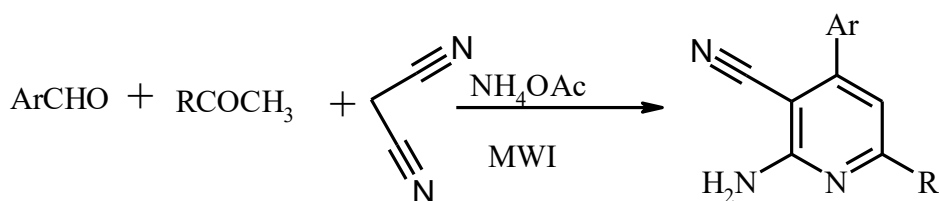
амонію при контрольованому мікрохвильовому випромінюванні у воді, без використання будь-якого каталізатора:



Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Для оптимізації умов реакції, автори реалізували таку схему перетворення, використовуючи бензальдегід, димедон і ацетат амонію у різноманітних розчинниках (метанол, етанол, ацетонітрил і вода) та варіюючи потужність випромінювання. Результати таких досліджень показали, що найкращого виходу продуктів реакції (до 94%) можна досягти при потужності 220 Вт і 100°C у водному середовищі. Дещо нижчий вихід був при проведенні реакції в ацетонітрилі, а при використанні етанолу або метанолу як розчинників вихід ще зменшувався. Таким чином, вода виявилась найкращим розчинником для такого типу гетероциклізації в умовах контрольованого мікрохвильового випромінювання. Було встановлено оптимальне співвідношення ароматичного альдегіду, димедону і ацетату амонію (1:2:1,5). При використанні ароматичних альдегідів з електронодонорними замісниками виходи продуктів реакції були значно вищими.

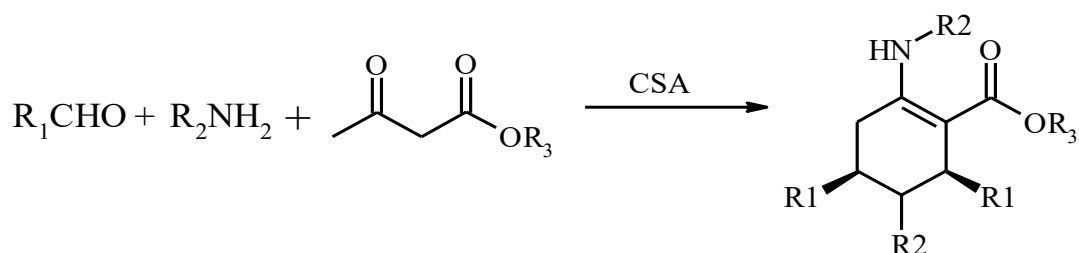
Описана і інша різновидність реакції Ганча, за участю ароматичного альдегіду, аліфатичного кетону, малонітрилу і ацетату амонію при застосуванні мікрохвильового випромінювання [97]. Час проходження такої реакції – 7–9 хв. 2-Аміно-3-ціанопірідини одержують з хорошими виходами (72–86%).



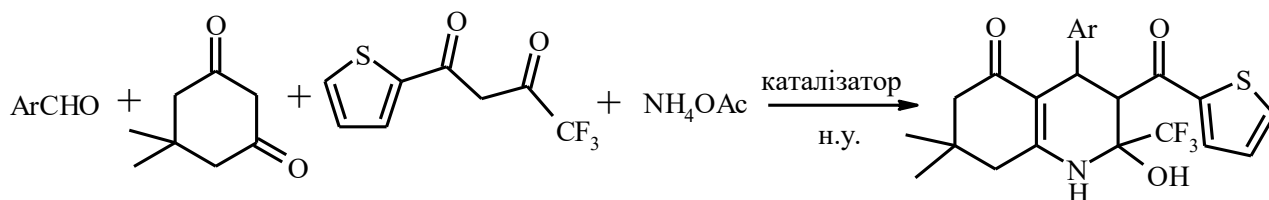
Ar= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

У цьому випадку реакція відбувається за участю імінного похідного, що утворюється при взаємодії кетону і ацетату амонію. Імін вступає у реакцію з алкілдималононітрилом (утворений конденсацією ароматичного альдегіду з малононітрилом) з отриманням інтермедіату – 2-(4-іміно-бутил)-малононітрилу. Цей інтермедіат далі вступає у реакцію циклоприсоединення з наступною ізомеризацією, після чого внаслідок дегідратації формується ароматична система 2-аміно-3-ціанопіридину.

Доволі простий синтез у результаті якого формуються заміщені функціоналізовані тетрагідропіридини описаний у роботі [98]. Продукти такої реакції одержували мультикомпонентною конденсацією без використання розчинника, застосовуючи ароматичні альдегіди, аміни і  $\beta$ -кетоефіри при кімнатній температурі з використанням каталізаторів – ( $\pm$ )-камфора-10-сульфокислот.



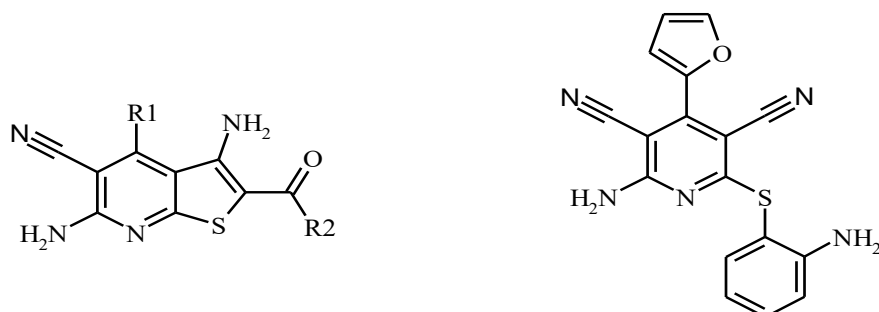
У роботі [98] описано підхід до синтезу заміщених 2-трифторметил-1,2,3,4,7,8-гексагідрокінон-5-(6H)-онів. Така чотирикомпонентна реакція відбувається за участю ароматичного альдегіду, 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону, 4,4,4-трифтор-1-(тієн-2-іл)бутан-1,3-діону, та ацетату амонію і проходить при кімнатній температурі з хорошими виходами:



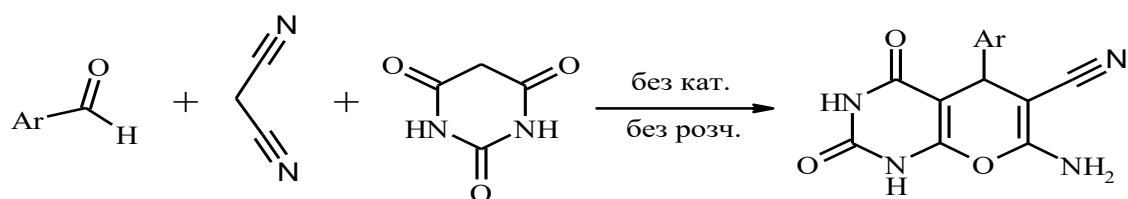
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

2-Аміно-3,5-диціанопіридини використовують як домінантно-негативні речовини, які зменшують імовірність мутації білка, інгібують реплікацію пріонів у заражених клітинах [101]. Автори цієї публікації вивчили співвідношення структура–активність таких сполук. Для ідентифікації було

використано речовини зі значно кращою біологічною активністю, проте із використанням 2-аміно-3,5-диціанопіридинів не спостерігали реплікації інфекції пріон-ізоформи (PrP<sup>Sc</sup>), що гарантувало точну оцінку хвороби у тварин. Найактивніші сполуки:



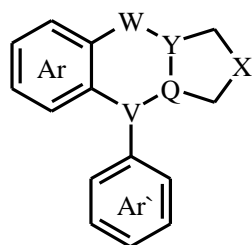
Ще один різновид реакції без використання розчинника – трикомпонентна гетероциклізація еквівалентних кількостей 4-хлорбензальдегіду, малонітрилу та барбітурової кислоти [101]. Компоненти реакції сплавили у реакторі без доступу повітря протягом 90 хвилин, хід реакції контролювали за допомогою ТШХ. В результаті циклоконденсації отримували заміщені пірано[2,3-d]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діони:



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### 1.3.4 Реакція Уті–Дільса-Альдера

Відомо, що лігнани утворюються в природі окисною конденсацією різноманітних фенолів. Вони цікаві тим, що багато природних лігнанів мають широкий спектр біологічної активності [102]. Зокрема, подофілотоксин виявляє високу протиракову активність, але він не відповідає клінічним вимогам у зв'язку з токсичною дією [103]. Однак модифікація базової структури привела до декількох терапевтично цінних протиракових препаратів, таких як етопозид та теніпозид. Зараз увагу дослідників привернули гетеролігнани [104–106]:



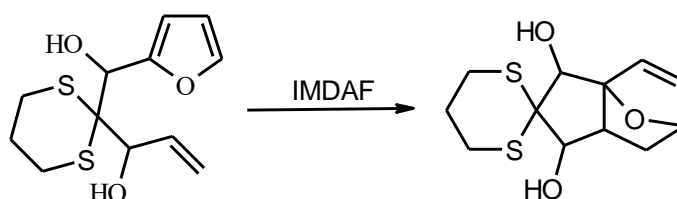
X = O, N, S  
 W, Q, Y, V = C or heteroatoms  
 Ar - Ar' = benzene or heterocycle

Heterolignans

Ці сполуки відрізняються від лігнанів тим, що один або більше атомів вуглецю можуть бути замінені гетероатомами і, крім того, бензольні ядра можуть бути замінені гетероциклічними фрагментами. Найбільш відомим серед гетеролігнанів є азатоксин, який має антинеопластичну активність. Крім того, слід зазначити, що ряд гетеролігнанів виявляють протиракову, антиревматичну та антиастматичну активність. У конструюванні таких структур може бути застосована інтрамолекулярна реакція Дільса-Альдера.

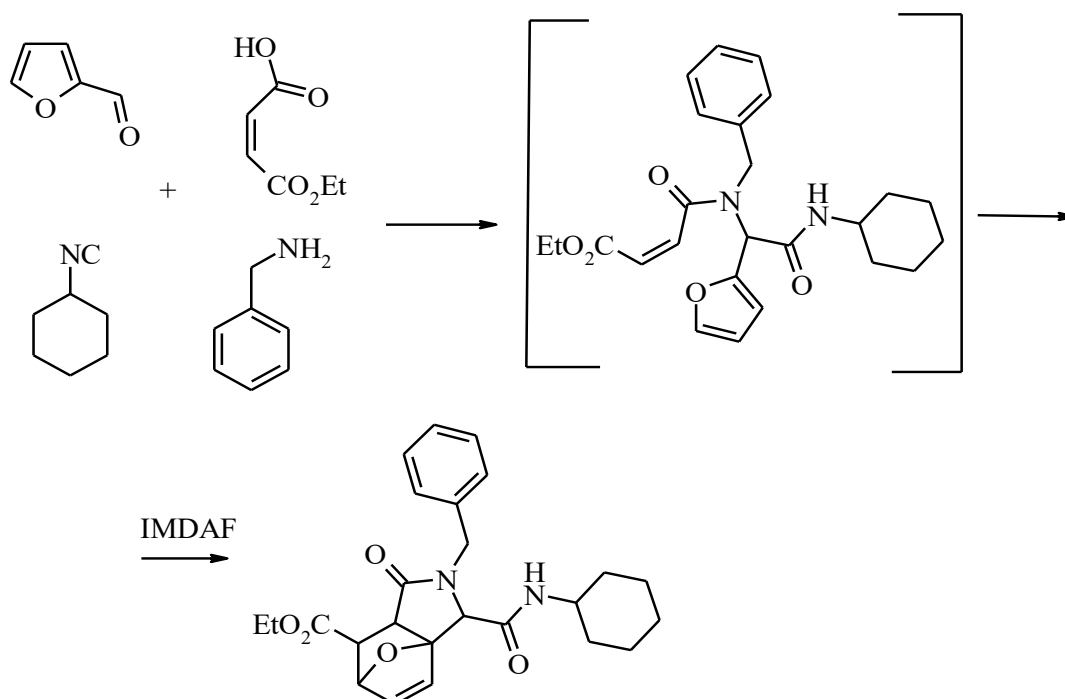
Небагато реакцій можуть конкурувати з [4+2]-циклоприєднанням у плані складності структур, які одержують за одну стадію. Добре відома і екстенсивно досліджувана реакція Дільса-Альдера є одним з найуживаніших синтетичних методів у конструюванні шестичленних циклів. Межі даної реакції значно розширює велике різноманіття дієнів та дієнофілів. Для [4+2]-циклоприєднання характерна висока регіо- та стереоселективність, що у поєднанні з простотою використання забезпечило методу популярність у синтезах.

[4+2]-Циклоприєднання з використанням фуранів як дієнової системи було однією з перших реакцій, досліджених Дільсом та Альдером у кінці 20-х років минулого століття. Її внутрішньомолекулярна версія – IMDAF має доволі широкі межі щодо дієну (фуран), дієнофілу та містка між ними. Прикладом такої реакції є нижченаведене циклоприєднання термінального олефіну до 2-алкілфурану, найпростішого можливого дієнофілу для такого типу реакції [106, 107]:

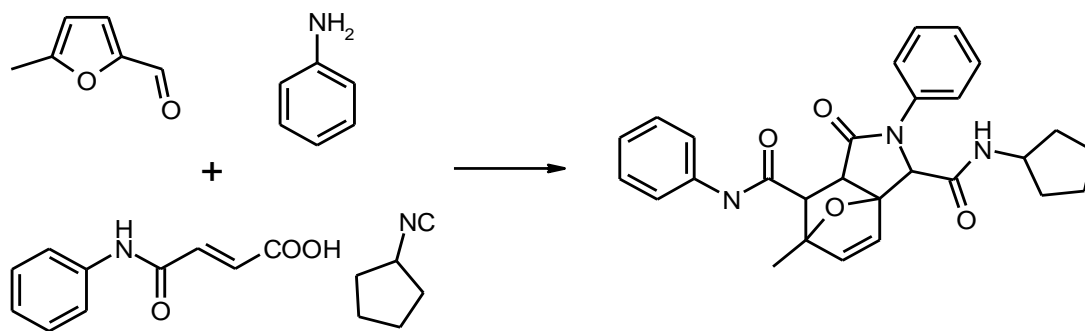


Високий ступінь заміщення містка є важливою не тільки для функціоналізації аддукту, але і для збільшення швидкості реакції.

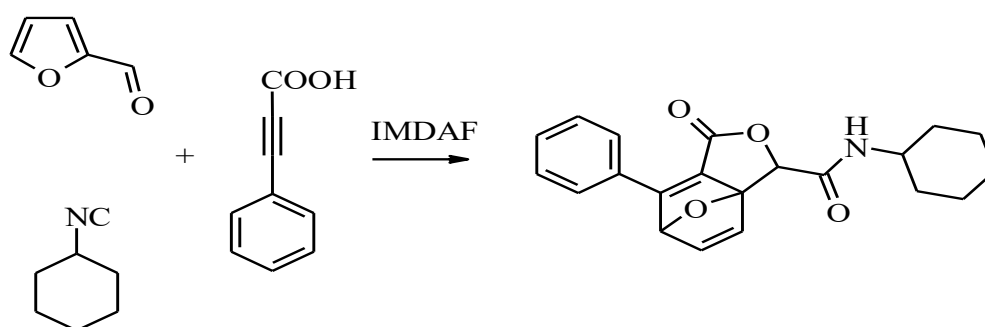
Однією з найперспективніших для створення комбінаторних бібліотек є комбінація реакцій Угі і Дільса-Альдера. Для цього необхідно, щоб адукт реакції Угі (взаємодія аміну, карбонової кислоти, ізоціаніду та альдегіду чи кетону) містив дієновий та дієнофільний компоненти. Прикладом такого перетворення є здійснена авторами [108] реакція Угі–Дільса-Альдера за участю фурфуролу, циклогексилізоціаніду, бензиламіну та 3-карбетоксиакрилової кислоти. Утворений внаслідок реакції Угі дикарбоксамід вступає в IMDAF утворюючи похідне ізоіндолу:



Створення комбінаторних бібліотек стає зручним через широкі межі реакції Угі, усі чотири компоненти якої є доволі варіабельними. Висока реакційна здатність ізоціанідів, які формально містять двовалентний атом карбону, дозволяє здійснювати перетворення у доволі м'яких умовах. Обмеження такої тандемної реакції полягають лише у достатній реакційній здатності дієнової та дієнофільної системи. Красавін із співробітниками [110] створив комбінаторну бібліотеку за такою схемою на основі метилфурфуролу. Прикладом є взаємодія 5-метил-2-фурфуролу з аніліном, моноанлідом малеїнової кислоти та циклопентилізоціанідом:



Авторам праці [111] вдалося здійснити тандемну циклізацію Пассеріні–Дільса-Альдера. Реакція Пассеріні була відкрита на три десятки років раніше, ніж реакція Уті і її відмінність від останньої полягає у відсутності аміну як реакційної компоненти в перетворенні та складнішими умовами перебігу:

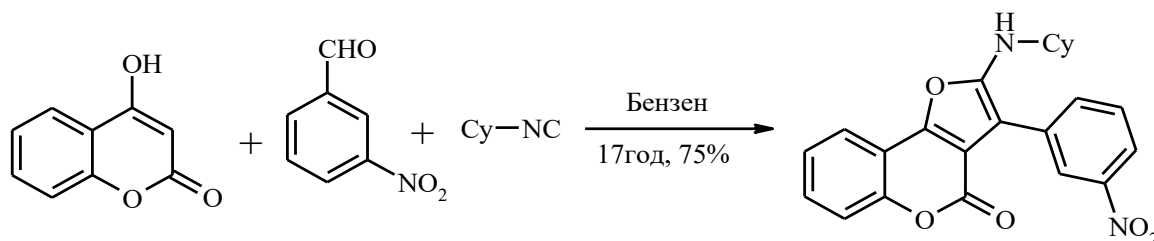


Реакція Пассеріні-IMDAF за участі фурфуролу, циклогексилізонітрилу та фенілпропіолової кислоти проходить у діоксані при  $-78^{\circ}\text{C}$  з ітербій трифлатом як каталізатором. Для попередження полімеризації фенілпропіолової кислоти реакцію проводили у темряві.

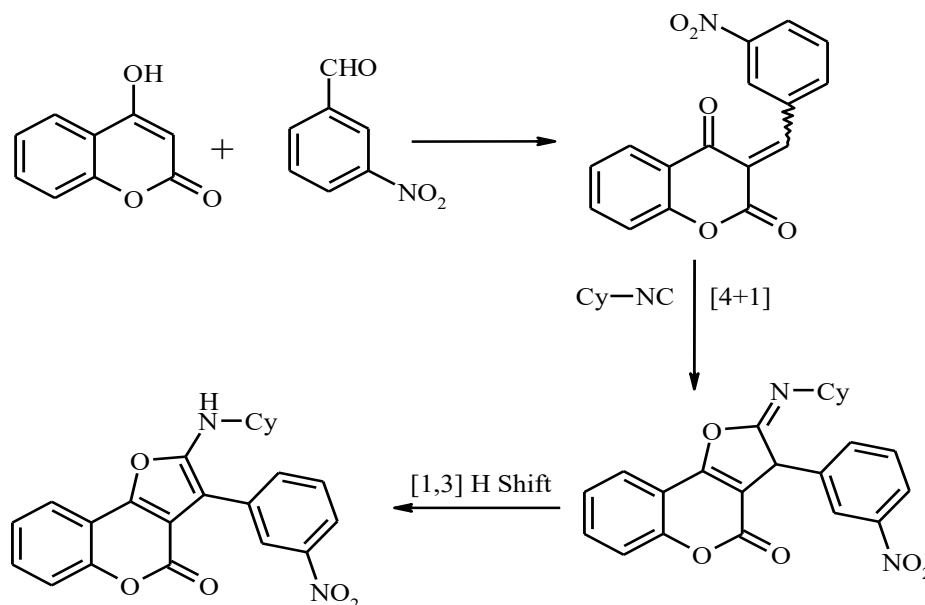
### 1.3.5 Конструювання піранів мультикомпонентними реакціями

Поліциклічні сполуки чи ансамблі гетероциклів з пірановим ядром можна одержувати мультикомпонентними реакціями, використовуючи функціоналізовані пірани як реагенти, або ж конструювати пірановий цикл у ході перетворення.

Досліджували взаємодію 4-гідроксикумарину з 3-нітробензальдегідом і циклогексилізоціанідом і встановили, що вона проходить як [4+1]-циклопрієднання з анелюванням фуранового циклу [112]:

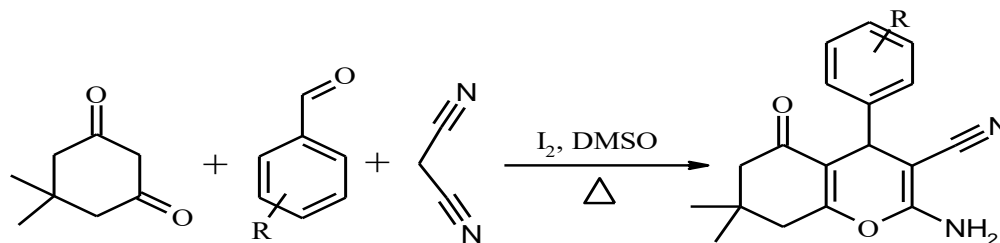


Синтез кінцевого продукту відбувається через стадію генерування інтермедіату з подальшим [4+1]-циклоприєднанням до ізоціаніду з утворенням дигідрофуранового похідного, у якому міграція подвійного зв'язку веде до утворення фурукумаринів, як кінцевих продуктів реакції:



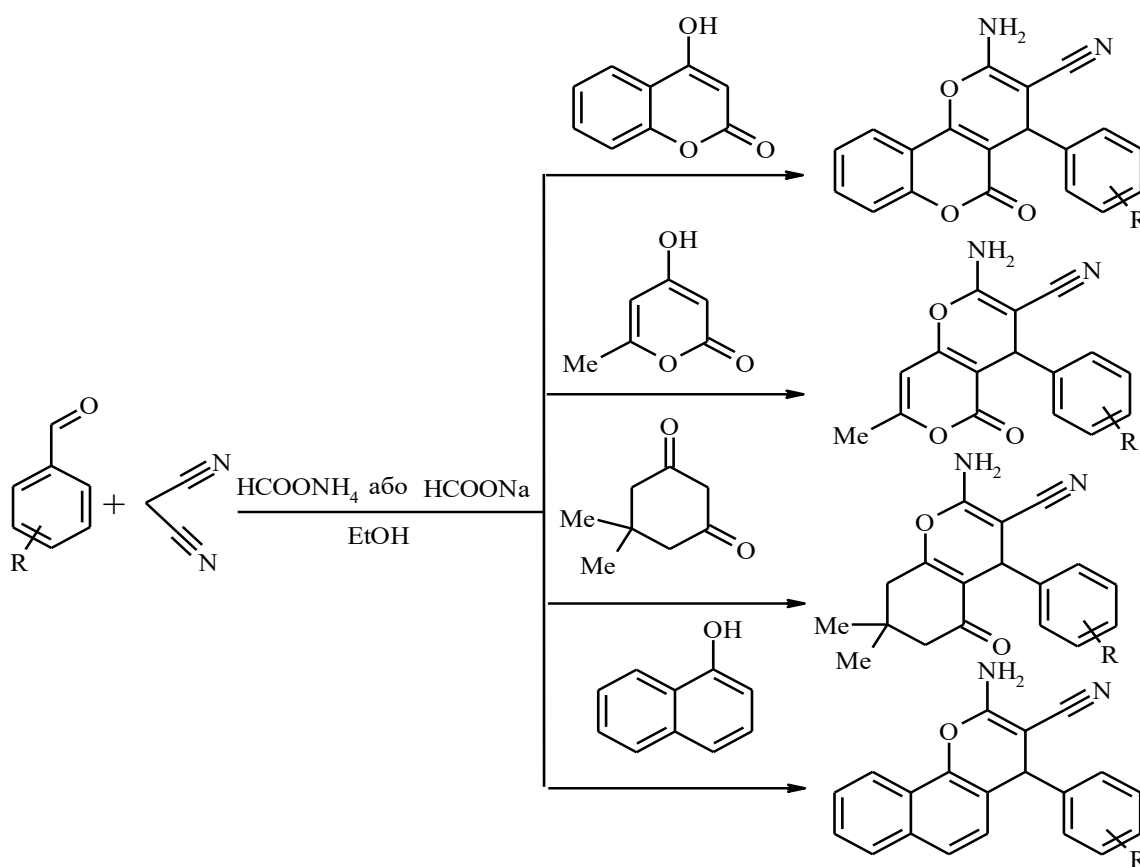
Аналогічна реакція циклоприєднання проходить при використанні похідних хінону, для синтезу фурухінолінових сполук [112].

Перспективними з точки зору медичної хімії є сполуки з 4*H*-хроменовим фрагментом, а особливо це стосується 2-аміно-4*H*-хроменів. Останнім часом розроблено підхід до одержання цих сполук взаємодією альдегідів з малонодинітрилом та метиленактивними карбонільними сполуками. У роботі [114] описаний синтез заміщених 2-аміно-3-ціано-7,7-диметил-5-оксо-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-бензо[*b*]піранів за наступною схемою. Реакція відбувається у диметилсульфоксиді за участі каталітичних кількостей йоду:



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Більш широко цей простий і практичний метод однореакторного синтезу низки фармацевтично привабливих сполук, які містять фрагменти 4*H*-пірано[3,2-*c*]кумарину, 4*H*-пірано[3,2-*c*]- $\alpha$ -пірону, 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксо-4*H*-хромену та бензо[*h*]-4*H*-хромену за наявності ацетату або формиату амоніаку як каталізатора, опрацьований авторами роботи [115]. Такі перетворення відбуваються у результаті трикомпонентної конденсації ароматичних альдегідів, малонітрилу і метиленактивної компоненти у водному етанолі за кімнатної температури. Характерною особливістю такого методу є м'які умови реакції, а продукти утворюються з хорошими виходами 45–90%

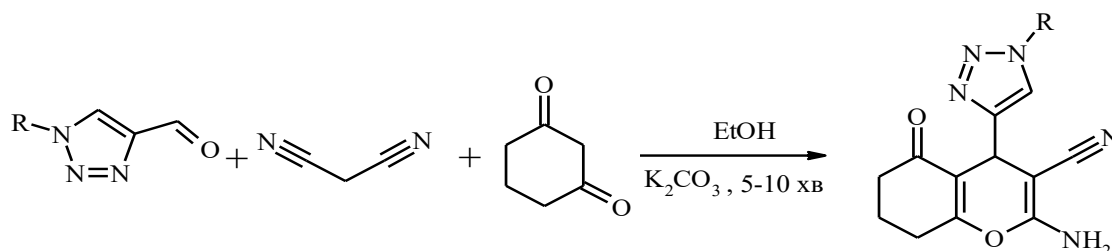


Як зазначалось, заміщені 4*H*-хромени є об'єктами медичної хімії через високу ймовірність біологічної активності. Зокрема, сполуки такого класу виявляють антиоксиданту, спазмолітичну, антибактеріальну,



антианафілактичну, протипухлинну і протиалергічну активності. 4*H*-Хромени також використовують у лікуванні нейродегенеративних захворювань, а саме хвороби Альцгеймера і Паркінсона [116].

За наведеною вище схемою можна конструювати ансамблі гетероциклів, застосовуючи альдегіди гетероциклічного ряду. Зважаючи на те, що 1,2,3-триазольний цикл є фармакофором і конструюванню гібридних структур з його участю останнім часом приділяють значну увагу [117], у роботі [118] здійснили синтез 4*H*-хроменив, виходячи з 1,2,3-триазол-4-альдегіду, 1,3-циклогександіону і малонітрилу. За наявності карбонату калію як каталізатора утворюються продукти циклізації з виходами до 92%:



На першій стадії реакції відбувається конденсація малонітрилу з 1,2,3-триазол-4-карбальдегідом. Наступна стадія включає генерування електроноакцепторного адукту за участю 1,3-циклогександіону (реакція Міхаеля). Далі адукт реакції Кневенагеля у результаті внутрішньомолекулярної циклізації утворює заміщені 2-аміно-5-оксо-4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромени-3-карбонітрили.

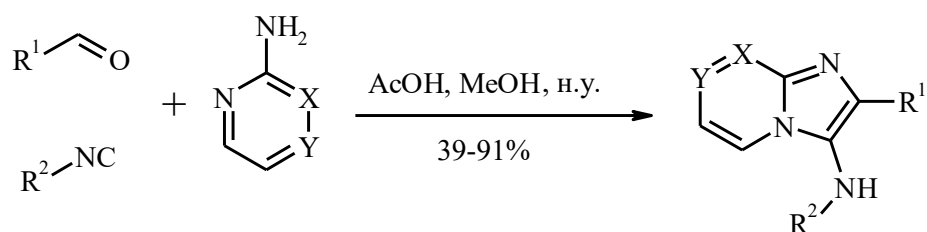
### 1.3.6 Реакція Грьобке

Трикомпонентна реакція Грьобке (Groebke), або ж Грьобке–Блекберна–Біенейма (Groebke–Blackburne–Bienayme reaction), полягає у взаємодії альдегіду з ізонітрилом і амідном, у результаті чого утворюється імідазольний цикл [119].

Відомо, що відкриття цієї МКР є заслугою кількох науково-дослідницьких груп, які практично одночасно відкрили її і всебічно дослідили цей тип гетероциклізації. Була випробувана значна кількість, здебільшого комерційно доступних, вихідних субстратів (альдегіди, аміни і ізоціаніди). Вивчались різноманітні варіанти синтетичного протоколу з метою покращення

виходів. Дослідники апробували цю реакцію у всіх типах розчинників (у тому числі у воді та йонних рідинах), за різних умов та при мікрохвильовому опроміненні. Важливим виявився вплив каталізаторів, якими слугували кислоти Льюїса, кислоти Бренстеда і тверді кислотні каталізатори.

Реакція виявилась зручним та ефективним методом синтезу [1,2-*a*]піридинів, імідазо[1,2-*a*]піразинів, імідазо[1,2-*a*]піримідинів тощо. Вихідними компонентами були ароматичні або аліфатичні альдегіди, ізонітрили і 2-амінопіридин (2-амінопіразин чи 2-амінопіримідин). Реакція відбувається за такою схемою:

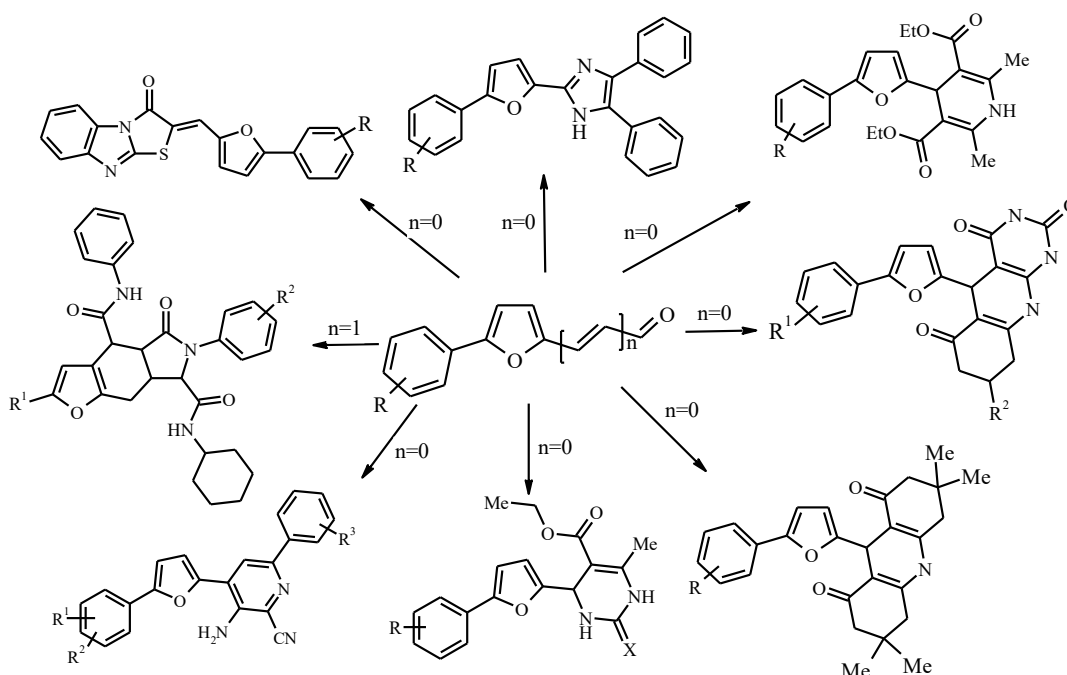


Як зазначено у підрозділі 1.2, введення фармакофорного арилфуранового фрагменту в молекулу є корисним для скринінгу сполук на біологічну активність. Чи не найкращі реагенти для цього – 5-арилфуран-2-карбальдегіди. Проте даних про їхнє застосування у мультикомпонентних реакціях, як видно зокрема і з наведеного огляду, є небагато. Це ж стосується і 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів. Тому метою роботи було розкриття синтетичного потенціалу цих альдегідів у низці мультикомпонентних реакцій.

## 2 ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬДЕГІДІВ ФУРАНОВОГО РЯДУ У МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЯХ

Отже, мультикомпонентні реакції дають змогу синтезувати широкий спектр органічних сполук за одну стадію без змін умов реакції, причому часто спрощується очистка продуктів взаємодії, оскільки вихідні реагенти входять до складу кінцевого продукту. МКР відіграють важливу роль у розвитку комбінаторної та медичної хімії.

Застосовуючи як один з компонентів МКР альдегиди арилфуранового ряду, у цій роботі ми здійснили синтез неописаних раніше похідних імідазолу, дигідропіридину, тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хіноліну, гексагідроакридину, тетрагідропіримідину, амінопіридину, тетрагідро-4-*H*-бензопірану фуро[2,3-*f*]ізоіндолів [120] та інших гетероциклів з арилфурановими фрагментами, які будуть описані нижче. Основні типи одержаних сполук наведені на схемі:

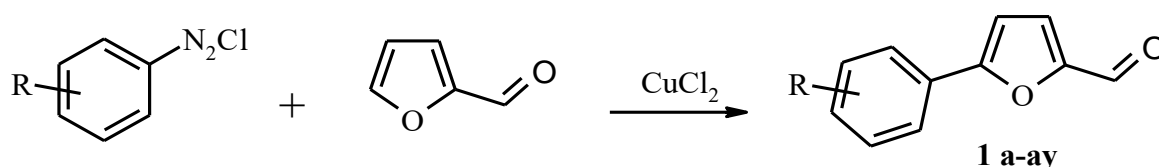


Зручним підходом до одержання функціоналізованих арилфуранів, які можуть слугувати реагентами для конструювання гетероциклічних систем, є реакції арилювання фуранових сполук різними методами. Як показали дослідження останніх років, виконані у нашій лабораторії, продукти

арилування та галогенарилування ненасичених сполук арендіазонієвими солями є ефективними і доступними реагентами для конструювання гетероциклічних систем. Натомість мультикомпонентні перетворення продуктів арилуювання функціоналізованих фуранів до наших робіт були вивчені мало [121, 122]. Ці сполуки не досліджені також у реакціях [4+2]-циклоприєднання. Тому виконання цієї роботи скероване на реалізацію такої ідеї. У нашій роботі функціоналізовані арилфурани використані для одержання різноманітних гетероциклічних сполук, які можуть бути застосовані в практиці, зокрема як люмінофори, а також біологічно активні сполуки.

Вихідним реагентом для одержання 5-арилфуран-2-карбальдегідів за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та доступніший серед фуранових сполук. В літературі є багато даних, що стосуються арилуювання фурфуролу [123–126]. Виходи 5-арилфурфуролів з акцепторними замісниками у бензольному ядрі можуть досягати 60%, а з електродонорними – 25–40%. 5-Арилфурфуроли можна одержувати також паладій-каталітичними реакціями [127].

Використовуючи арилуювання фурфуролу арендіазонієвими солями, ми одержали альдегіди **1a–ay** (табл 2.1), більшість з яких описані в літературі.



R = H (**a**), 4-CH<sub>3</sub> (**b**), 4-Bu (**c**), 2-Cl (**d**), 3-Cl (**e**), 4-Cl (**f**), 4-F (**g**), 2-Br (**h**), 4-Br (**i**), 2,3-Cl<sub>2</sub> (**g**), 3,4-Cl<sub>2</sub> (**k**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**l**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**m**), 3,4-Cl<sub>2</sub> (**n**), 2-NO<sub>2</sub> (**o**), 3-NO<sub>2</sub> (**p**), 4-NO<sub>2</sub> (**q**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**r**), 2-NO<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub> (**s**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OCH<sub>3</sub> (**t**), 3-CF<sub>3</sub> (**u**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**v**), 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (**w**), 2-Br-4-CH<sub>3</sub> (**x**), 3-Cl-4-CH<sub>3</sub> (**y**), 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl (**z**), 4-COOEt (**ax**), 4-COOH (**ay**).

Таблиця 2.1

## 5-Арилфурфури 1а–у

№ сполуки	R	Вихід*, %	Т.пл, °С	Т.кип., °С/мм рт.ст
<b>1a</b>	H	21	–	148–149/3
<b>1b</b>	4-CH <sub>3</sub>	24	57	151–153/2
<b>1c</b>	4-Bu	17	–	172–172/2
<b>1d</b>	2-Cl	33	79–80	–
<b>1e</b>	3-Cl	32	106	–
<b>1f</b>	4-Cl	37	132–133	–
<b>1g</b>	4-F	40	78–79	–
<b>1h</b>	2-Br	34	76–77	–
<b>1i</b>	4-Br	38	146–147	–
<b>1j</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	41	104	–
<b>1k</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	44	134–135	–
<b>1l</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	48	154	–
<b>1m</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	40	95–96	–
<b>1n</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	46	135–136	–
<b>1o</b>	2-NO <sub>2</sub>	36	94	–
<b>1p</b>	3-NO <sub>2</sub>	55	162	–
<b>1q</b>	4-NO <sub>2</sub>	61	202–203	–
<b>1r</b>	2-Cl–4-NO <sub>2</sub>	47	146–147	–
<b>1s</b>	2-NO <sub>2</sub> –4-CH <sub>3</sub>	31	104–105	–
<b>1t</b>	2-NO <sub>2</sub> –4-OCH <sub>3</sub>	34	101–102	–
<b>1u</b>	3-CF <sub>3</sub>	42	56–57	143–142/2
<b>1v</b>	2-Cl–5-CF <sub>3</sub>	47	62–63	–
<b>1w</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	35	186–187	–
<b>1x</b>	2-Br–4-CH <sub>3</sub>	39	78–79	–
<b>1y</b>	3-Cl–4-CH <sub>3</sub>	41	80–81	–
<b>1z</b>	3-CF <sub>3</sub> –4-Cl	39	35–36	78–79/2
<b>1ax</b>	4-COOEt	37	78–79	–
<b>1ay</b>	4-COOH	39	305–306	–

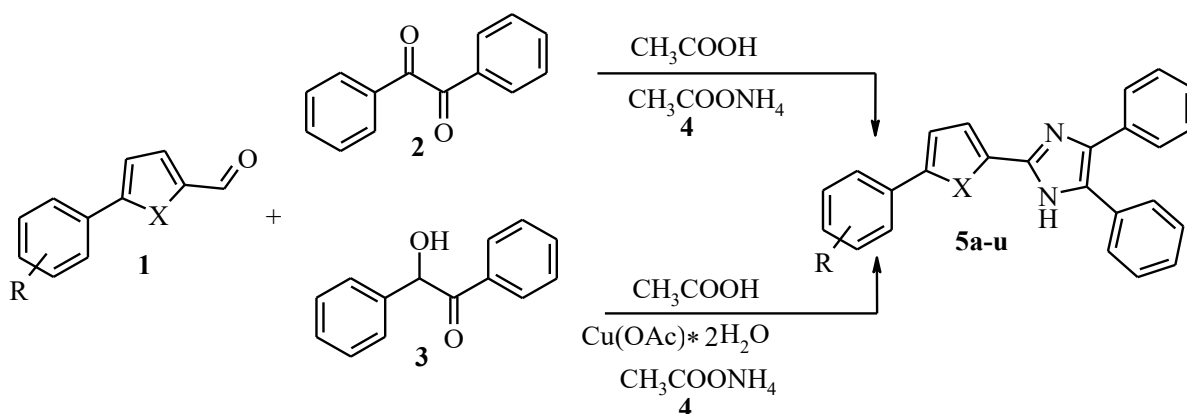
## 2.1 Застосування реакції Радзішевського у синтезі 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолів

Відомо, що сполуки, які містять триарилзаміщений імідазольний фрагмент, входять до складу функціональних матеріалів, які широко використовують для потреб сучасної органічної оптоелектроніки [128–130]. Таке застосування цих сполук пов'язане, у першу чергу, з унікальними фізико-хімічними характеристиками похідних триарилімідазолу, такими як, термічна стабільність, високі квантові виходи, діркова напівпровідність, низькі потенціали іонізації та інші. Широка варіативність арильних замісників в імідазольному циклі дозволяє синтезувати матеріали з наперед заданим комплексом необхідних характеристик.

Беручи до уваги практично корисні властивості триарилімідазолів, основною ідеєю цієї частини роботи було поєднання в одній молекулі фрагментів арилімідазолу та п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом, захищеними у положенні 5 цих циклів ароматичними фрагментами. Необхідність замісника в  $\alpha$ -положеннях пояснюється низькою електрохімічною стабільністю таких сполук (негативно впливає на стабільність роботи оптоелектронних пристроїв), окрім того, арильний замісник, очевидно, буде брати активну участь у спряженні, що, безумовно, є корисним. З іншого боку, такий молекулярний дизайн спрямований на те, що в результируючих структурах фрагменти п'ятичленних циклів (імідазолу, фурану/тіофену/піролу) зв'язані безпосередньо, що, ймовірно, дасть змогу координувати певні фрагменти молекул «гостей» імідазольними атомами азоту та гетероатомами п'ятичленних гетероциклів [131–132].

Для реалізації поставленої задачі ми дослідили поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів **1** (а також 1-метил-5-арил-2-піролкарбальдегідів і 5-арил-2-тіофенкарбальдегідів) у трикомпонентній циклізації з бензилом **2** або бензоїном **3** та ацетатом амонію **4** в умовах реакції Радзішевського. Як показали наші дослідження, при взаємодії 5-арилфурфуролів **1** з бензилом в оцтовій кислоті за наявності надлишку ацетату амонію з виходами 60–80% утворюються цільові похідні імідазолу **5a–p** (табл. 2.1). У разі ж застосування

бензоїну **3** потрібен окисник – ацетат міді(II), а виходи продуктів реакції нижчі – 30–40% [133].

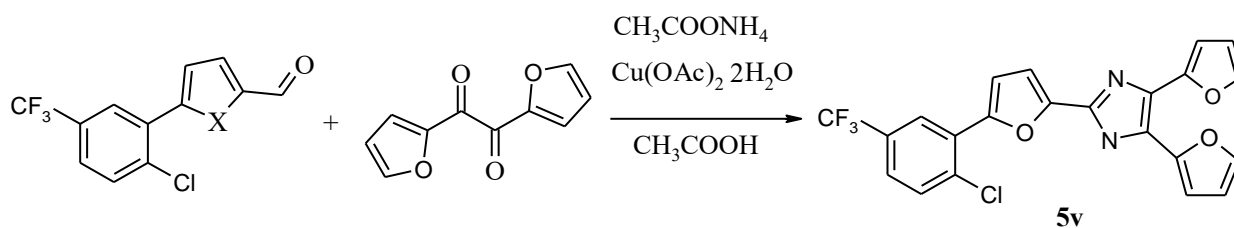


X=O (**5a–p**); NMe (**5q, r**); S (**5s–u**).

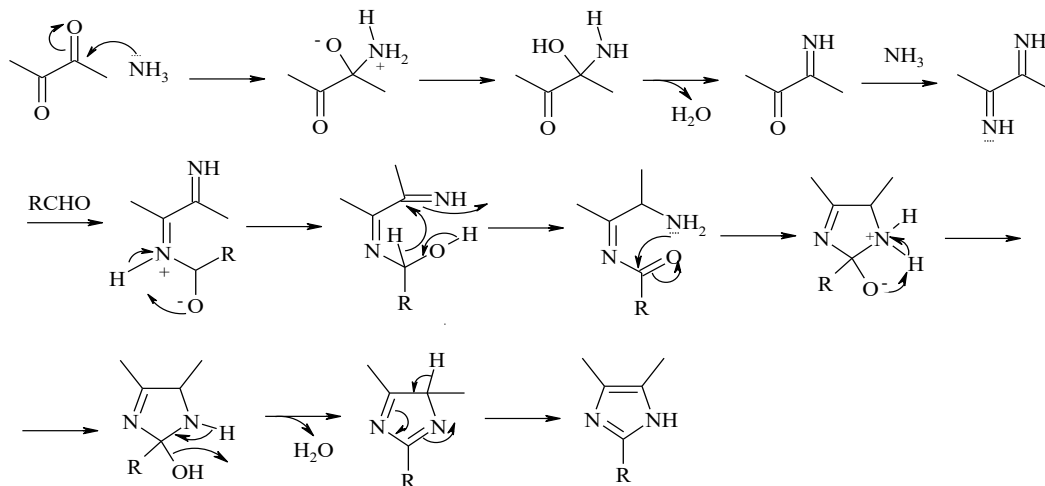
**5**: R = 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (**a**), 4-Bu (**b**), 4-CH<sub>3</sub> (**c**), 4-F (**d**), 2-NO<sub>2</sub> (**e**), 4-NO<sub>2</sub> (**f**), 2,3-Cl<sub>2</sub> (**g**), 3,4-Cl<sub>2</sub> (**h**), 2-Br-4-CH<sub>3</sub> (**i**), 4-Cl (**j**), 2-Br (**k**), 3-CH<sub>3</sub>-4-Cl (**l**), 3-CF<sub>3</sub> (**m**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**n**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**o**), 4-COCH<sub>3</sub> (**p**), 4-F (**q**), 3-Br (**r**), 3-NO<sub>2</sub> (**s**), 4-NO<sub>2</sub> (**t**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**u**).

У цій синтетичній схемі були також успішно використані 1-метил-5-арил-2-піролкарбальдегіди та 5-арилтіофен-2-карбальдегіди (одержано сполуки **5 q–u**). Ці реагенти синтезували арилюванням N-метилпірол-2-карбальдегіду та тіофен-2-карбальдегіду.

З'ясовано також, що замість бензоїну у такій схемі можна застосувати фуроїн, що дає змогу одержувати імідазоли з трьома фурильними замісниками:



Щодо механізму таких реакцій, то найімовірніше, амоніак, що утворюється при термічному розкладі ацетату амонію, реагує з  $\alpha$ -дикарбонільною компонентою з утворенням  $\alpha$ -диіміну, який потім взаємодіє з 5-арилфурфуролом, замикаючи імідазольний цикл:



Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти – заміщені 2-[5-арил-2-фурил(пірол, тієніл)]-4,5-діарил-1*H*-імідазоли **5a–u** (табл. 2.1), використовуючи доступні вихідні реагенти, за одну стадію, не використовуючи при цьому каталізаторів та складних синтетичних процедур [134–135].

Будову синтезованих сполук доведено за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії (табл. 2.2). Окрім того, для деяких речовин проведено рентгеноструктурні дослідження. Отримані дані підтверджують запроповану будову синтезованих сполук (рис. 2.1, 2.2). У кристалах сполук **5b** та **5n** фрагменти фурану, імідазолу та двох фенільних кілець (у положеннях 5 фурану та імідазолу) перебувають практично в одній площині. Це вказує на значне  $\pi$ -спряження хромофорів. У той же час фенільне кільце у положенні 4 імідазолу розміщене під значним кутом до циклу імідазолу.

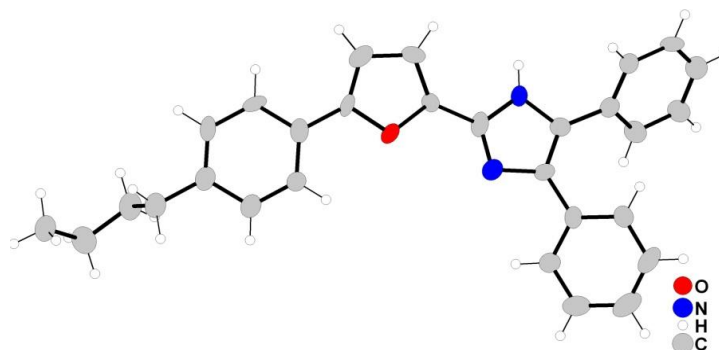


Рис. 2.1 Результат рентгеноструктурного аналізу 2-[5-(4-бутилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолу **5b**



Цікаво, що для сполуки **5n** вдалося отримати кристалосольвати з диметилформамідом та диметилсульфоксидом (рис. 2.2). В обох випадках атом кисню розчинника зв'язується двома водневими зв'язками: з групою NH імідазолу та водневим атомом у шостому положенні 2-хлор-4-нітрофенільного замісника. Додаткова стабілізація планарності арилфуранового фрагменту відбувається завдяки CH – Cl взаємодії між атомом хлору бензольного ядра та атомом водню у положенні 3 фурану. Отримані результати можуть бути перспективними з точки зору інженерії кристалів та детектування високополярних розчинників.

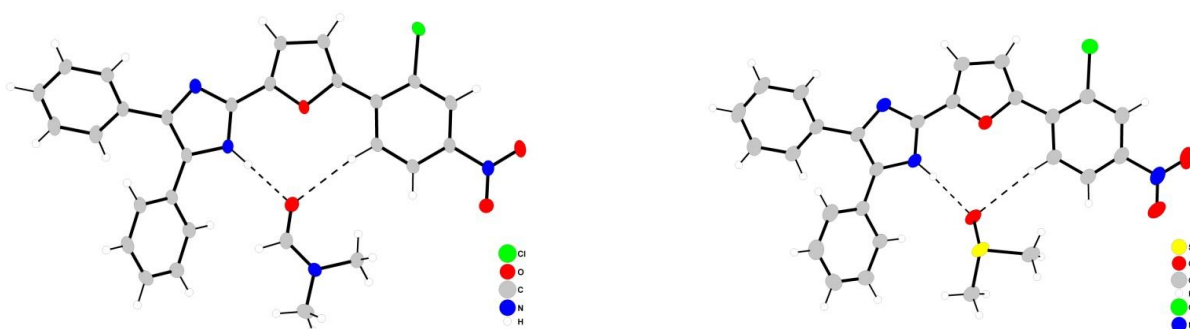


Рис. 2.2. Результати рентгеноструктурного аналізу кристалосольватів 2-[5-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолу **5n**

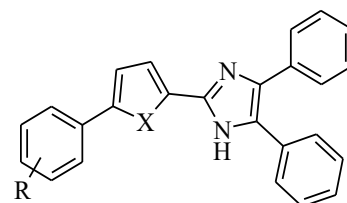
Для деяких синтезованих речовин проведено детальні фотофізичні, електрохімічні та термічні дослідження. Отримані результати представлені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Фотофізичні, електрохімічні та термічні властивості синтезованих сполук

N/N	HOMO, eV	LUMO, eV	V <sub>ox</sub> , V	V <sub>red</sub> , V	λ <sub>max</sub> , nm	Φ, %	T <sub>d</sub>
<b>5b</b>	-5,13	-1.70	+0.3763	-2.585	412	66,22	336
<b>5c</b>	-5.13	-1.68	+0.3876	-2.606	410	70,59	307
<b>5d</b>	-5.20	-1.70	+0.4297	-2.587	409	69,84	305
<b>5e</b>	-5.32	-2.00	+0.5172	-2,332	370	0,54	322
<b>5n</b>	-5.23	-2.00	+0,4525	-2,333	354	0,40	320
<b>5q</b>	-4.92	-2.00	+0.2272	- 2.334	414	17,08	298
<b>5s</b>	-5.30	-2.02	+0.4982	- 2,319	354	1,05	320

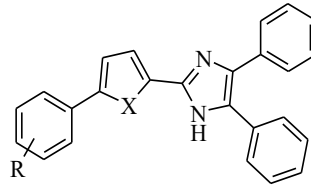
Таблиця 2.1

Заміщені 2-(5-арил-2-фурил)-4,5діарил-1*H*-імідазоли **5 а–u**

№ сполуки	R	X	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
					C	H	N		C	H	N
<b>5a</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	O	77	317–318	67.96	4.29	9.46	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	68.01	4.34	9.52
<b>5b</b>	4-Bu	O	80	227–228	83.11	6.41	6.38	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	83.22	6.26	6.69
<b>5c</b>	4-CH <sub>3</sub>	O	79	312–313	82.88	5.28	7.34	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	82.95	5.35	7.44
<b>5d</b>	4-F	O	68	292–293	78.81	4.42	7.28	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	78.93	4.50	7.36
<b>5e</b>	2-NO <sub>2</sub>	O	74	239–240	73.53	4.09	10.21	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	73.70	4.21	10.31
<b>5f</b>	4-NO <sub>2</sub>	O	81	311–312	73.61	4.09	10.21	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	73.70	4.21	10.31
<b>5g</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	O	76	240–241	69.51	3.62	6.38	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	69.62	3.74	6.49
<b>5h</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	O	65	259–260	69.48	3.59	6.36	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	69.62	3.74	6.49

<i>Продовження таблиці 2.1</i>											
<b>5i</b>	2-Br-4-CH <sub>3</sub>	O	59	251–252	68.50	4.21	6.15	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O	68.58	4.21	6.15
<b>5j</b>	4-Cl	O	75	307–308	75.51	4.20	6.92	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	75.66	4.32	7.06
<b>5k</b>	2-Br	O	79	242–243	67.92	3.76	6.21	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O	68.04	3.88	6.35
<b>5l</b>	3-CH <sub>3</sub> -4-Cl	O	58	238–239	67.09	3.32	6.03	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	76.00	4.66	6.82
<b>5m</b>	3-CF <sub>3</sub>	O	57	256–257	72.42	3.84	6.40	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	72.55	3.98	6.51
<b>5n</b>	2Cl-4-NO <sub>2</sub>	O	80	263–264	67.85	3.54	9.42	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	67.95	3.65	9.51
<b>5o</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	O	63	272–273	67,09	3,39	5.95	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	67,18	3.47	6.03
<b>5p</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	O	59	224–225	80.08	4.79	6.83	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	80.18	4.98	6.93
<b>5q</b>	4-F	NCH <sub>3</sub>	63	258–259	79.26	5.03	10.54	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub>	79.37	5.12	10.68
<b>5r</b>	3-Br	NCH <sub>3</sub>	67	207–208	68.61	4.31	9.17	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub>	68.73	4.44	9.25
<b>5s</b>	3-NO <sub>2</sub>	S	61	227–228	70,86	3.95	9.81	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	70.90	4.05	9.92
<b>5t</b>	4-NO <sub>2</sub>	S	56	256–257	70,85	3.89	9.75	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	70.90	4.05	9.92
<b>5u</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	S	65	243–244	67.03	3.47	6.32	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	67.12	3.60	6.26

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та мас-спектри заміщених 2-(5-арил-2-фурил)-4,5діарил-1*H*-імідазолів **5a–u**



№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>5a</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 7.12 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, фуран), 7.29 – 7.57 (м, 13H), 7.89 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.07 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 13.05 (с, 1H, NH).
<b>5b</b>	4-Bu	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц): 0.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.33 (секстет, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.58 (квінтет, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.61 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 7.02 – 7.06 (м, 2H, фуран), 7.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ph), 7.28 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.31 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.40 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ph), 7.46 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph), 7.51 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph), 7.54 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.79 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.88 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (150 МГц): 14.24, 22.23, 33.48, 35.09, 107.56, 109.85, 124.20 (2C), 127.10, 127.57 (2C), 127.99, 128.14, 128.37, 128.67 (2C), 129.00 (2C), 129.16 (2C), 129.21 (2C), 131.35, 135.36, 137.73, 138.92, 142.58, 145.32, 153.52. Мас-спектр, $m/z$ (I, %): 418 (M <sup>+</sup> , 100); 375 (M CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , 28,2).
<b>5c</b>	4-CH <sub>3</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 2.35 (с, 3H, Me), 7.00 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, фуран), 7.03 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, фуран), 7.10 д (1H, Фу, $J = 3.2$ Гц), 7.26 – 7.53 (м, 12H), 7.77 (д, 2H, $J = 7.1$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.75 (с, 1H, NH). Мас-спектр, $m/z$ (I, %): 376 (M <sup>+</sup> , 100).

<b>5d</b>	4-F	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.05 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, фуран), 7.10 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, фуран), 7.23 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.28 – 7.35 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + Ph), 7.40 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph), 7.46 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.51 (дд, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 2H, Ph), 7.54 (дд, $J = 8.2, 1.2$ Гц, 2H, Ph), 7.95 (дд, $J = 8.9, 5.4$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.91 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 108.19, 109.83, 116.37 (2C, d, $J = 21.9$ Гц), 126.33 (2C, d, $J = 8.2$ Гц), 127.11, 127.14, 127.55 (2C), 128.22, 128.43, 128.70 (2C), 129.03 (2C), 129.21 (2C), 131.34, 135.31, 137.76, 138.80, 145.66, 152.36, 162.13 (d, $J = 245.1$ Гц). Мас-спектр, $m/z$ (I, %): 380 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>5e</b>	2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 6.91 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.11 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.24 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.31 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.40 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ph), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.49 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ph), 7.52 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph), 7.62 (тд, $J = 8.1, 1.1$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.80 (тд, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.96 (дд, $J = 8.1, 1.1$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.03 (дд, $J = 7.9, 1.2$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.95 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 110.06, 112.38, 123.05, 124.60, 127.23, 127.59 (2C), 128.50, 128.61 (2C), 128.71 (2C), 128.96 (2C), 129.21 (2C), 129.49, 129.81, 131.17, 133.16, 135.20, 137.93, 138.17, 147.16, 147.36, 147.68. Мас-спектр, $m/z$ (I, %): 407 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>5f</b>	4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.15 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.24 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.32 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.42 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ph), 7.45 – 7.55 (м, 7H, Ph + фуран), 8.14 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 13.09 (с, 1H, NH). Мас-спектр, $m/z$ (I, %): 407 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>5g</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.06 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.15 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph), 7.22 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.29 – 7.36 (м, 2H, Ph + фуран), 7.38 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.40 – 7.48 (м, 5H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.55 (дд, $J = 7.9, 1.0$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.09 (дд, $J = 7.9, 0.9$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.96 (с, 1H, NH).

## Продовження таблиці 2.2

		<sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 109.81, 114.81, 127.22 (2C), 127.33, 127.57 (2C), 128.54, 128.66, 128.72 (2C), 128.91, 129.07 (2C), 129.23 (2C), 129.76, 130.72, 131.22, 133.63, 135.18, 138.03, 138.32, 146.30, 148.65.
<b>5h</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.08 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.23 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.28 – 7.33 (м, 3H, Ph + фуран), 7.41 (т, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H, Ph), 7.47 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.51 (д, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H, Ph), 7.54 (д, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H, Ph), 7.72 (д, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.88 (дд, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.17 (д, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.98 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 109.89, 110.56, 124.22, 125.53, 127.19, 127.54 (2C), 128.48, 128.54, 128.71(2C), 129.12(2C), 129.25(2C), 130.17, 130.89, 131.27, 131.61, 132.38, 135.19, 137.96, 138.50, 146.47, 150.66.
<b>5i</b>	2-Br-4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.35 (с, 3H, Me), 7.10 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.23 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.30 (т, <i>J</i> = 7.7 Гц, 2H, Ph), 7.33 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.35 (дд, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.40 (т, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H, Ph), 7.46 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.51 (д, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H, Ph), 7.53 (д, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H, Ph), 7.61 (д, <i>J</i> = 0.8 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.01 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.97 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 20.71, 109.54, 112.55, 118.93, 127.18, 127.59 (2C), 127.67, 128.46 (2C), 128.71 (2C), 129.04 (2C), 129.09, 129.20 (3C), 131.27, 134.84, 135.27, 137.87, 138.61, 139.85, 145.62, 150.63. Мас-спектр, <i>m/z</i> (I, %): 456 (M+1, 100).
<b>5j</b>	4-Cl	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 7.06 д (1H, Fu, <i>J</i> 3.2 Гц), 7.18 д (1H, Fu, <i>J</i> 3.2 Гц), 7.21–7.58 м (12H), 7.92 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>J</i> 8.4 Гц), 12.95 с (1H, NH). Мас-спектр <i>m/z</i> (I, %): 396 (M–1, 100).
<b>5k</b>	2-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.13 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.24 (т, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H, Ph), 7.27 – 7.34 (м, 3H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.38 – 7.43 (м, 2H, Ph + фуран), 7.46 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H, Ph), 7.49 – 7.56 (м, 5H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.77 (дд, <i>J</i> = 8.0, 1.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.13 (дд, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 13.00 (с, 1H, NH).

		<sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 109.56, 113.28, 119.13, 127.19, 127.59 (2C), 128.48 (2C), 128.71 (2C), 129.04 (2C), 129.20 (2C), 129.38, 129.79, 130.38, 131.26, 134.65, 135.25, 137.93, 138.53, 145.96, 150.43.
<b>5m</b>	3-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 7.10 (д, 1H, <i>J</i> = 3.2 Гц, фуран), 7.20 – 7.72 (м, 10H), 7.64 – 7.75 (м, 3H), 8.17 – 8.25 (м, 2H), 12.99 (с, 1H, NH).
<b>5n</b>	2Cl-4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.73 і 2.89 (с+с, 6H, 2xCH <sub>3</sub> , ДМФА), 7.17 – 7.60 (м, 10H), 7.68 (д, 1H, <i>J</i> = 3.0 Гц, фуран), 7.95 (с, 1H, CHO, ДМФА), 8.31 (д, 1H, <i>J</i> = 8.8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.39 (с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.46 (д, 1H, <i>J</i> = 9.0 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 13.19 (с, 1H, NH). Мас-спектр, <i>m/z</i> (I, %): 441 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>5o</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц): 7.18 (д, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1H, фуран), 7.24 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.31 (т, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H, Ph), 7.42 (т, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H, Ph), 7.48 (т, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H, Ph), 7.50 – 7.55 (м, 5H, Ph + фуран), 7.71 (дд, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.85 (д, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.44 (д, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 13.11 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 110.05, 115.29, 124.23 (q, <i>J</i> = 272.6 Гц), 124.63 (q, <i>J</i> = 3.7 Гц), 125.50 (q, <i>J</i> = 4.1 Гц), 127.23, 127.55 (2C), 128.63, 128.72 (2C), 128.78, 128.98 (q, <i>J</i> = 32.6 Гц), 129.21 (2C), 129.28 (2C), 129.34 (q, <i>J</i> = 27.3 Гц), 131.22, 132.62, 133.23, 135.11, 138.13, 138.18, 146.72, 147.79.
<b>5p</b>	4-F	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 4.01 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.25 (д, 1H, <i>J</i> = 3.6 Гц, пірол), 6.78 (д, 1H, <i>J</i> = 3.6 Гц, пірол), 7.18–7.55 (м, 14H), 12.40 (с, 1H, NH). Мас-спектр, <i>m/z</i> (I, %): 393 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>5q</b>	3-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 4.05 (с, 3H, Me), 6.35 (д, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1H, пірол), 6.81 (д, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1H, пірол), 7.21 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.30 (т, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H, Ph), 7.37 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.40 – 7.46 (м, 3H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.50 (дд, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Гц, 2H, Ph), 7.52 – 7.57 (м, 4H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.69 (т, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.43 (с, 1H, NH).

## Продовження таблиці 2.2

		<sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 34.92, 109.87, 110.00, 122.37, 126.37, 126.89, 127.34, 127.41 (2C), 127.86, 128.19, 128.66 (2C), 128.91 (2C), 129.14 (2C), 130.19, 131.12, 131.23, 131.53, 135.31, 135.42, 135.70, 136.72, 141.23.
<b>5r</b>	3-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 2.73 і 2.89 (с+с, 6H, 2xCH <sub>3</sub> , ДМФА), 7.20–7.58 (м, 10H), 7.70 – 7.75 (м, 2H), 7.79 – 7.83 (м, 1H), 7.95 (с, 1H, CHO, ДМФА), 8.14–8.18 (м, 2H), 8.47 (с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) 12.94 (с, 1H, NH).
<b>5s</b>	4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.25 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.32 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.40 (т, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H, Ph), 7.47 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.49 – 7.56 (м, 4H, Ph), 7.75 (д, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1H, тіофен), 7.84 (д, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1H, тіофен), 7.99 (д, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.27 (д, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.98 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 125.04 (2C), 126.06, 126.36 (2C), 127.28, 127.55 (2C), 128.32, 128.57, 128.76 (2C), 128.85 (2C), 129.03, 129.27 (C2), 131.13, 135.06, 136.61, 137.86, 140.27, 140.45, 141.29, 146.57.
<b>5t</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.14 (т, 1H, <i>J</i> = 7.3 Гц, Ph), 7.31 (т, 2H, <i>J</i> = 7.7 Гц, Ph), 7.40 (т, 1H, <i>J</i> = 7.1 Гц, Ph), 7.44 – 7.53 (м, 7H), 7.61 (д, 1H, <i>J</i> = 3.9 Гц, тіофен), 7.65 (д, 1H, <i>J</i> = 8.8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.72 (д, 1H, <i>J</i> = 3.8 Гц, тіофен), 7.83 (д, 1H, <i>J</i> = 2.2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.93 (с, 1H, NH).
<b>5u</b>	4-MeO-2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 3.90 (с, 3H, Me), 6.75 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.06 (д, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.23 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.31 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.37 (дд, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.40 (т, <i>J</i> = 7.1 Гц, 1H, Ph), 7.45 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.48 (д, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H, Ph), 7.51 (д, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H, Ph), 7.57 (д, <i>J</i> = 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.93 (д, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.90 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 56.72, 109.65, 109.95, 110.81, 115.55, 119.17, 127.18, 127.59 (2C), 128.44, 128.70 (2C), 128.93(2C), 129.10, 129.19 (2C), 130.85, 131.22, 135.24, 137.82, 138.38, 146.49, 147.83, 148.32, 159.88.



Синтезовані матеріали володіють доволі низькими значеннями потенціалів іонізації (враховано зі значень потенціалів окиснення). Згідно даних термогравіметричного аналізу досліджуваних матеріали характеризуються доволі високими значеннями температури початку деструкції ( $T_d > 298^\circ\text{C}$ ). У той же час, температури склування цих сполук є нижчими за кімнатну, тому і не були детектовані [136].

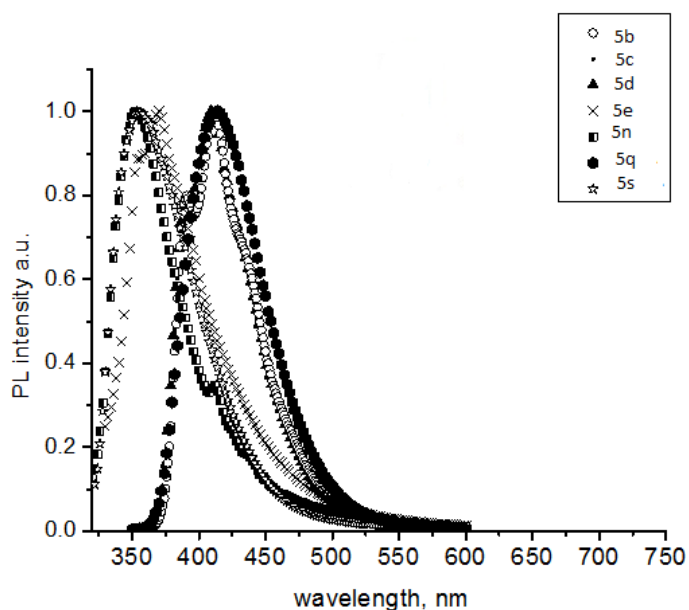
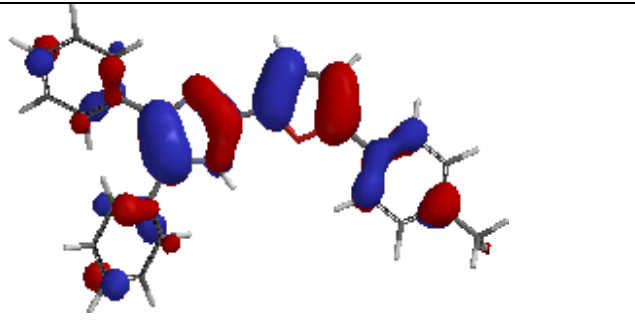
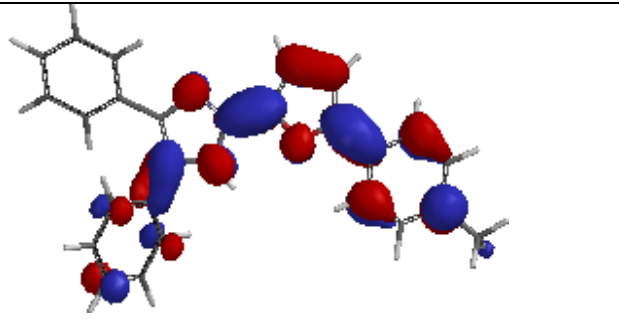
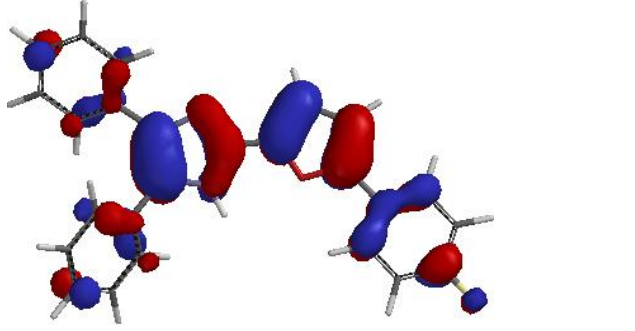
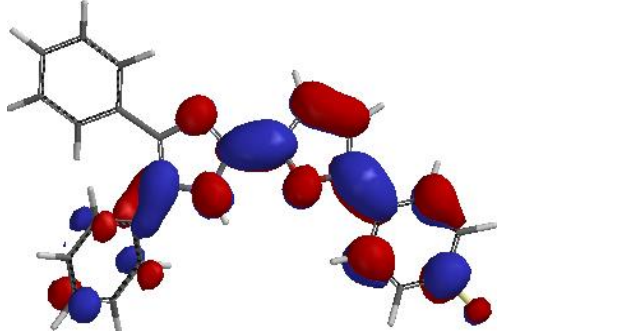
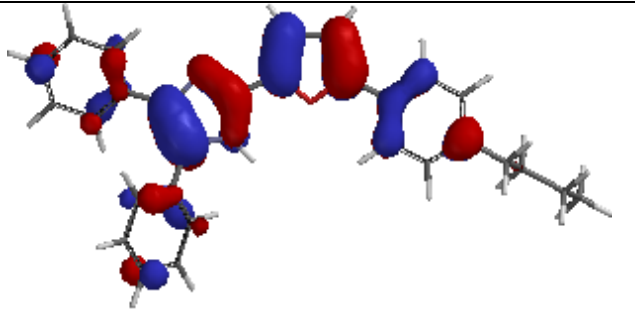
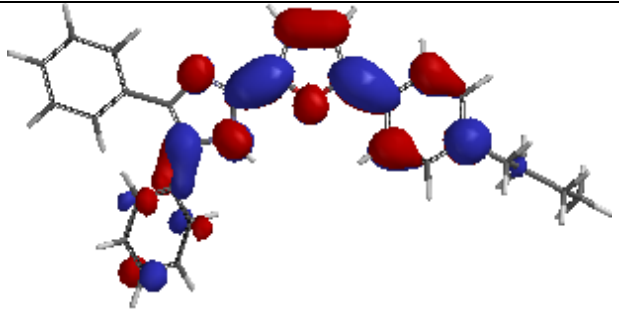
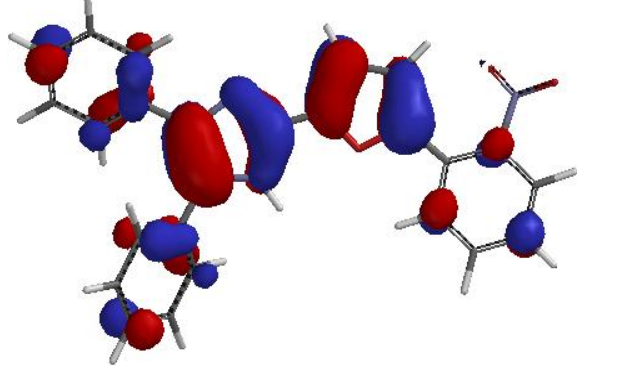
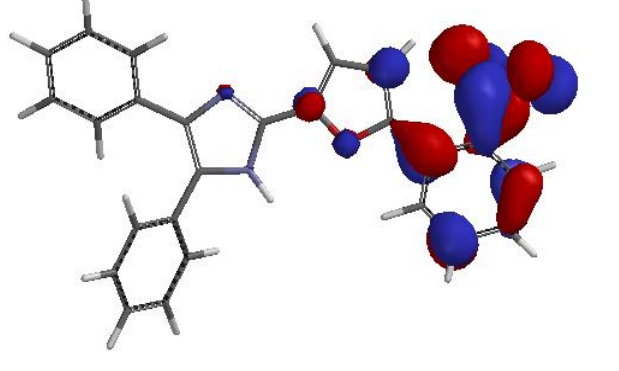
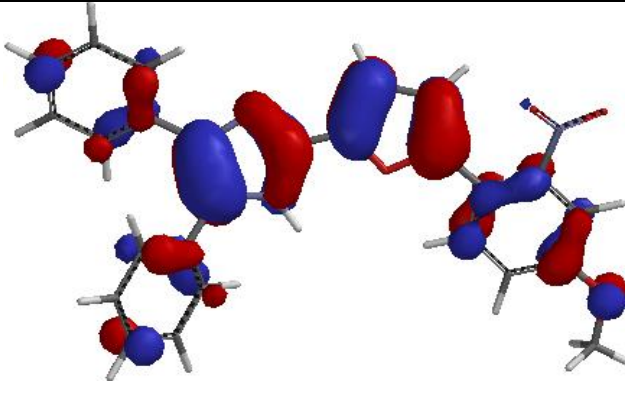
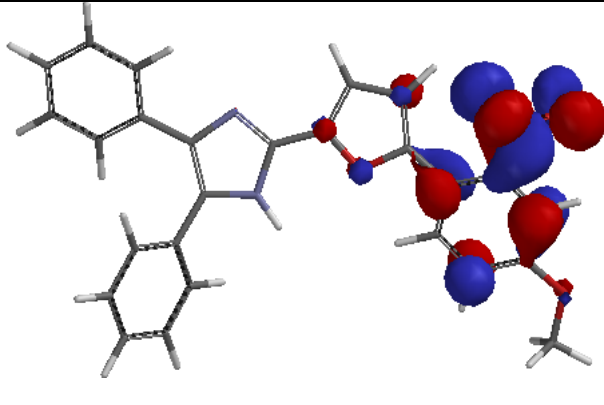
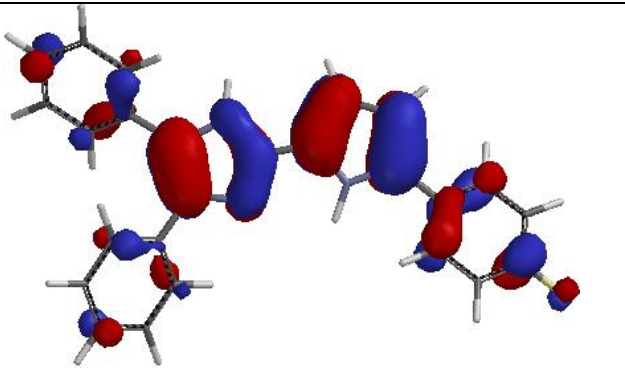
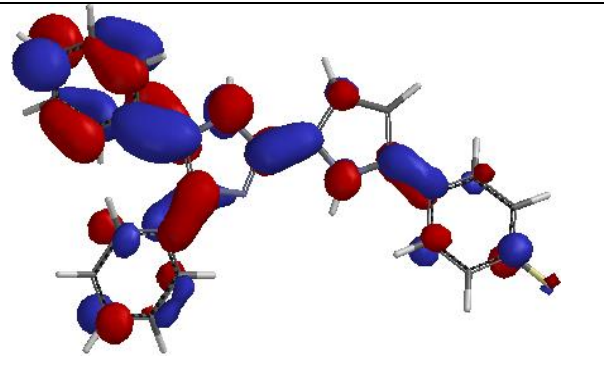
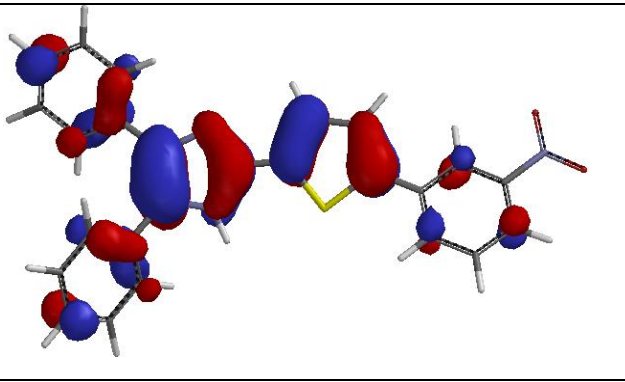
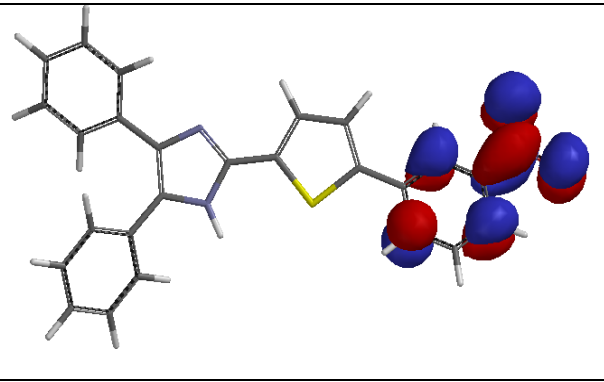


Рис. 2.3 Спектри флуоресценції досліджуваних сполук зняті у розведених тетрагідрофуранових розчинах

Всі досліджувані матеріали абсорбують світло в ультрафіолетовій області та випромінюють його у ближньому ультрафіолеті (**5e**, **5n**, **5s**) або у синій ділянці видимого спектру (**5b-5d**, **5q**) (рис. 2.3). Квантові виходи флуоресценції для сполук **5b-5d** є доволі високими (66–70%), натомість для сполук **5e**, **5n**, **5s** – низькими. Для детальнішого розуміння фотофізичної поведінки синтезованих сполук проведено квантовохімічні обрахунки рівноважних геометрій молекул та розподілу молекулярних орбіталей, які представлені у таблиці 2.4.

## Результати квантово-механічних обрахунків (DFT/B3LYP/6.31G\*)

HOMO	LUMO
	
<b>5c</b> HOMO= -4.97 eV	LUMO= -1.26 eV
	
<b>5d</b> HOMO= -4.99 eV	LUMO= -1.25 eV
	
<b>5b</b> HOMO= -4.97 eV	LUMO= -1.26 eV
	
<b>5e</b> HOMO= -5.14 eV	LUMO= -2.45 eV

	
5n HOMO= -5.04 eV	LUMO= -2.43 eV
	
5q HOMO= -4.80 eV	LUMO = -0.94 eV
	
5s HOMO = -5.19 eV	LUMO= -2.47 eV

З таблиці 2.4 видно, що для сполук **5b–5d** ВЗМО та НВМО локалізуються в основному на фрагментах фурану та імідазолу. Такий розподіл МО призводить до того, що емісія цих сполук має локально-екситований характер, іншими словами – переходи ВЗМО→НВМО та зворотний випромінювальний процес є дозволеними і відбуваються з високою ефективністю, у результаті чого квантові виходи флуоресценції є високими. Зовсім інша картина спостерігається для сполук, котрі містять нітрофенільні фрагменти **5e**, **5n** та **5s**. Згідно теоретичних обрахунків ВЗМО здебільшого локалізується на фрагментах п'ятичленного гетероциклу та імідазолу, в той же час НВМО

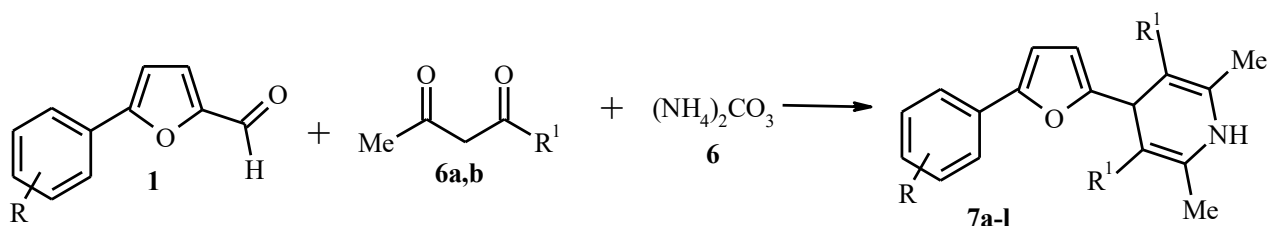
розподіляється на акцепторному фрагменті нітрофенілу. Це означає, що перший синглетний  $S_1$  стан буде мати природу, базовану на інтрамолекулярному переносі заряду. Зазвичай такі переходи є забороненими і емісія відбувається з вищих синглетних рівнів  $S_n$ . Таке припущення підтверджується тим, що максимуми емісії сполук **5e**, **5n** та **5s** є гіпсохромно зсунутими порівняно з аналогічними даними для **5b–5d** (табл 1.3), незважаючи на значно меншу різницю енергій ВЗМО та НВМО для **5e**, **5n** та **5s**. Як відомо, ефективність випромінювальних переходів з вищих синглетних рівнів ( $S_n, n>1$ ) є доволі низькою, у зв'язку зі збільшенням впливу інтерсистемних переходів (перехід синглетних станів в неемітивні триплетні). Цим і пояснюються низькі квантові виходи, виміряні для розчинів сполук, які містять нітрофенільні замісники.

Отже, ми розробили простий та ефективний метод синтезу сполук, що поєднують у своїй структурі фрагменти діарилімідазолів та арилфуранів/арилпіролів/арилтіофенів. Для вибраних сполук проведено фотофізичні, електрохімічні та термічні дослідження. З'ясовано деякі закономірності залежностей структура – властивості [137–141]. Загалом, 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли виявляють практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості.

## 2.2 Варіанти реакції Ганча

Реакція Ганча (трикомпонентна циклоконденсація за участю 1,3-дикарбонільної сполуки, альдегіду і аміної компоненти) є зручним методом побудови гетероциклічних систем, що містять 1,4-дигідропіридиновий фрагмент [142]. Відомо, що похідні 1,4-дигідропіридину використовують для лікування серцево-судинних захворювань [143]. У літературі описано одержання деяких 1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів з арилфурановими фрагментами [92], однак автори провели цю реакцію, використовуючи лише три ізомерні нітрофенілфуран-2-карбальдегіди. Ми детальніше дослідили синтетичний потенціал 5-арилфурфуролів **1** у цій реакції. З'ясовано, що вони реагують з ацетооцтовим естером **6a** або ацетилацетоном **6b** і карбонатом

амонію при кип'ятінні в етанолі з утворенням 3,5-дизаміщених 4-(5-арил-2-фурил)-2,6-диметил-1,4-дигідропіридинів **7a-l** (табл. 2.5) [145]:



**7** —  $R^1 = OEt$ : **R** = 2-Cl (**a**), 3-Cl (**b**), 4-Cl (**c**), 3- $CF_3$  (**d**), 2-Cl-5- $CF_3$  (**e**), 4-Br (**f**), 2,4- $Cl_2$  (**g**), 3- $CF_3$ -4-Cl (**h**), 2,5- $Cl_2$  (**i**).

$R^1 = CH_3$ : **R** = 2,5- $Cl_2$  (**j**), 4-Br (**k**), H (**l**).

Із вищими виходами продукти циклізації утворюються при використанні у реакції ацетооцтового естеру **6a** (73–85%).

Будову цих сполук підтверджено даними спектроскопії ЯМР  $^1H$  і  $^{13}C$  (табл. 2.6) та рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.4 і 2.5).

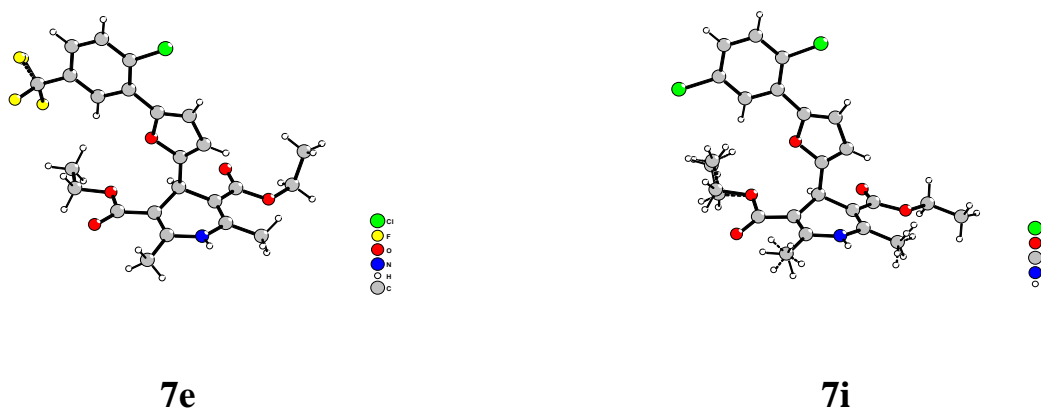


Рис. 2.4 Молекулярні структури 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів **7e**, **7i**

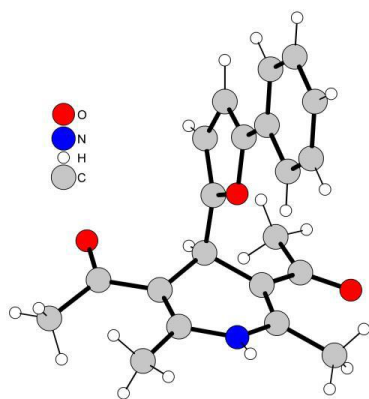
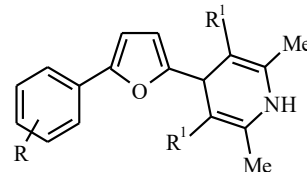


Рис. 2.5 Молекулярна структура 3,5-діацетил-2,6-диметил-4-(5-феніл-2-фурил)-1,4-дигідропіридину **7l**.

Таблиця 2.5

3,5-Дизаміщені 4-(5-арил-2-фурил)-2,6-диметил-1,4-дигідропіридини **7a-l**

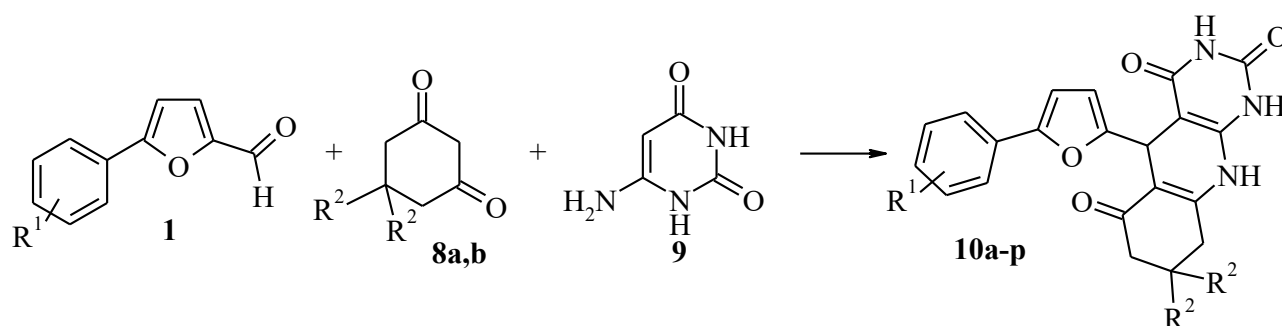
№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
					C	H	N		C	H	N
<b>7a</b>	2-Cl	COOEt	80	177–178	64.12	5.75	3.41	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>5</sub>	64.26	5.63	3.26
<b>7b</b>	3-Cl	COOEt	77	184–185	64.00	5.43	3.30	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>5</sub>	64.26	5.63	3.26
<b>7c</b>	4-Cl	COOEt	82	195–196	63.98	5.75	3.07	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>5</sub>	64.26	5.63	3.26
<b>7.d</b>	3-CF <sub>3</sub>	COOEt	73	162–163	62.38	5.30	2.95	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	62.20	5.22	3.02
<b>7e</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	COOEt	70	189–190	58.03	4.72	2.58	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	57.90	4.66	2.81
<b>7f</b>	4-Br	COOEt	80	202–203	58.12	4.98	3.02	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>5</sub>	58.24	5.10	2.95
<b>7g</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	COOEt	85	197–198	59.55	5.08	2.95	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub>	59.49	4.99	3.02
<b>7h</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	COOEt	81	212–213	58.04	4.75	2.72	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	57.90	4.66	2.81
<b>7i</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	COOEt	85	167–168	59.20	5.06	3.17	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub>	59.49	4.99	3.02
<b>7j</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	40	211–212	62.20	4.71	3.32	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	62.39	4.74	3.46
<b>7k</b>	4-Br	CH <sub>3</sub>	47	203–204	60.71	4.72	3.31	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>3</sub>	60.88	4.87	3.38
<b>7l</b>	H	CH <sub>3</sub>	42	164–165	74.89	6.42	4.04	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	75.20	6.31	4.18

Таблиця 2.6

## Спектри ЯМР сполук 7

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч.
7a	2-Cl	COOEt	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 1,26 т (6H, $J = 7.8$ Гц, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.32 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4.07–4.16 м (4H, OCH <sub>2</sub> ), 5.08 с (1H, CH), 5.96 д (1H, $J = 3.6$ Гц, фуран), 6.94 д (1H, $J = 3.6$ Гц, фуран), 7,19 т (1H, $J = 7.8$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.33 т (1H, $J = 7.8$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.41 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.69 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.80 с (1H, NH).
7c	4-Cl	COOEt	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 1.26 т (6H, $J = 7.8$ Гц, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.31 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4.06–4.18 м (4H, OCH <sub>2</sub> ), 5.06 с (1H, CH), 5.90 д (1H, $J = 3.6$ Гц, 4-Н, фуран), 6.63 д (1H, $J = 3.6$ Гц, 3-Н, фуран), 7.37 д (2H, $J = 8.8$ Гц, 3,5-Н <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.51 д (2H, $J = 8.8$ Гц, 2,6-Н <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.76 с (1H, NH).
7j	2,5-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 9.11 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 3.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 6H). Спектр <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 196.42, 159.94, 146.86, 146.38, 133.03, 132.59, 130.43, 128.33, 127.47, 126.62, 113.53, 109.14, 107.53, 34.10, 30.34, 19.47.
7k	4-Br	CH <sub>3</sub>	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 9.07 (s, 1H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 6H). Спектр <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 196.55, 159.38, 150.86, 146.24, 132.28, 130.13, 125.22, 120.31, 109.22, 107.86, 107.46, 34.23, 30.27, 19.47.
7l	H	CH <sub>3</sub>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.ч.: 8.98 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 6H). Спектр <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц, DMSO) $\delta$ , м.ч.: 196.63, 158.86, 151.90, 146.17, 130.95, 129.33, 127.53, 123.28, 109.27, 107.19, 106.88, 34.28, 30.23, 19.46.

Ще одна здійснена нами модифікація реакції Ганча, взаємодія альдегідів арилфуранового ряду з 1,3-циклогександіоном **8a** або димедоном **8b** та 6-аміноурацилом **9**. Реакція відбувається при кип'ятінні компонентів в оцтовому ангідриді з утворенням конденсованої системи гетероциклів – 5-(5-арил-2-фурил)- 5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів **10a-p** (72–85%). Їхні характеристики наведено у таблиці 2.7. Серед сполук такого типу є протиракові, протимікробні та антигіпертензивні препарати. [146–147]



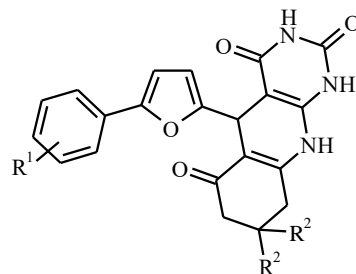
**10** —  $R^2 = \text{H}$ :  $R^1 = \text{H}$  (**a**), 3- $\text{CF}_3$  (**b**), 2,3- $\text{Cl}_2$  (**c**), 2- $\text{NO}_2$ , (**d**);  $R^2 = \text{CH}_3$ :  $R^1 =$  2,5- $\text{Cl}_2$  (**e**), 4-Br (**f**), 4-F (**g**), 3- $\text{NO}_2$  (**h**), 4- $\text{NO}_2$  (**i**), 4-Cl, (**j**), 2-Cl-4- $\text{NO}_2$ , (**k**), 2,4  $\text{Cl}_2$  (**l**), 3- $\text{CF}_3$ -4-Cl (**m**), 4- $\text{CH}_3$  (**n**), 2-Cl (**o**), 4- $\text{COOEt}$  (**p**).

Будову сполук **10** підтверджено даними ЯМР спектроскопії (табл. 2.8). У спектрах цих сполук є три синглети протонів NH-груп: один при  $\sim 9$  м.ч. (10-NH) і два в ділянці 10.3–10.9 м.ч. (NH-CO). Синглет 5-CH проявляється при  $\sim 5$  м.ч., а протони метиленових групах (7- $\text{CH}_2$  і 9- $\text{CH}_2$ ) нееквівалентні між собою, що добре видно на прикладі застосування похідних димедону – кожен з них дає дублет з гемінальною константою спін-спінової взаємодії (16–17 Гц). Нееквівалентними є і протони метильних груп ( $R^2 = \text{CH}_3$ ).



Таблиця 2.7

Характеристики 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів **10a–p**

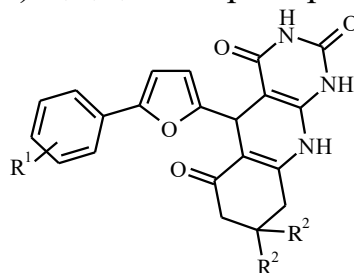


№ сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
					C	H	N		C	H	N
<b>10a</b>	H	H	81	256–257	67.30	4.45	11.30	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	67.19	4.56	11.19
<b>10b</b>	3-CF <sub>3</sub>	H	80	212–213	59.72	3.54	9.55	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	59.60	3.64	9.48
<b>10c</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	H	77	277–278	56.65	3.50	9.55	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	56.77	3.40	9.46
<b>10d</b>	2-NO <sub>2</sub>	H	79	293–294	60.10	3.96	13.25	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	60.00	3.84	13.33
<b>10e</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	81	297–298	58.58	3.98	9.00	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	58.49	4.05	8.90
<b>10f</b>	4-Br	CH <sub>3</sub>	75	342–343	57.35	4.10	8.80	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	57.27	4.18	8.71
<b>10g</b>	4-F	CH <sub>3</sub>	77	>350	65.42	4.90	10.05	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	65.55	4.78	9.97
<b>10h</b>	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	79	>350	61.48	4.42	12.60	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	61.60	4.50	12.49

Продовження таблиці 2.7

<b>10i</b>	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	83	336–337	61.70	4.60	12.32	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	61.60	4.50	12.49
<b>10j</b>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	73	315–316	62.98	4.72	9.50	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	63.09	4.60	9.60
<b>10k</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	78	>350	57.08	4.12	11.50	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	57.21	3.97	11.60
<b>10l</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	85	>350	58.60	3.96	9.02	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	58.49	4.05	8.90
<b>10m</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	CH <sub>3</sub>	72	209–210	57.10	3.90	8.20	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	56.98	3.79	8.31
<b>10n</b>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	74	317–318	68.92	5.70	9.95	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	69.05	5.55	10.07
<b>10o</b>	2-Cl	CH <sub>3</sub>	79	>350	62.95	4.74	9.52	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	63.09	4.60	9.60
<b>10p</b>	4-COOEt	CH <sub>3</sub>	80	255–256	65.80	5.15	9.00	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	65.67	5.30	8.84

Таблиця 2.8

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів **10a-p**

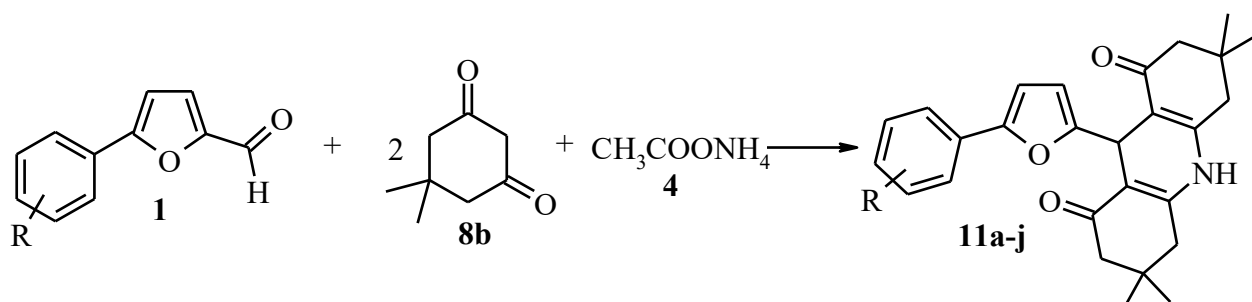
№ сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО-D <sub>6</sub> )
<b>10a*</b>	H	H	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 1.79–1.98 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.27–2.33 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.53–2.62 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.98 с (1H, CH), 6.02 д (1H, $J = 3.2$ Гц, 4-Н, фуран), 6.72 д (1H, $J = 3.2$ Гц, 3-Н, фуран), 7.22 т (1H, $J = 7,8$ Гц, 4-Н C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.37 т (2H, $J = 7,8$ Гц, 3,5-Н <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.53 д (2H, $J = 7,8$ Гц, 2,6-Н <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9.02 с (1H, NH), 10.31 с (1H, NH), 10.86 с (1H, NH).
<b>10e</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 0.98 і 1.05 с (с + с, 3H + 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.11 д (1H, $J = 16.1$ Гц, 9-CH <sub>2</sub> ), 2.29 д (1H, $J = 16.1$ Гц, 9-CH <sub>2</sub> ), 2.43 д (1H, $J = 16.1$ Гц, 7-CH <sub>2</sub> ), 2.53 д (1H, $J = 16.1$ Гц, 7-CH <sub>2</sub> ), 4.98 с (1H, CH), 6.16 д (1H, $J = 3.4$ Гц, 4-Н, фуран), 7.07 д (1H, $J = 3.4$ Гц, 4-Н, фуран), 7.32 д-д (1H, $J = 8,6$ і 2.4 Гц, 4-Н C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.53 д (1H, $J = 8,6$ Гц, 3-Н C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.61 д (1H, $J = 2,4$ Гц, 6-Н C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.00 с (1H, NH), 10.36 с (1H, NH), 10.89 с (1H, NH).
<b>10h</b>	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 1.00 і 1.06 (с + с, 3H + 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.12 (дд, $J = 16.1, 0.7$ Гц, 1H, Н-9а CH <sub>2</sub> ), 2.29 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, Н-9б CH <sub>2</sub> ), 2.44 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H, Н-7а CH <sub>2</sub> ), 2.54 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H, Н-7б CH <sub>2</sub> ), 4.99 (с, 1H, CH), 6.14 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, фуран), 7.04 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.67 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, Н-5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.97 (ддд, $J = 7.9, 1.5, 1.0$ Гц, 1H, Н-4 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.05 (ддд, $J = 8.2, 2.3, 0.9$ Гц, 1H, Н-6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.28 (т, $J = 1.9$ Hz, 1H, Н-2 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9.00 (ш.с, 1H, NH), 10.35 (ш.с, 1H, NH), 10.84 (с, 1H, NH).

Продовження таблиці 2.8

			<sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.47, 27.56, 29.59, 31.17, 32.66, 50.60, 87.07, 107.95, 108.22, 109.91, 117.24, 121.70, 129.35, 130.97, 132.49, 148.89, 148.94, 150.93, 159.30, 163.20, 194.77
<b>10k</b>	2-Cl-4- NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.94 і 1.04 (с + с, 3H + 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.13 (д, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H, H-9a CH <sub>2</sub> ), 2.27 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-9b CH <sub>2</sub> ), 2.44 (д, <i>J</i> = 17.3 Гц, 1H, H-7a CH <sub>2</sub> ), 2.51 (д, <i>J</i> = 17.3 Гц, 1H, H-7b CH <sub>2</sub> ), 5.01 (с, 1H, CH), 6.25 (д, <i>J</i> = 3.5 Гц, 1H, фуран), 7.31 (д, <i>J</i> = 3.5 Гц, 1H, фуран), 7.87 (д, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H, H-6 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.23 (дд, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Гц, 1H, H-5 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.31 (д, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H, H-3 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.03 (ш.с, 1H, NH), 10.39 (ш.с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.70, 27.74, 29.37, 31.16, 32.65, 50.54, 86.68, 108.10, 108.68, 116.57, 123.11, 126.54, 127.44, 128.66, 134.33, 145.82, 146.03, 151.03, 160.65, 163.22, 194.84.
<b>10l</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.94 і 1.04 (с + с, 3H + 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.12 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-9a CH <sub>2</sub> ), 2.26 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-9b CH <sub>2</sub> ), 2.43 (д, <i>J</i> = 17.2 Гц, 1H, H-7a CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, <i>J</i> = 17.2 Гц, 1H, H-7b CH <sub>2</sub> ), 4.98 (с, 1H, CH), 6.13 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 6.99 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.49 (дд, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Гц, 1H, H-5 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.63 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, H-6 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.66 (д, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H, H-3 C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.94 (ш.с, 1H, NH), 10.33 (ш.с, 1H, NH), 10.84 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.70, 27.46, 29.41, 31.23, 32.64, 50.58, 86.90, 107.67, 108.35, 113.03, 128.02, 128.18, 128.51, 129.62, 130.62, 132.12, 146.60, 150.80, 158.65, 163.21, 194.73

За подібною схемою можна провести реакцію 5-арил-2-фуранкарбальдегідів **1** і з подвійним надлишком димедону **8b**, якщо додати ацетату амонію. У літературі описана подібна циклізація, що відбувається при дії мікрохвильового випромінювання [148,149].

Як відомо, багато сполук з частково гідрованим акридиновим остовом виявляють біологічну активність; їх також застосовують у промисловості як барвники і флуоресцентні матеріали. Ми з'ясували, що можливий і термічний варіант такої реакції – при тривалому (~24 год) кип'ятінні компонентів в етиловому спирті утворюються 3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*, 5*H*)-діони **11a–j** (70–83%, табл. 2.9) [150, 151].

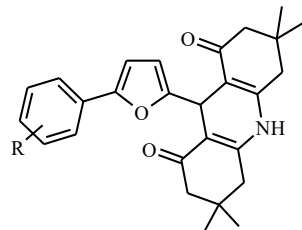


**11** R: 4-Br (**a**), 3-NO<sub>2</sub> (**b**), 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl (**c**), 4-NO<sub>2</sub> (**d**), 2-Br-4-CH<sub>3</sub> (**e**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**f**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**g**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**h**), 4-COOEt (**i**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OMe (**j**).

У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР сполук **11** (табл. 2.10) є два синглети метильних груп, а протони кожної з метиленових груп, як зазначалось, нееквівалентні і проявляються двома дублетами з КССВ 16–17 Гц. Дані рентгеноструктурного аналізу семи сполук **11** підтверджують їхню будову (рис. 2.6–2.12).

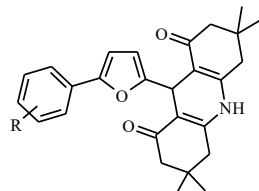
Таблиця 2.9

Характеристики 3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів **11a–j**



№ сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>11a</b>	4-Br	81	243–244	65.70	5.62	2.98	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> BrNO <sub>3</sub>	65.59	5.71	2.83
<b>11b</b>	3-NO <sub>2</sub>	80	185–186	67.38	6.45	7.60	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> •C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO	67.53	6.61	7.87
<b>11c</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	77	205–206	64.85	5.12	2.82	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	64.93	5.25	2.70
<b>11d</b>	4-NO <sub>2</sub>	79	290–291	70.30	6.25	6.18	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	70.42	6.13	6.08
<b>11e</b>	2-Br-4-CH <sub>3</sub>	81	273–274	66.05	6.04	2.86	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> BrNO <sub>3</sub>	66.14	5.95	2.75
<b>11f</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	75	258-259	67.08	5.50	3.00	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	66.94	5.62	2.89
<b>11g*</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	77	295–296	66.80	5.75	2.75	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	66.94	5.62	2.89
<b>11h</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	79	239–240	65.60	5.45	5.75	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	65.52	5.50	5.66
<b>11i</b>	4-COOEt	83	177–178	73.76	6.98	3.00	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	73.90	6.82	2.87
<b>11j</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	70	264–265	70.56	6.33	6.12	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	68.56	6.16	5.71

Таблиця 2.10

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів **11a–j**

№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>11a</b>	4-Br	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 0.94 (с, 6H, $\text{CH}_3$ ), 1.03 (с, 6H, $\text{CH}_3$ ), 2.10 (д, $J = 16.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.23 (д, $J = 16.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.33 (д, $J = 17.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.46 (д, $J = 17.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 5.03 (с, 1H, CH), 5.94 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.76 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.44 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.55 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.43 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): 26.66, 26.98, 29.58, 32.65, 50.74, 107.16, 107.99, 108.60, 119.99, 125.05, 130.31, 132.18, 149.89, 150.84, 159.09, 194.84.
<b>11b</b>	3- $\text{NO}_2$	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 0.96 (с, 6H, $\text{CH}_3$ ), 1.04 (с, 6H, $\text{CH}_3$ ), 2.11 (д, $J = 16.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.25 (д, $J = 16.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.35 (д, $J = 17.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.48 (д, $J = 17.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.73 і 2.89 (с+с, 6H, 2х $\text{CH}_3$ , ДМФА), 5.08 (с, 1H, CH), 6.02 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.01 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.66 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.93–7.96 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ + ДМФА), 8.04 (дд, $J = 8.2, 2.3$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.26 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.48 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): 26.64, 27.10, 29.60, 31.25 (ДМФА), 32.65, 36.25 (ДМФА), 50.72, 107.52, 108.45, 109.93, 117.07, 121.58, 129.25, 130.96, 132.53, 148.65, 148.88, 150.95, 159.96, 162.78 (ДМФА), 194.90.

## Продовження таблиці 2.10

<b>11c</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.94 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.04 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.10 (д, <i>J</i> = 16.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.25 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.33 (д, <i>J</i> = 17.2 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, <i>J</i> = 17.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.06 (с, 1H, CH), 6.01 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 6.99 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 7.72 (д, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.79 (дд, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.85 (д, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.47 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.58, 27.08, 29.60, 32.62, 50.71, 107.55, 108.41, 109.92, 121.65 (q, <i>J</i> = 5.3 Гц), 123.19 (q, <i>J</i> = 273.1 Гц), 127.65 (q, <i>J</i> = 30.8 Гц), 128.18, 128.58 (q, <i>J</i> = 1.8 Гц), 130.52, 132.78, 148.36, 150.97, 159.90, 194.88.
<b>11e</b>	2-Br-4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.93 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.03 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.10 (д, <i>J</i> = 16.2 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.23 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.28 (с, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.32 (д, <i>J</i> = 17.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.46 (д, <i>J</i> = 17.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.04 (с, 1H, CH), 5.97 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 6.90 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 7.22 (дд, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.47 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.50 (д, <i>J</i> = 1.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.44 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 20.57, 26.79, 26.94, 29.57, 32.64, 50.74, 106.63, 108.56, 111.30, 118.36, 128.01, 128.38, 129.03, 134.75, 138.87, 148.48, 150.84, 158.42, 194.84.
<b>11f</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.93 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.03 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.11 (д, <i>J</i> = 16.2 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.24 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.33 (д, <i>J</i> = 17.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.46 (д, <i>J</i> = 17.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.06 (с, 1H, CH), 6.02 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 6.97 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.49 (дд, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.61 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.64 (д, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.46 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.76, 27.03, 29.53, 32.64, 50.71, 107.24, 108.44, 113.04, 128.05, 128.14, 128.31, 129.49, 130.59, 131.97, 146.28, 150.91, 159.31, 194.84.



## Продовження таблиці 2.10

<b>11g</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ацетон-d <sub>6</sub> ): 1.07 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.13 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.20 (д, J = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.31 (д J = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.47 (д, J = 17.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.60 (д, J = 17.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.33 (с, 1H, CH), 6.19 (д, J = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.14 (д, J = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.28 (дд, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.50 (д, J = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.79 (д, J = 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.57 (с, 1H, NH).
<b>11h</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 0.93 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.03 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.12 (д, J = 16.2 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.25 (д, J = 16.1 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.36 (д, J = 17.2 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, J = 17.3 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.10 (с, 1H, CH), 6.14 (д, J = 3.5 Гц, 1H, фуран), 7.31 (д, J = 3.5 Гц, 1H, фуран), 7.85 (д, J = 8.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.26 (дд, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.31 (д, J = 2.4 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.50 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.78, 27.35, 29.49, 32.65, 50.67, 108.30, 108.19, 116.67, 123.14, 126.56, 127.19, 128.51, 134.35, 145.74, 151.08, 161.38, 194.89.
<b>11j</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	<sup>1</sup> H NMR (500 МГц, ацетон-d <sub>6</sub> ): 1.01 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.09 (с, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.17 (д, J = 16.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.23 (д, J = 16.0 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, J = 16.9 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.51 (д, J = 16.9 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.93 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.19 (с, 1H, CH), 6.08 (д, J = 3.3 Гц, 1H, фуран), 6.53 (д, J = 3.3 Гц, 1H, фуран), 7.25 (дд, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.31 (д, J = 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.66 (д, J = 8.8 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.21 (с, 1H, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц, ацетон-d <sub>6</sub> ): 27.26, 27.40, 29.06, 32.74, 51.01, 56.25, 106.96, 108.82, 109.18, 109.35, 116.58, 118.49, 129.54, 146.27, 148.29, 150.71, 159.41, 159.79, 194.46.

Результати рентгеноструктурного аналізу 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(арил-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів:

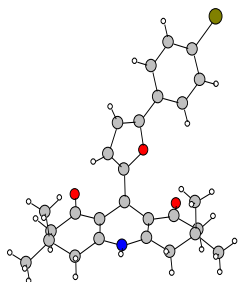


Рис. 2.6. Молекулярна структура 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(4-бромфеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11a**

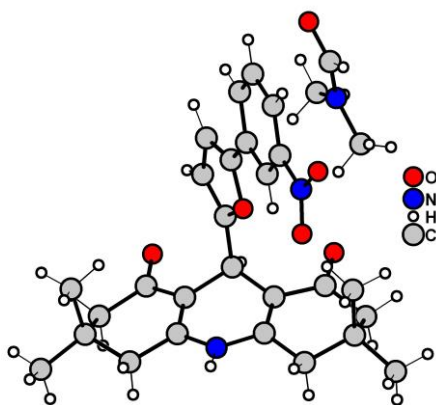


Рис 2.7. Молекулярна структура 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(3-нітрофеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11b**

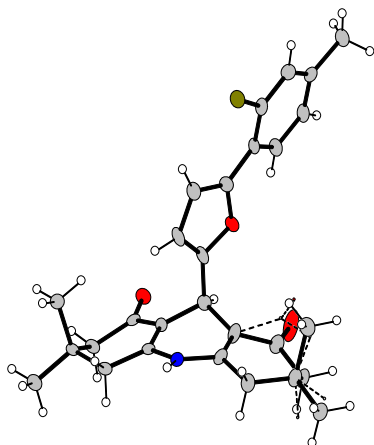


Рис. 2.8. Молекулярна структура 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2-бром-4-метилфеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11e**

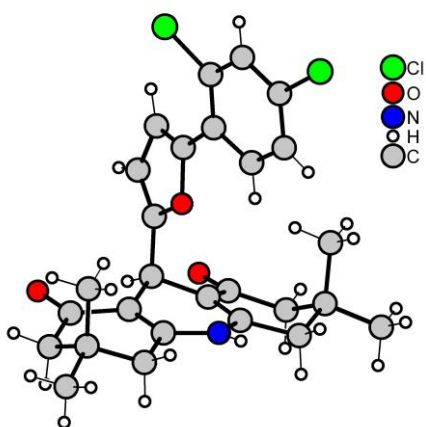


Рис. 2.9. Молекулярна структура  
3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2,4-  
дихлорофеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-  
гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11f**

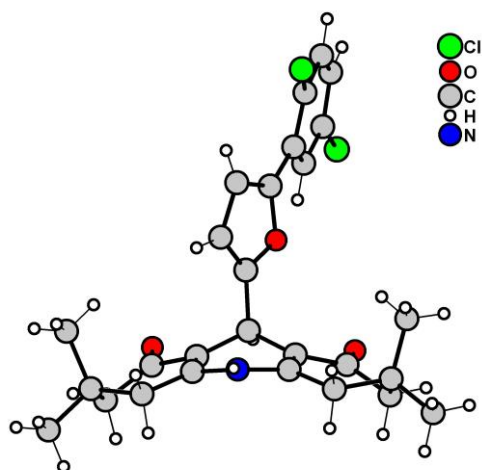


Рис. 2.10. Молекулярна структура  
3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2,5-  
дихлорофеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-  
гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11g**

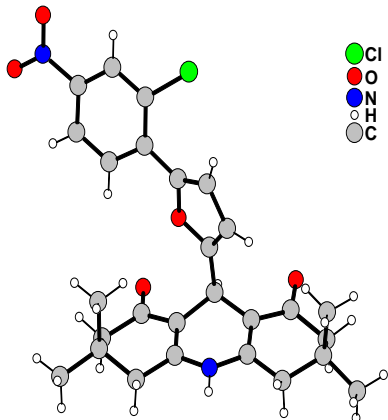


Рис. 2.11. Молекулярна структура  
3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2-хлор-4-  
нітрофеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-  
гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону  
**11h**

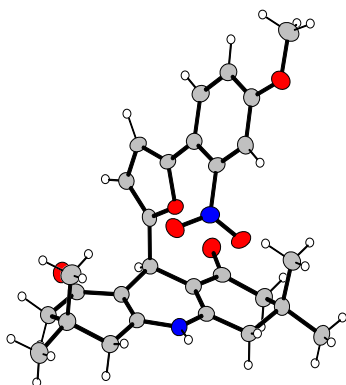


Рис. 2.12. Молекулярна структура  
3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2-нітро-4-  
метоксифеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-  
гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11j**

Деякі з отриманих похідних гексагідроакридону **11** виявляють флуоресценцію не тільки у розчинах, а й у твердому стані. Для сполуки **11h** записано спектри люмінесценції з твердого стану (рис. 2.13). Емісійний максимум для цієї сполуки припадає на жовту ділянку видимого спектру ( $\lambda = 560$  нм).

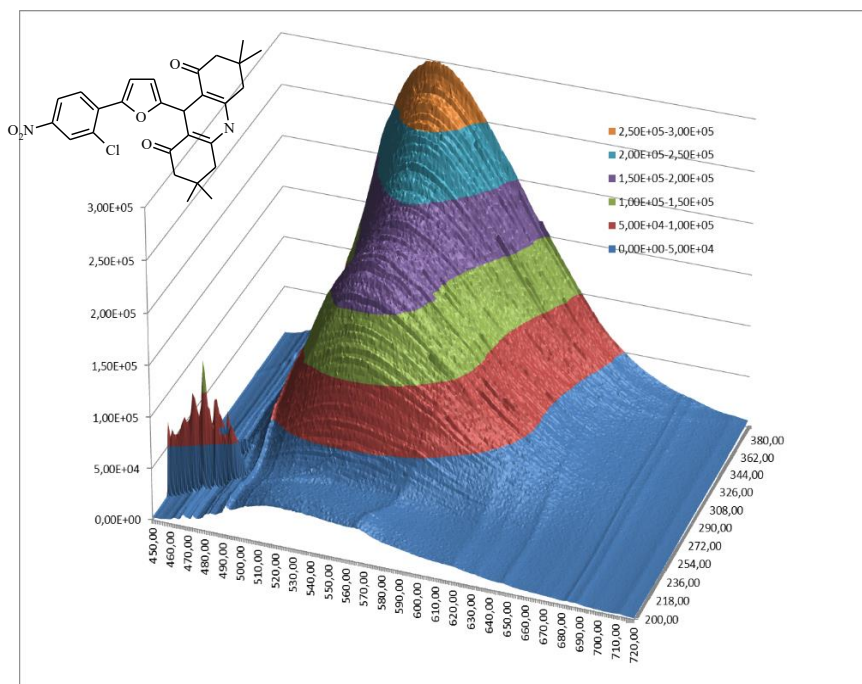


Рис. 2.13 Спектр люмінесценції 9-[5-(2-хлоро-4-нітрофеніл)-2-фурил]-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2Н,5Н)-діону

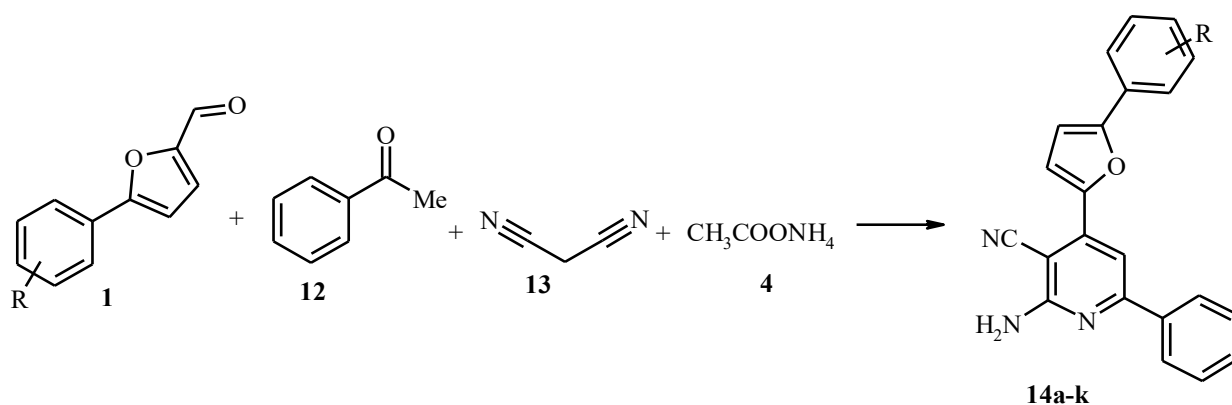
### 2.3 Синтез 2-аміно-3-ціанопіридинів з арилфурановими фрагментами

У пошуку біоактивних сполук важливе місце належить похідним піридину, особливо у традиційному обрамленні функційними групами. Це, зокрема, стосується 2-аміно-3-ціанопіридинів [152]. Серед них знайдено нові ІКК- $\beta$ -інгібітори, антагоністи рецепторів аденозину А2А, інтегрази ВІЛ-1, а також сполуки, що виявляють антивірусну, антибактеріальну та фунгіцидну активність [152-154]. 2-Аміно-3-ціанопіридини використовують як структурні блоки в органічному синтезі, виробництві фармпрепаратів [152,153].

Існує два основні підходи до побудови 2-аміно-3-ціанопіридинового структурного фрагменту [152,153]. Перший передбачає взаємодію халкону з малонодинітрилом і ацетатом амонію в іонній рідині при 60°C. У другому

методі застосовують чотирикомпонентну циклоконденсацію бензальдегіду, ацетофенону, малондинітрилу та ацетату амонію за різних умов, наприклад: кип'ятіння у трифлуороетанолі 6 год; кип'ятіння в етанолі впродовж 12 год, каталізатор – перфторооктаноат ітербію; реакцію ведуть за наявності тетрабромобензен-1,3-дисульфонаміду (TBVDA) або полі(N-бромо-N-етилбензен-1,3-дисульфонаміду (PBBS) без розчинників.

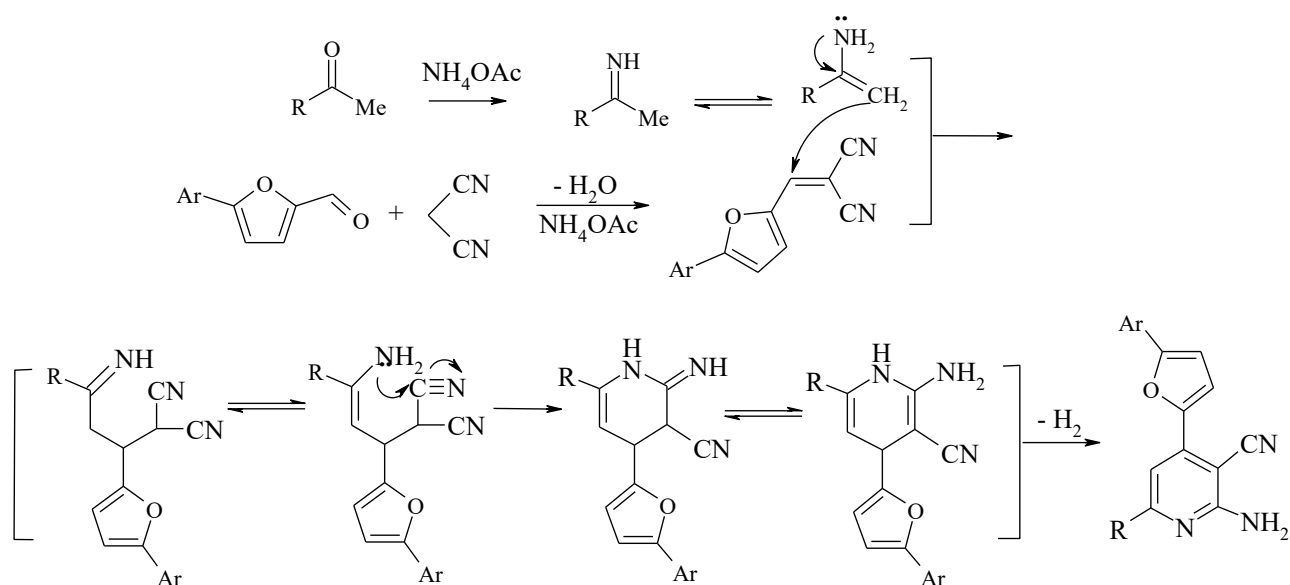
Ми розробили новий однореакторний варіант чотирикомпонентної реакції для синтезу таких сполук з використанням 5-арилфуран-2-карбальдегідів **1**. Виявилось, що ці альдегіди реагують з ацетофеноном, малондинітрилом та ацетатом амонію при тривалому (18–24 год) кип'ятінні в етанолі, утворюючи 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)піридино-3-карбонітрили **14** з високими виходами (70–85%, табл. 2.11, 2.12). [155,156].



**14:** R = 2-Cl (**a**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**b**), 4-Br (**c**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**d**), 2,3-Cl<sub>2</sub> (**e**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**f**), 4-F (**g**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**h**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OMe (**i**), 4-NO<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl(**k**).

Отже ми встановили, що одержувати 2-аміно-3-ціанопіridини **14** можна без застосування дороговартісних каталізаторів чи йонних рідин.

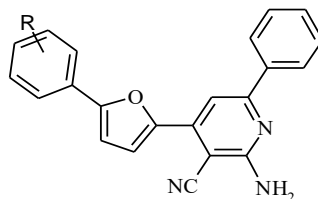
Враховуючи літературні дані щодо подібних циклізацій, можна запропонувати ймовірний механізм перебігу цієї реакції:



З ацетофенону і ацетату амонію утворюється основа Шиффа, що може існувати й у енамінній формі. Цей інтермедіат реагує з продуктом конденсації Кневенагеля арилфурфуролу та малондинітрилу з утворенням С–С-зв'язку. Циклізація відбувається внаслідок внутрішньомолекулярного приєднання аміногрупи до нітрильної. Утворений дигідропіридин в умовах реакції ароматизується.

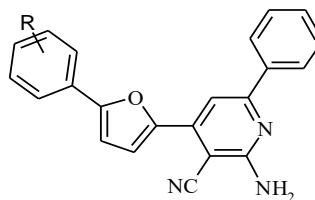
Зазначимо, що варіювання кетонної компоненти та використання синтетичного потенціалу функційних груп у сполуках **14** надає широкі можливості для одержання комбінаторних бібліотек сполук з фармакофорним арилфурановим фрагментом.

Таблиця 2.11

2-Аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрили **14a–k**

№ сполуки	R	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>14a</b>	2-Cl	80	244–245	70.87	4.04	11.48	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O	71.07	3.80	11.30
<b>14b</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	73	230–231	62.97	3.11	9.32	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	62.81	2.98	9.55
<b>14c</b>	4-Br	78	203–204	63.07	3.08	9.85	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O	63.48	3.39	10.09
<b>14d</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	77	272–273	64.97	3.01	10.11	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65.04	3.23	10.34
<b>14e</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	71	226–227	65.12	3.42	10.59	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65.04	3.23	10.34
<b>14f</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	83	297–298	64.83	3.21	10.46	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65.04	3.23	10.34
<b>14g</b>	4-F	68	234–235	74.11	3.68	11.65	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O	74.36	3.97	11.82
<b>14h</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	85	330–331	63.12	2.95	13.12	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O	63.39	3.14	13.44
<b>14i</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	70	264–265	66.70	3.77	13.37	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	66.99	3.91	13.59
<b>14j</b>	2-NO <sub>2</sub>	85	267–268	68.89	3.50	14.53	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	69.10	3.69	14.65
<b>14k</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	76	232–233	62.97	3.11	9.32	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	62.82	2.99	9.58

Таблиця 2.12

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів **14**

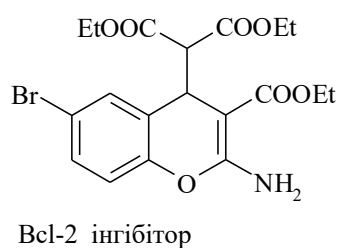
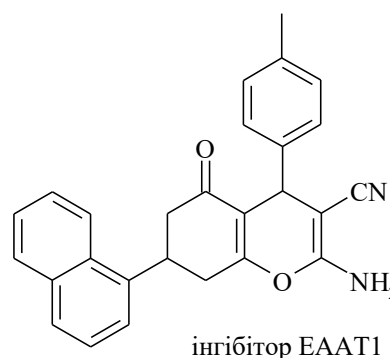
№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ацетон- $\text{D}_6$ )
<b>14a</b>	2-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 6.78 (ш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.21 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.22 (с, 1H, піридин), 7.55 – 7.64 (м, 3H, Ph), 7.65 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.67 – 7.73 (м, 3H, Ph + $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.83 (тд, $J = 7.7$ , 1.2 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.95 (дд, $J = 8.1$ , 1.0 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.09 (дд, $J = 7.9$ , 1.2 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц, ДМСО- $\text{D}_6$ ): $\delta$ 89.47, 112.69, 114.58, 115.09, 116.10, 116.36, 122.09, 124.19, 128.74, 129.00, 129.20, 129.81, 130.25, 132.67, 135.84, 137.88, 147.65, 150.16, 150.48, 154.91.
<b>14b</b>	2-Cl-5- $\text{CF}_3$	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 6.41 (ш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.45 (с, 1H, піридин), 7.57 – 7.62 (м, 3H, Ph), 7.63 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.69 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.71 – 7.74 (м, 2H, Ph), 7.76 (дд, $J = 8.6$ , 2.0 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.61 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ).



<i>Продовження таблиці 2.12</i>		
<b>14c</b>	4-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 6.35 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.25 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.42 (с, 1H, піридин), 7.58 – 7.62 (м, 3H, Ph), 7.64 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.69 (д, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.70 – 7.73 (м, 2H, Ph), 7.92 (д, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H).
<b>14d</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 6.41 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.45 (с, 1H, піридин), 7.52 (д, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1H, фуран), 7.57 (дд, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.59 – 7.62 (м, 3H, Ph), 7.69 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.70 (д, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.71 – 7.74 (м, 2H, Ph), 8.25 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
<b>14i</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 4.02 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.37 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.00 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.31 (с, 1H, піридин), 7.38 (дд, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.48 (д, <i>J</i> = 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.59 – 7.63 (м, 3H, Ph), 7.64 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.71 – 7.75 (м, 2H, Ph), 8.01 (д, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
<b>14g</b>	2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 6.38 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.45 (с, 1H, піридин), 7.49 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.51 (дд, <i>J</i> = 7.9, 1.3 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.55 – 7.64 (м, 5H, Ph C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.68 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.71 – 7.74 (м, 2H, Ph), 8.25 (дд, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Гц, 1H).
<b>14k</b>	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl.	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 6.37 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.41 – 7.45 (м, 2H, фуран + піридин), 7.57 – 7.64 (м, 3H, Ph), 7.66 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.70 – 7.73 (м, 2H, Ph), 7.80 (д, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.23 (дд, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.39 (д, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).

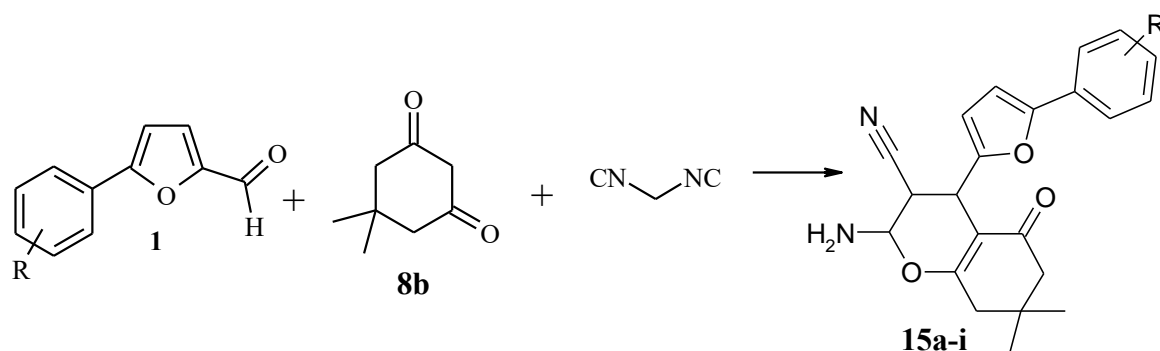
## 2.4 Одержання 2-аміно-3-ціано-4*H*-хромен-5-онів

Гетероциклічні сполуки з 4*H*-хроменовим остовом належать до привілейованих структурних мотивів у медичній хімії. Серед різних видів хроменових похідних виділяють 2-аміно-4*H*-хромени, оскільки цей фрагмент є у лікарських засобах і у багатьох біологічно активних речовинах. Зокрема 4*H*-хромени використовують як антикоагулянти, сечогінні препарати, протиракові і антианафілактичні засоби [157]. Крім того, полізаміщені 4*H*-хроменові цикли є у структурі багатьох природних сполук [158]. Сполуки, які містять 4*H*-хроменовий фрагмент [159] використовують для лікування нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороб Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона [160]. Тому способи конструювання 4*H*-хроменів є важливими для органічної і біоорганічної хімії та фармації. Серед похідних хромену вагоме місце посідають 2-аміно-4*H*-хромени. 2-Амінохромени входять до складу харчових добавок, косметичних засобів [161]. Ось деякі репрезентативні біологічно активні 2-аміно-4*H*-хромени:



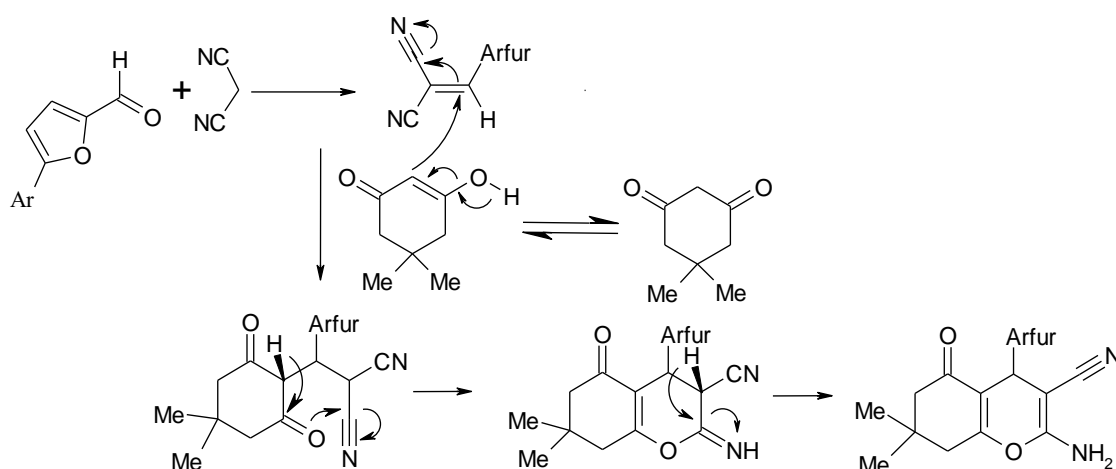
Існують різні підходи до синтезу 2-аміно-4*H*-хроменового каркасу, зокрема з використанням солей амонію, різноманітних каталізаторів ( $I_2/K_2CO_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $InCl_3$ , метансульфофосфат, гетерополікислоти) [162] та йонних рідин [163]. Варто також зазначити, що у таких перетвореннях зазвичай використовували ароматичні альдегіди нескладної будови (заміщені

бензальдегіди). Ми дослідили можливість одержання 2-аміно-4*H*-хроменів з 5-арил-2-фурильними замісниками трикомпонентною циклізацією 5-арилфурфуролів **1** з димедоном **8b** і малондинітрилом. З'ясовано, що така взаємодія відбувається при кількогодинному нагріванні реагентів в органічному розчиннику [164]. Найкращі результати отримано при використанні реагентів димедон : арилфурфурол : малондинітрил за молярних співвідношень 1: 1: 1 в етанолі без каталізаторів. Усі компоненти додавали в реактор одночасно, суміш перемішували при 40°C протягом 4 год. При цьому з високими виходами (70–80%) утворюються 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили **15a–i** (табл.. 2.13) :



**15:** R = 4-Cl (**a**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OCH<sub>3</sub> (**b**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**c**), 4-NO<sub>2</sub> (**d**), 4-COOH (**e**), 2-NO<sub>2</sub> (**f**), 2-NO<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub> (**g**), 4-Br (**h**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**i**).

Механізм такого перетворення передбачає конденсацію Кневенагеля між альдегідами і малоннітрилом, з наступною реакцією Міхаеля – взаємодією димедону з  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасиченими динітрилами і подальшою циклізацією:



Будову отриманих сполук доведено даними  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії та для сполук **15a, c, g** - рентгеноструктурним аналізом. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР отриманих продуктів, внаслідок конформаційної жорсткості циклогексенового циклу протони метильних груп спостерігаються двома окремими синглетами при  $\sim 1.0 - 1.1$  м.ч., а протони  $\text{CH}_2$ -груп - чотирма дублетами при  $\sim 2.2, 2.3, 2.5$  та  $2.6$  м.ч. з гемінальними КССВ  $16 - 17$  Гц. Метиновий протон у положенні 4 хроменоного кільця проявляється синглетом при  $4.4$  м.ч., а аміногрупа - широким синглетом при  $\sim 7.1$  м.ч. У спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР цікавим є зсув сигналу атома вуглецю у положенні 3 хроменоного циклу в сильне поле ( $\sim 55$  м.ч.). Очевидно, це пов'язано з сумарним ефектом екранування цього атома електронами безпосередньо зв'язаної нітрильної групи та арилфуранового замісника (див. результати РСА), а також збільшенням електронної густини на ньому завдяки спряженню з аміногрупою та електронною парою атома кисню хроменону.

Рентгеноструктурний структурний аналіз (Кума КМ4CCD, 150 К) для сполук **15a, c, g** (рис. 2.14–2.16), показав що ці сполуки є кристалічними рацемічними сумішами. Елементарна комірка **15c**, містить дві незалежні молекули, що характерно для сполук з дуже подібними геометричними параметрами. Кристалічна упаковка сполук **15a, c, g** регулюється водневими зв'язками  $\text{N} - \text{H} \dots \text{O}$ ,  $\text{N} - \text{H} \dots \text{N}$ ,  $\text{C} - \text{H} \dots \text{O}$  і  $\text{C} - \text{H} \dots \text{Cl}$ .

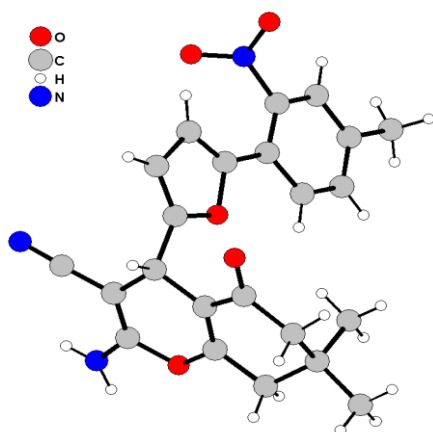


Рис. 2.14. Молекулярна структура 2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-метил-2-нітрофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокарбонітрилу **15g**

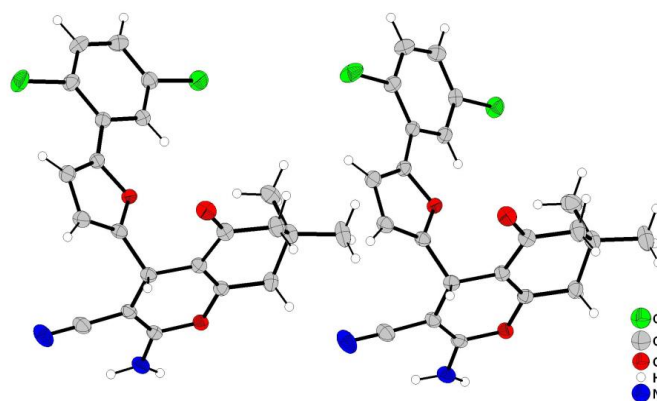


Рис. 2.15. Молекулярна структура 2-аміно-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)-2-фурил] 7,7-диметил-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокарбонітрилу **15c**

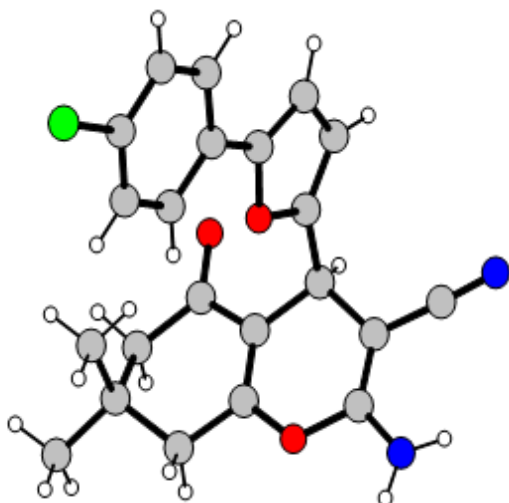
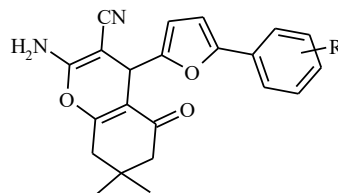


Рис. 2.16. Молекулярна структура 2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2*H*-3-хроменокарбонітрилу **15a**

Таблиця 2.13

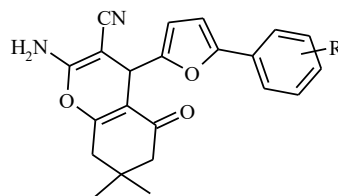
2-Аміно-4-[5-арил-2-фурил]-7,7-диметил-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменкарбонітрили **15a-i**



№ сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>15a</b>	4-Cl	80	252–253	66,65	5,42	9,00	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	66,92	4,85	7,09
<b>15b</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	77	232–233	63,22	5,40	9,54	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	63,44	4,86	9,65
<b>15c</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	82	252–253	61,15	4,58	6,58	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61,55	4,23	6,53
<b>15d</b>	4-NO <sub>2</sub>	73	222–223	64,78	5,32	10,24	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	65,18	4,72	10,37
<b>15e</b>	4-COOH	70	244–245	69,00	5,95	6,52	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	69,43	5,59	6,48
<b>15f</b>	2-NO <sub>2</sub>	80	218–219	64,95	5,10	10,40	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	65,18	4,72	10,37
<b>15g</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub>	85	245–246	65,62	5,42	10,05	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	65,86	5,05	10,02
<b>15h</b>	4-Br	73	243–244	60,00	4,72	6,44	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60,15	4,36	6,38
<b>15i</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	81	262–263	61,34	4,75	6,40	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61,55	4,23	6,53

Таблиця 2.14

Дані спектрів ЯМР 2-аміно-4-[5-арил-2-фурил]-7,7-диметил-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменкарбонітрилів **15a-i**



№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $D_6$ )
<b>15a</b>	4-Cl	$^1H$ ЯМР (500 МГц): 1.02 (с, 3H, $CH_3$ ), 1.06 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.20 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, H-8b $CH_2$ ), 2.32 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, H-8a $CH_2$ ), 2.48 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H, H-6a $CH_2$ ), 2.57 (дд, $J = 17.6, 1.1$ Гц, 1H, H-6b $CH_2$ ), 4.38 (с, 1H, CH), 6.18 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.87 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.13 (ш.с, 2H, $NH_2$ ), 7.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $C_6H_4$ ), 7.59 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $C_6H_4$ ). $^{13}C$ ЯМР (125 МГц): 26.84, 29.01, 29.69, 31.17, 32.37, 50.40, 55.66, 107.90, 108.00, 110.44, 120.00, 125.07 (2C), 129.42 (2C), 129.67, 131.98, 150.96, 156.72, 159.77, 164.72, 196.01.
<b>15b</b>	2- $NO_2$ -4- $OCH_3$	$^1H$ ЯМР (500 МГц): 1.02 (с, 3H, $CH_3$ ), 1.04 (с, 3H, $CH_3$ ), 2.23 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, H-8b $CH_2$ ), 2.27 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, H-8a $CH_2$ ), 2.47 (дд, $J = 17.5, 1.0$ Гц, 1H, H-6b $CH_2$ ), 2.54 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, H-6a $CH_2$ ), 3.84 (с, 3H, $OCH_3$ ), 4.33 (с, 1H, CH), 6.23 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, фуран), 6.63 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 7.09 (ш.с, 2H, $NH_2$ ), 7.26 (дд, $J = 8.8, 2.6$ Гц, 1H, $C_6H_3$ ), 7.41 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, $C_6H_3$ ), 7.65 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, $C_6H_3$ ). $^{13}C$ ЯМР (125 МГц): 28.01, 28.30, 29.64, 31.16, 32.28, 50.42, 55.37, 56.60, 107.80, 109.23, 109.48, 110.40, 115.52, 118.81, 119.93, 129.68, 147.01, 147.96, 156.89, 159.36, 159.84, 163.84, 195.88.

		<i>Продовження таблиці 2.14</i>
<b>15c</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.04 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.07 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.21 (дд, <i>J</i> = 16.1, 1.2 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.35 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.47 (дд, <i>J</i> = 17.7 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 2.60 (дд, <i>J</i> = 17.6, 1.2 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 4.44 (д, <i>J</i> = 0.6 Гц, 1H, CH), 6.27 (дд, <i>J</i> = 3.4, 0.6 Гц, 1H, фуран), 7.13 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.17 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.36 (дд, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.56 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.67 (д, <i>J</i> = 2.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.90, 29.03, 29.65, 31.16, 32.34, 50.37, 55.38, 107.98, 110.21, 113.78, 119.98, 126.62, 127.62, 128.51, 130.25, 132.63, 133.06, 146.88, 157.41, 159.80, 164.28, 196.04.
<b>15d</b>	4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.03 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.07 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.21 (д, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.33 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.50 (д, <i>J</i> = 17.6 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 2.59 (дд, <i>J</i> = 17.6, 1.1 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 4.44 (с, 1H, CH), 6.31 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.17 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.20 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.81 (д, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.26 (д, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.90, 28.97, 29.85, 31.16, 32.39, 50.38, 55.36, 108.79, 110.19, 111.98, 119.91, 123.93 (2C), 125.01 (2C), 136.50, 146.15, 150.11, 158.85, 159.76, 164.25, 196.05.
<b>15e</b>	4-COOH	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.03 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.07 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.20 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.33 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.50 (д, <i>J</i> = 17.6 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 2.58 (дд, <i>J</i> = 17.6, 1.0 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 4.41 (с, 1H, CH), 6.24 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.01 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 7.15 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.68 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.95 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.92 (ш.с, 1H, COOH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.82, 29.02, 29.77, 31.16, 32.38, 50.40, 55.60, 108.22, 109.67, 110.35, 119.97, 123.21 (2C), 129.41, 130.50 (2C), 134.50, 151.14, 157.55, 159.76, 164.17, 167.40, 196.03.
<b>15f</b>	2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.02 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.04 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.24 (д, <i>J</i> = 16.3 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.27 (д, <i>J</i> = 16.2 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.47 (дд, <i>J</i> = 17.5, 1.2 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 2.55 (д, <i>J</i> = 17.5 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 4.35 (с, 1H, CH), 6.29 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 6.81 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.11 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.50 (дд, <i>J</i> = 8.0, 7.5, 1.4 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.68 (тд, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.77 (дд, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.78 (дд, <i>J</i> = 8.1, 1.1 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 28.06, 28.25, 29.70, 31.17, 32.39, 50.41, 55.23, 108.11, 110.32, 111.21, 119.89, 122.84, 124.16, 128.31, 129.11, 132.61, 146.92, 147.10, 157.77, 159.85, 163.89, 195.88.



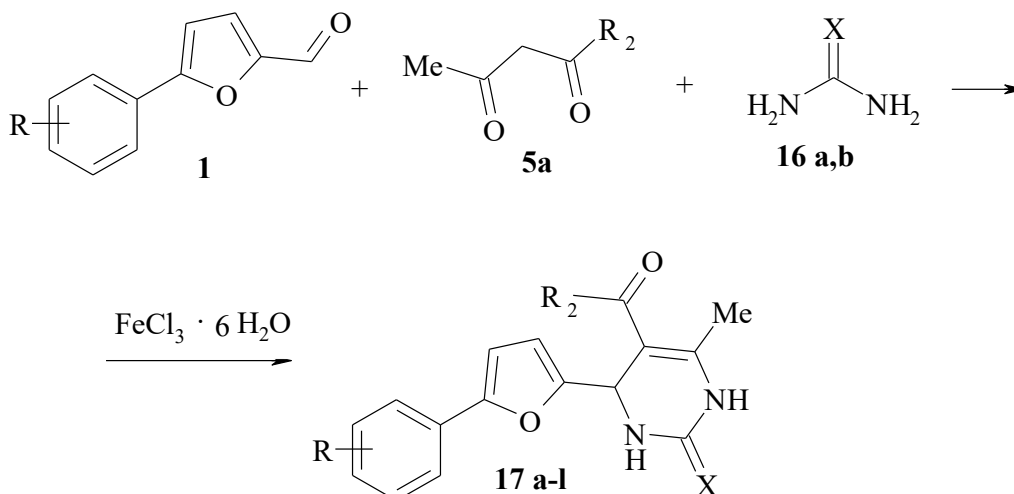
<i>Продовження таблиці 2.14</i>		
<b>15g</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.01 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.04 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.23 (д, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.27 (д, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.37 (с, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.47 (дд, <i>J</i> = 17.6, 1.0 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 2.54 (д, <i>J</i> = 17.5 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 4.34 (с, 1H, CH), 6.26 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 6.73 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.10 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.49 (дд, <i>J</i> = 8.0, 0.7 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.62 (д, <i>J</i> = 0.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.64 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 20.76, 27.98, 28.31, 29.67 (2C), 32.28, 50.41, 55.30, 107.94, 110.34, 110.46, 119.91, 120.24, 124.21, 128.15, 133.17, 139.49, 147.03, 147.08, 157.35, 159.85, 163.88, 195.88.
<b>15h</b>	4-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.02 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.06 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.20 (дд, <i>J</i> = 16.1, 1.2 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.32 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, <i>J</i> = 17.6 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 2.57 (дд, <i>J</i> = 17.6, 1.2 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 4.38 (с, 1H, CH), 6.18 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 6.88 (д, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, фуран), 7.13 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.52 (д, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.59 (д, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.83, 29.01, 29.70, 31.17, 32.37, 50.39, 55.64, 107.93, 108.10, 110.42, 120.00, 120.49, 125.34 (2C), 129.99, 132.30 (2C), 150.99, 156.77, 159.77, 164.12, 196.01.
<b>15i</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.01 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.06 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.21 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8b CH <sub>2</sub> ), 2.32 (д, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H, H-8a CH <sub>2</sub> ), 2.48 (д, <i>J</i> = 17.5 Гц, 1H, H-6a CH <sub>2</sub> ), 2.56 (д, <i>J</i> = 17.5 Гц, 1H, H-6b CH <sub>2</sub> ), 4.42 (с, 1H, CH), 6.26 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.06 (д, <i>J</i> = 3.4 Гц, 1H, фуран), 7.15 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.52 (дд, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.68 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.69 (ш.с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 27.03, 28.91, 29.67, 31.16, 32.34, 50.38, 55.41, 107.95, 110.33, 113.06, 119.98, 127.81, 128.31, 128.64, 129.88, 130.69, 132.49, 147.42, 157.10, 159.83, 164.17, 196.01.

## 2.5 5-Арилфурфури у реакції Біджинеллі

Реакція Біджинеллі є зручним методом для синтезу функціоналізованих тетрагідропіримідин-2-онів. Піримідиновий фрагмент є важливою складовою біологічно активних сполук, включаючи синтетичні препарати і сполуки природного походження (нуклеїнові кислоти, вітаміни, алкалоїди, зокрема батзелладин А і В, тощо). Деякі нещодавно синтезовані тетрагідропіримідин-2-они широко використовують як терапевтичні засоби чи досліджують на різні види біологічної активності [165], включаючи противірусну [166,167], антимітотичну [168,169], протипухлинну [170,171], антигіпертензивну [172, 173]. Сполуки такого типу використовують і у розробці лікарських препаратів для терапії СНІДу [174].

З іншого боку, як вже зазначалось, значна кількість арилфуранових сполук (зокрема, 4-нітрофенілфуранові похідні) виявляють широкий спектр біологічної активності. Деякі з них уже використовуються в терапевтичній практиці (див. підрозділ 1.2). Отже поєднання піримідинового і арилфуранового фрагментів є перспективним з точки зору медичної хімії. Прикладом цього є властивості продуктів реакції Біджинеллі, отримані з використанням 5-(3-трифторметилфеніл)-фуран-2-карбальдегіду [170].

Ми вивчили поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів у трикомпонентній циклізації з сечовиною або тіосечовиною і ацетооцтовим естером та ацетилацетоном в умовах реакції Біджинеллі. З'ясовано, що альдегіди **1** реагують з ацетооцтовим естером **5a** і сечовиною **16a** або тіосечовиною **16b** за наявності каталізатора  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , внаслідок чого утворюються етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати **17a-1** (табл. 2.15) з виходами до 79%.



**17** — X=O, R<sup>2</sup> = OEt: R<sup>1</sup> = 4-F (**a**), 4-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2-NO<sub>2</sub> (**d**), 3-NO<sub>2</sub> (**e**), 4-NO<sub>2</sub> (**f**), 2,3-Cl<sub>2</sub> (**g**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**h**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**i**), 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl (**j**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OCH<sub>3</sub> (**k**);  
 X = S, R<sup>1</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub> (**l**); X=O, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>1</sup> = 4-Br (**m**).

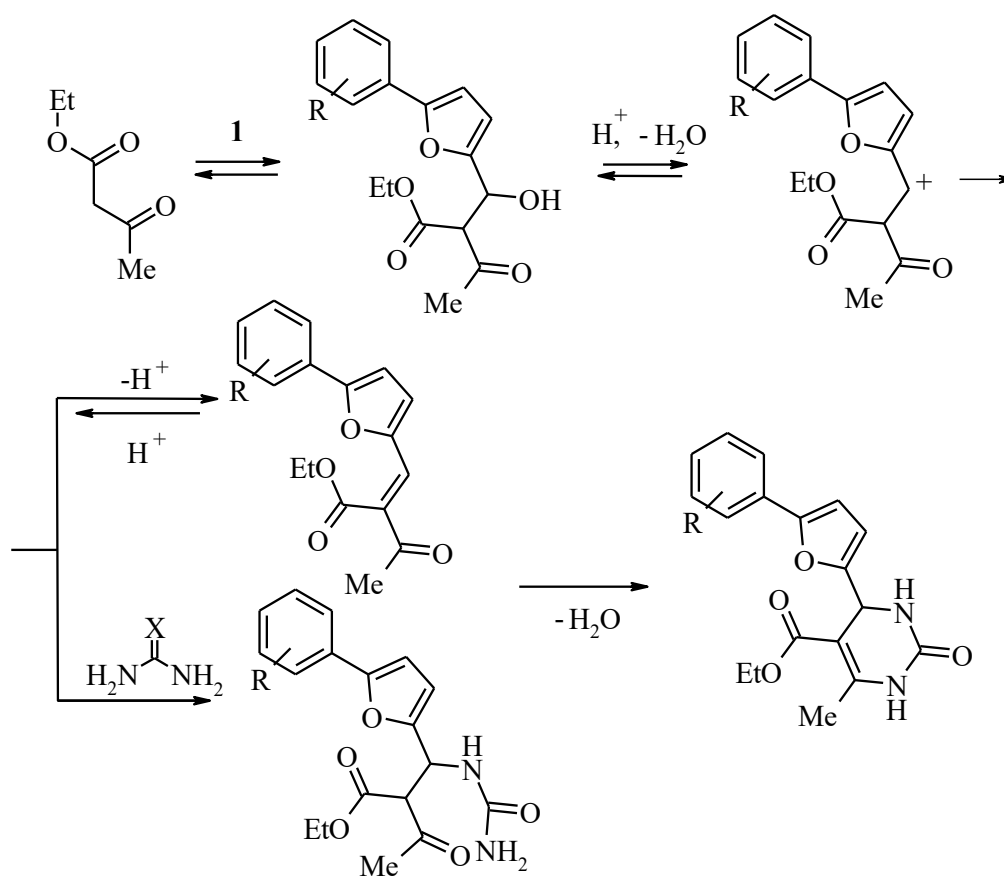
Досліджено вплив каталізатора FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O і вибрано оптимальну його кількість: 10 мольних % від кількості вихідних сполук. Реакції проводили в етиловому спирті при нагріванні протягом 6 год. Слід зазначити, що реакції 5-арил-2-фуранкарбальдегідів **1a-l** з етилацетоацетатом **5a** і тіосечовиною **16b**, відбувались із значним осмоленням, що ускладнювало виділення цільових продуктів. Сполуку **17l** нам все ж вдалось виділити з прийнятним виходом. Ймовірно, такий характер поведінки реакційного середовища при використанні тіосечовини як реагента, полягає в окислювальній властивості йона Fe<sup>3+</sup>. Натомість, реакції із застосуванням сечовини **16a** відбувались добре, без утворення побічних продуктів.

Ми дослідили також кілька найчастіше використовуваних каталізаторів у реакції Біджинеллі. Виявилось, зокрема, що соляна кислота як каталізатор давала погані результати (утворення побічних продуктів і осмолення реакційної суміші). Хлорид цинку(II) може бути застосований, але у цьому випадку виходи сполук **17** були нижчими ніж при використанні FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O. Наприклад, при використанні FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O у синтезі тетрагідропіримідину **17a** вихід склав 76%, тоді як у випадку застосування ZnCl<sub>2</sub> вихід сполуки **17a** становив лише 52%.

Ацетилацетон (**5b**) також добре реагує з 5-арилфурфурами **1** і сечовиною в умовах реакції Біджинеллі, що показано на прикладі утворення сполуки **17m** (вихід 56%). При застосуванні димедону як циклічного 1,3-

дикетону у реакції з альдегідами **1** і сечовиною **16a** цільові продукти Біджинеллі не були виділені. Проведення реакції у висококиплячих розчинниках (оцтова кислота) не давало позитивних результатів. Загалом, одержані експериментальні результати свідчать про те, що 5-арилфуран-2-карбальдегіди менш активні реагенти у реакції Біджинеллі порівняно з бензальдегідами.

Ґрунтуючись на літературних даних, можна припустити, що реакція відбувається за таким механізмом:



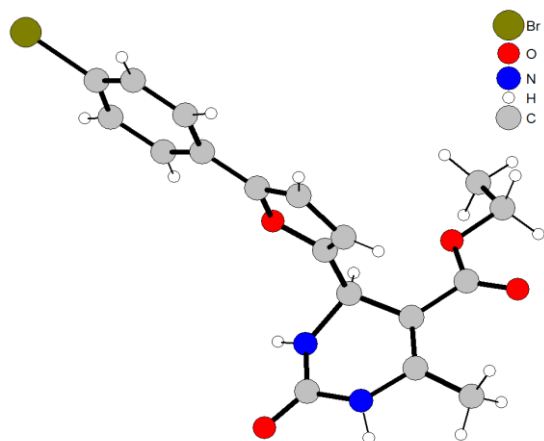


Рис. 2.17 Молекулярна структура 5-(4-бромфеніл-2-фурил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **17c** за даними РСА

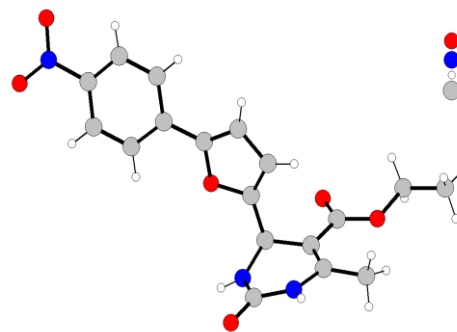
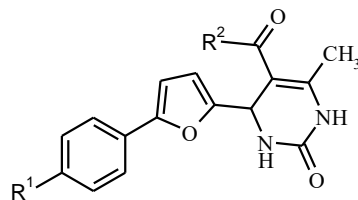


Рис. 2.18. Молекулярна структура 5-(4-нітрофеніл-2-фурил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **17f** за даними РСА

Структура сполук **17** підтверджена даними ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектрів (табл. 2.16) і результатами рентгеноструктурного аналізу (сполуки **6c**, **f**; рис. 2.17 і 2.18).

Таким чином, розроблено спосіб синтезу 5-заміщених 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідинів за допомогою реакції Біджинеллі, використовуючи як вихідні сполуки 5-арилфуран-2-карбальдегіди [175].

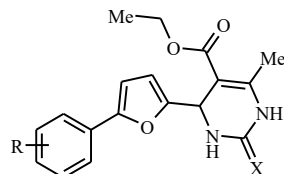
Таблиця 2.15

5-Заміщені 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідини **17a-l**

№ сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Вихід, %	Т.пл, °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
						C	H	N		C	H	N
<b>17a</b>	4-F	OEt	O	76	225–226	62.54	4.77	7.92	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	62.79	4.98	8.14
<b>17b</b>	4-Cl	OEt	O	59	254–255	59.74	4.51	7.92	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	59.92	4.75	7.76
<b>17c</b>	4-Br	OEt	O	79	204–205	53.11	3.92	6.63	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53.35	4.23	6.91
<b>17d</b>	2-NO <sub>2</sub>	OEt	O	73	230–231	58.01	4.79	11.00	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	58.22	4.61	11.32
<b>17e</b>	3-NO <sub>2</sub>	OEt	O	69	249–250	58.44	4.37	11.04	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	58.22	4.61	11.32
<b>17f</b>	4-NO <sub>2</sub>	OEt	O	75	231–232	57.98	4.79	11.57	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	58.22	4.61	11.32
<b>17g</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	OEt	O	77	233–234	54.52	3.92	6.88	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	54.70	4.08	7.09
<b>17h</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	OEt	O	68	232–233	54.87	4.26	7.23	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	54.70	4.08	7.09
<b>17i</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	OEt	O	70	219–220	52.95	3.58	6.76	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53.22	3.76	6.53
<b>17j</b>	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>	OEt	O	65	226–227	53.47	3.82	6.86	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53.22	3.76	6.53
<b>17k</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	OEt	O	68	206–207	56.61	4.94	10.12	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	56.86	4.77	10.47.
<b>17l</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	OEt	S	74	231–232	52.32	4.15	6.64	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	52.56	3.92	6.81
<b>17m</b>	4-Br	Me	O	56	265–266	54.23	3.89	7.25	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	54.42	4.03	7.47

Таблиця 2.16

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  5-заміщених 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідинів **17a–l**



№ сполуки	R <sup>1</sup> /X	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>17a</b>	4-F/O	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 1.16 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3$ ), 4.06 (2H, кв, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.25 (1H, д, $J = 3.2$ , CH), 6.20 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 6.81 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.27 (2H, дд, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ , $J_{\text{H-F}} = 8.8$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.66 (2H, дд, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ , $J_{\text{H-F}} = 5.5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.84 (1H, ш.с, NH), 9.31 (1H, с, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.3, 59.8, 97.1, 106.7, 107.9, 116.4 (2C, d, $J = 22.0$ ), 125.7 (2C, d, $J = 8.2$ ), 127.5, 150.1, 151.6, 153.0, 156.4, 161.9 (d, $J = 244.6$ ), 165.5.
<b>17b</b>	4-Cl/O	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3$ ), 4.06 (2H, кв, $J = 7.0$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.26 (1H, д, $J = 2.8$ , CH), 6.22 (1H, д, $J = 3.1$ , фуран), 6.89 (1H, д, $J = 3.1$ , фуран), 7.49 (2H, д, $J = 8.0$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.64 (2H, д, $J = 8.0$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.84 (1H, ш.с, NH), 9.32 (1H, с, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.4, 59.8, 97.0, 107.7, 108.1, 125.2 (2C), 129.4 (2C), 129.6, 132.2, 150.1, 151.3, 153.0, 156.8, 165.5.
<b>17c</b>	4-Br/O	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3$ ), 4.06 (2H, кв, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.26 (1H, д, $J = 3.3$ , CH), 6.22 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 6.90 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.57 (2H, д, $J = 8.6$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.62 (2H, д, $J = 8.6$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.86 (1H, ш.с, NH), 9.32 (1H, с, NH). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.4, 59.8, 97.0, 107.8, 108.1, 120.7, 125.5 (2C), 129.9, 132.3 (2C), 150.1, 151.4, 153.0, 156.8, 165.5.

<i>Продовження таблиці 2.16</i>		
<b>17d</b>	2-NO <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.05 (2H, кв, $J = 7.1$ , CH <sub>3</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 5.22 (1H, д, $J = 3.2$ , CH), 6.29 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 6.79 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.53 (1H, т, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.70 (1H, т, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.75 (1H, ш.с, NH), 7.78 (1H, д, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.83 (1H, д, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9.27 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.6, 18.2, 48.3, 59.7, 96.7, 108.1, 111.0, 123.1, 124.4, 128.7, 129.4, 132.8, 147.2, 147.2, 150.3, 152.8, 158.3, 165.3.
<b>17e</b>	3-NO <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.19 (3H, т, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.30 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.11 (2H, кв, $J = 7.1$ , CH <sub>3</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 5.37 (1H, д, $J = 3.1$ , CH), 6.30 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.12 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.72 (1H, т, $J = 8.0$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.88 (1H, ш.с, NH), 8.08 – 8.12 (2H, м), 8.44 (1H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9.33 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.3, 17.9, 48.4, 59.6, 96.9, 108.1, 109.2, 117.6, 121.9, 129.5, 130.8, 132.3, 148.9, 150.3 (2C), 153.0, 157.7, 165.4.
<b>17f</b>	4-NO <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.07 (2H, кв, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 5.31 (1H, д, $J = 3.0$ , CH), 6.34 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.20 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.86 (2H, д, $J = 8.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.92 (1H, ш.с, NH), 8.28 (2H, д, $J = 8.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9.36 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.4, 59.9, 96.7, 108.8, 111.6, 124.1 (2C), 125.0 (2C), 136.5, 146.3, 150.4, 150.5, 152.9, 158.8, 165.4.
<b>17g</b>	2,3-Cl <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.16 (3H, т, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.07 (2H, кв, $J = 7.1$ , CH <sub>3</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 5.29 (1H, д, $J = 2.8$ , CH), 6.31 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.11 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.45 (1H, т, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.59 (1H, д, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.72 (1H, д, $J = 7.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.88 (1H, ш.с, NH), 9.35 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.3, 59.8, 96.9, 108.0, 113.4, 126.6, 127.4, 128.9, 129.6, 131.1, 133.7, 148.1, 150.3, 153.0, 157.2, 165.5.



## Продовження таблиці 2.16

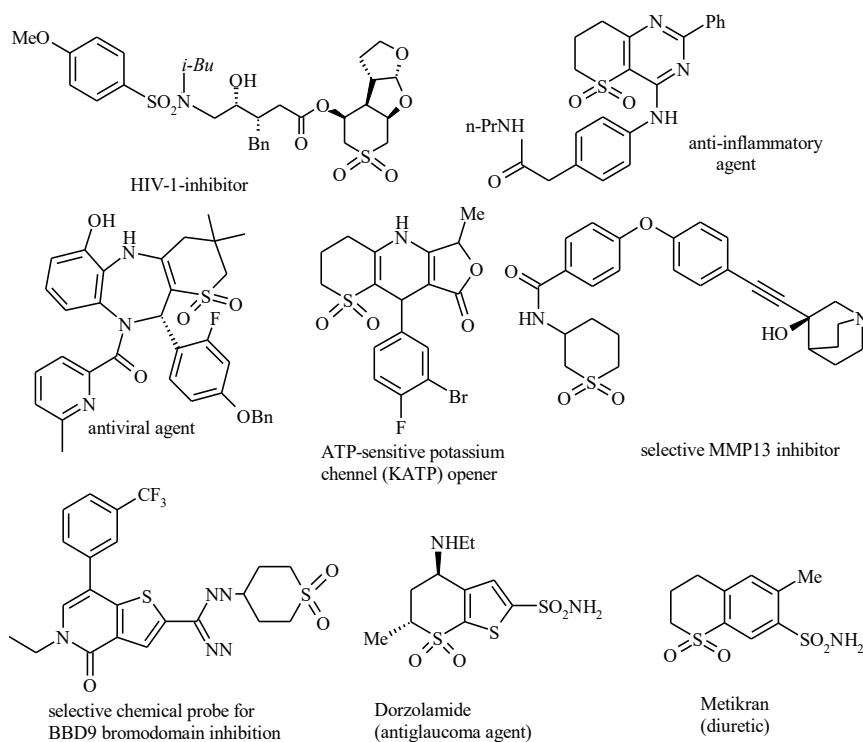
<b>17h</b>	2,5-Cl <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.17 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.08 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 5.30 (1H, д, <i>J</i> = 3.4, CH), 6.30 (1H, д, <i>J</i> = 3.6, фуран), 7.14 (1H, д, <i>J</i> = 3.6, фуран), 7.37 (1H, дд, <i>J</i> = 8.6, 2.6, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.56 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.80 (1H, д, <i>J</i> = 2.6, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.94 (1H, ш.с, NH), 9.37 (1H, д, <i>J</i> = 1.4, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.7, 18.2, 48.3, 59.9, 96.7, 108.1, 113.4, 126.9, 127.7, 128.7, 130.2, 132.7, 133.0, 147.3, 150.4, 153.0, 157.2, 165.5.
<b>17i</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.16 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.07 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 5.33 (1H, д, <i>J</i> = 3.4, CH), 6.33 (1H, д, <i>J</i> = 3.5, фуран), 7.21 (1H, д, <i>J</i> = 3.5, фуран), 7.66 (1H, дд, <i>J</i> = 8.4, <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.79 (1H, д, <i>J</i> = 8.4, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.97 (1H, ш.с, NH), 8.07 (1H, д, <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.37 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.6, 18.2, 48.3, 59.8, 96.7, 108.2, 113.9, 124.0 (кв, <i>J</i> = 3.7), 124.1 (кв, <i>J</i> = 270.0), 125.3 (кв, <i>J</i> = 3.9), 128.9 (кв, <i>J</i> = 32.5), 129.5, 132.6, 133.1 (кв, <i>J</i> = 0.8), 147.2, 150.4, 153.0, 157.6, 165.5.
<b>17j</b>	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.16 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.07 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 5.29 (1H, д, <i>J</i> = 3.3, CH), 6.27 (1H, д, <i>J</i> = 3.4, фуран), 7.12 (1H, д, <i>J</i> = 3.4, фуран), 7.78 (1H, д, <i>J</i> = 8.5, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.88 – 7.93 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> +NH), 8.01 (1H, д, <i>J</i> = 1.7, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.35 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.6, 18.2, 48.3, 59.8, 96.8, 108.3, 109.6, 122.3 (кв, <i>J</i> = 5.3), 123.2 (кв, <i>J</i> = 271.3), 127.8 (кв, <i>J</i> = 30.7), 128.6, 129.3 (кв, <i>J</i> = 1.5), 130.2, 132.8, 149.9, 150.3, 153.0, 157.6, 165.5.

## Продовження таблиці 2.16

<b>17k</b>	4-CH <sub>3</sub> O- 2-NO <sub>2</sub> /O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 3.86 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.05 (2H, кв, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 5.20 (1H, д, $J = 3.2$ , CH), 6.23 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 6.61 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.29 (1H, дд, $J = 8.8$ , $J = 2.4$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.45 (1H, д, $J = 2.4$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.67 (1H, д, $J = 8.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.73 (1H, ш.с, NH), 9.25 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.6, 18.2, 48.2, 56.6, 59.7, 96.8, 107.9, 109.4, 109.4, 115.7, 118.9, 130.0, 147.3, 148.1, 150.2, 152.8, 157.5, 159.5, 165.4.
<b>17l</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> /S	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 2.30 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.08 (2H, кв, $J = 7.1$ , <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> ), 5.31 (1H, д, $J = 3.7$ , CH), 6.34 (1H, д, $J = 3.4$ , фуран), 7.08 (1H, д, $J = 3.4$ , фуран), 7.54 (1H, дд, $J = 8.6$ , $J = 2.1$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.71 (1H, д, $J = 2.1$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.74 (1H, д, $J = 8.6$ , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.74 (д, 1H, $J = 1.8$ , NH), 10.51 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 14.6, 17.6, 48.3, 60.2, 98.4, 108.9, 112.8, 127.7, 128.3, 129.0, 130.2, 130.7, 132.9, 146.8, 148.2, 155.6, 165.2, 175.7.
<b>17m</b>	4-Br/O	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.19 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2.24 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 5.33 (1H, с, CH), 6.20 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 6.86 (1H, д, $J = 3.3$ , фуран), 7.55–7.70 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.92 (1H, с, NH), 9.28 (1H, с, NH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 19.5, 30.6, 48.4, 107.9, 108.4, 120.8, 125.6 (2C), 126.7, 129.8, 132.4 (2C), 149.6, 151.6, 153.0, 156.6, 194.2.

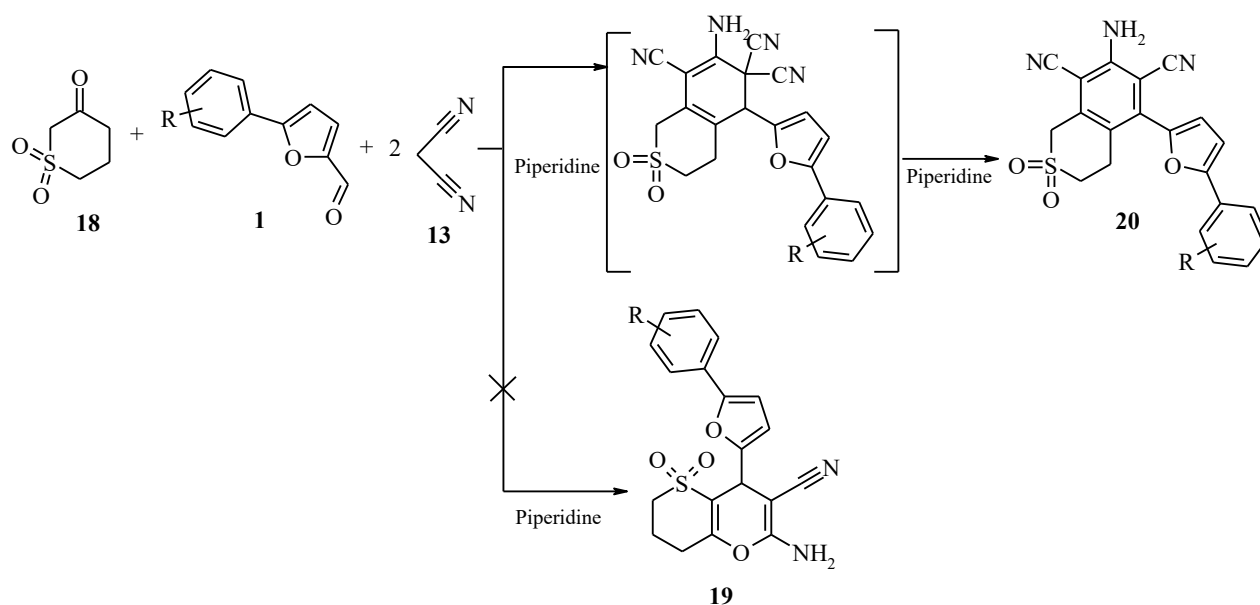
## 2.6 Взаємодія 5-арилфурфуролів з циклічним $\beta$ -кетосульфоном і малондинітрилом

Відомо, що  $\beta$ -кетосульфони є корисними універсальними реагентами для конструювання різноманітних класів сірковмісних сполук. Циклічні ж  $\beta$ -кетосульфони, крім того, можуть бути корисними для конструювання поліциклічних сульфонів, що має практичний підтекст, оскільки циклічні сульфові фрагмент наявні у великій кількості біологічно активних молекул. Залежно від розміщення замісників відносно основного тіопіранового кільця, цей клас сполук демонструє широкий спектр біологічної активності, починаючи від протизапальної і противірусної до відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів [176]. А антиглаукомний агент Дорзоламід і діуретик Метикран набули статусу лікарських препаратів:



Наш інтерес до дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксиду **18** виник через його високу реакційну здатність та можливість застосування його у мультикомпонентних реакціях. З іншого боку, враховуючи високий синтетичний потенціал 5-арилфурфуролів в реакціях конденсації, їх доступність та високу біологічну активність багатьох похідних, поєднання таких структурних фрагментів в одній молекулі, очевидно, є перспективним.

На першому етапі роботи у цьому напрямку ми здійснили спробу одержати похідні тіопірано[3,2-*b*]пірану **19** за допомогою трикомпонентної реакції сульфокетону **18**, арилфурфуролів **1** та малондинітрилу **13** (співвідношення реагентів 1:1:1), проте, як виявилось замість очікуваних похідних пірану **19**, отримали конденсовані амінодиціанобензени **20** з виходами 34–46%. Зважаючи на стехіометрію реакції, ми повторили синтез зі співвідношенням реагентів (**18:1:13**) - 1:1:2, у результаті чого продукти **20** вдалося отримати з виходами 70–88% (табл. 2.17).

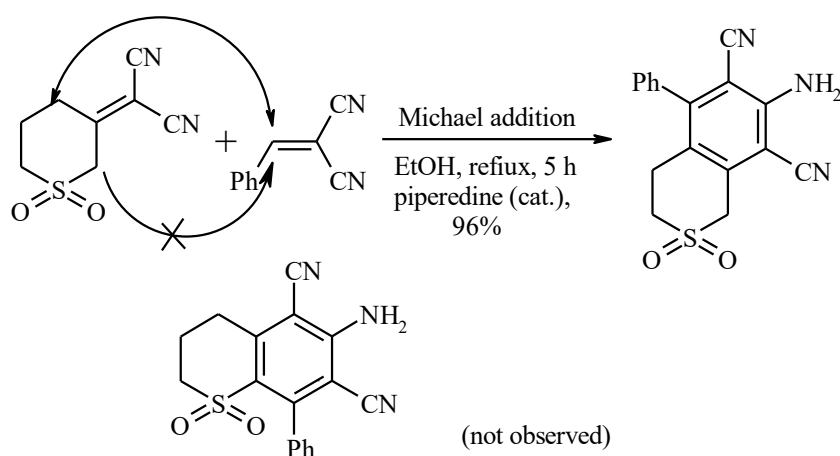


**20**: R = 4-Cl (**a**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**b**), 4-NO<sub>2</sub> (**c**), 2-NO<sub>2</sub> (**d**), 2-NO<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub> (**e**), 4-Br (**f**), 4-COOH (**g**), 4-CH<sub>3</sub> (**h**).

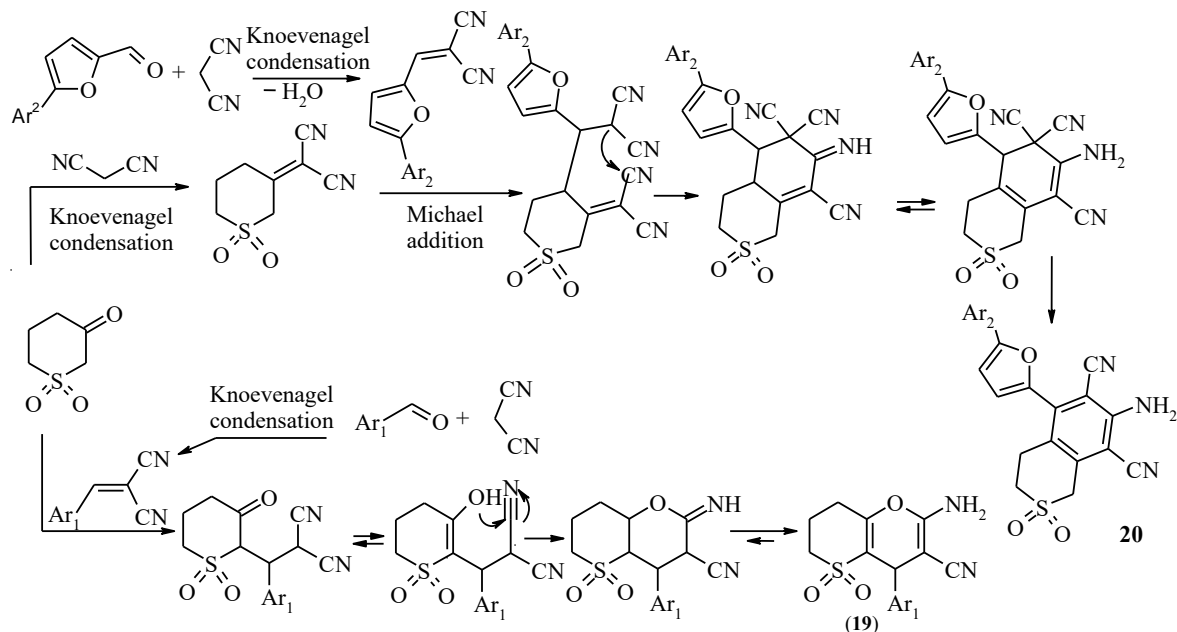
Будову отриманих сполук доведено спектральними методами (<sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія). Спектральні характеристики цих сполук наведено у таблиці 2.18. У спектрах ЯМР отриманих продуктів, записаних в DMSO-d<sub>6</sub>, протони СН<sub>2</sub>-груп тіопіранового кільця виявляються двома триплетами при ~ 3.25 і 3.40 м.ч (з КССВ – 6.5 Гц) та синглетом при 4.6 м.ч. з інтегральними інтенсивностями 2:2:2. Така картина спектру свідчить про те, що одна з СН<sub>2</sub>-груп є ізольованою і знаходиться між двома сильноакцепторними групами, оскільки сигнал зміщений у слабке поле. В той же час аміногрупа виявляється широким синглетом при ~ 7.0 м.ч. У спектрах <sup>13</sup>C ЯМР найбільш інформативними є сигнали при 96 та 97 м.ч., які відповідають атомам вуглецю бензольного ядра, зв'язаними з ціаногрупами. В ІЧ-спектрах NH<sub>2</sub>-група характеризується двома широкими інтенсивними смугами з максимумами при ~ 3430 та 3350 см<sup>-1</sup>, а CN-групи – смугою при 2210

см<sup>-1</sup>. Дані мас-спектрометрії та елементного аналізу теж відповідають запропонованим структурам.

Загалом, утворення амінодиціанобензенів у мультикомпонентних реакціях альдегідів, кетонів та малонодинітрилу при каталізі сильними основами є відомим фактом, проте стереоселективність нашого варіанту цієї реакції є неочевидною. Слід зазначити, що при використанні у таких реакціях бензальдегідів вдається отримати, як похідні пірану типу **19**, так і похідні диціаноаніліну типу **20** [177]. Однак нам не вдалося зафіксувати утворення регіоізомерних тіохроменонів навіть у слідових кількостях.



Як ми вже з'ясували, арилфурфуроли є менш реакційно здатними у порівнянні з бензальдегідами, тому, очевидно, у реакційному середовищі за реакцією Кневенагеля паралельно утворюються диціановініліденові похідні сульфокетону та арилфурфуроли, що і є першопрчиною утворення диціаноанілінів **20** замість сполук **19**. Логічно припустити, що на наступній стадії з диціановініліденового похідного сульфокетону генерується карбоаніонний центр на атомі С4, який взаємодіє з продуктом конденсації малонодинітрилу і арилфурфуроли. Відбувається каскад реакцій Торпа/елімінування з утворенням сполук **20**:



Слід зазначити, що аніон може генеруватися не лише на атомі С4, а й у положенні С2. Але аніон, генерований за атомом С2, на нашу думку, буде слабшим нуклеофілом через екранування електронами атомів кисню сульфогрупи, які не знаходяться у площині системи зв'язків SO<sub>2</sub>-CH<sup>-</sup>-C=C(CN)<sub>2</sub>, що, у свою чергу, створює стеричні перешкоди до утворення перехідного стану з електрофілом (рис. 2.19).

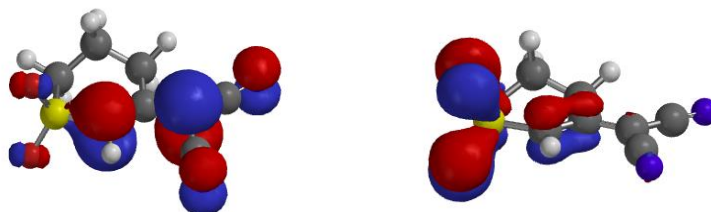
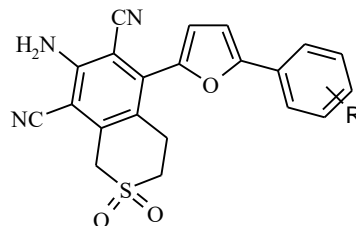


Рис 2.19. Форми орбіталей ВЗМО та ВЗМО-4 для С2 аніону (1,1-діоксидодигідро-2H-тіопіран-3(4H)-іліден)малононітрилу (оптимізовано за допомогою семі-емпіричного методу РМ6).

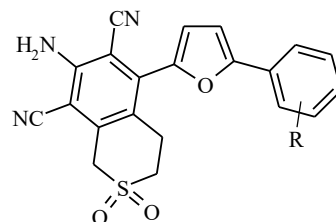
Таблиця 2.17

7-Аміно-5-(5-арил-2-фурил)-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксиди **20a–h**

№ сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>20a</b>	4-Cl	81	326–327	59.58	3.41	9.98	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	59.51	3.33	9.91
<b>20b</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	78	244–245	55.03	2.86	9.17	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S·0.5C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO:	55.11	2.94	9.23
<b>20c</b>	4-NO <sub>2</sub>	70	300–301	58.13	3.34	12.96	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.06	3.25	12.90
<b>20d</b>	2-NO <sub>2</sub>	76	246–247	58.11	3.32	12.98.	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.06	3.25	12.90
<b>20e</b>	4-Me-2-NO <sub>2</sub>	84	239–240	58.99	3.67	12.55	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.92	3.60	12.49
<b>20f</b>	4-Br	88	336–337	53.86	3.01	8.97	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	53.92	3.01	8.97
<b>20g</b>	4-COOH	84	>350	60.96	3.49	9.69	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	60.88	3.54	9.75
<b>20h</b>	4-Me	78	330–331	65.57	4.33	10.49	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	65.50	4.25	10.42

Таблиця 2.18

Характеристики спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та мас-спектрів 7-аміно-5-(5-арил-2-фурил)-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів **20a–h**



№ сполуки	R	Спектральні характеристики (хімзміщення наведено в $\delta$ , м.ч., розчинник ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>20a</b>	4-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 3.25 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.38 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4.61 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.92 (ш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.13 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.28 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.55 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.83 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ). $^{13}\text{C}$ ЯМР (125 МГц): $\delta$ 26.79, 48.31, 53.43, 96.32, 97.20, 109.06, 114.83, 115.92, 117.41, 121.57, 126.14 (2C), 128.79, 129.62 (2C), 133.35, 138.06, 140.34, 147.13, 152.40, 154.26. MS (APCI): $m/z = 424$ [ $\text{M}^+ + 1$ ].
<b>20b</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 2.74 (с, 1.5H, $\text{NCH}_3$ (DMF)), 2.89 (с, 1.5H, $\text{NCH}_3$ (DMF)), 3.25 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.37 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4.62 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.96 (ш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.18 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, фуран), 7.41 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, фуран), 7.59 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.80 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.93–7.99 (м: 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ + 0.5H, $\text{COH}$ (DMF)). MS (APCI): $m/z = 458$ [ $\text{M}^+ + 1$ ].



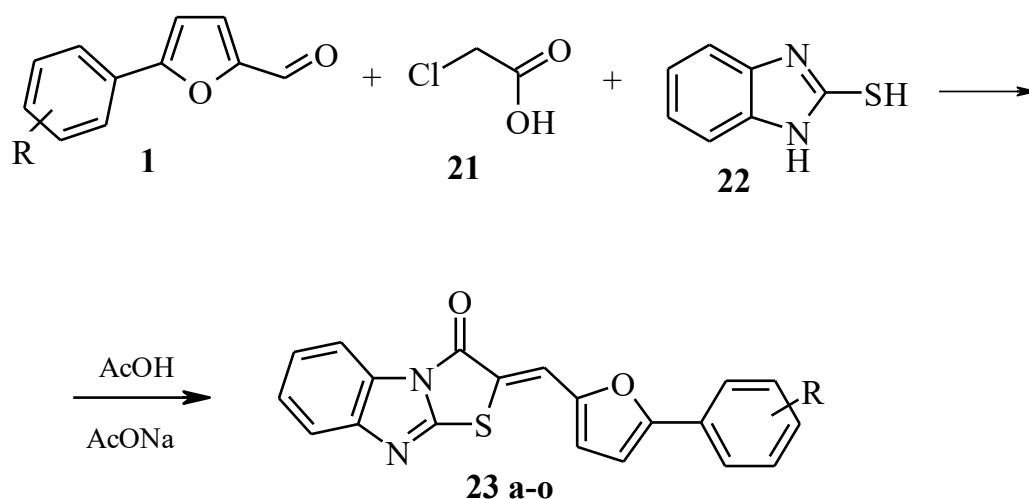
<i>Продовження таблиці 2.18</i>		
<b>20c</b>	4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 3.25 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.38 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.62 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.96 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.20 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.56 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 8.05 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.77, 48.28, 53.43, 96.54, 97.62, 112.31, 114.74, 115.77, 117.60, 121.76, 125.02 (2C), 125.11 (2C), 135.61, 137.78, 140.46, 147.03, 148.80, 152.35, 153.13. MS (APCI): $m/z = 435$ [M <sup>+</sup> +1].
<b>20d</b>	2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц) $\delta$ 3.12 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.36 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.61 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.96 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.14 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.17 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.65 (тд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.79 (тд, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.92–7.98 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.44, 48.37, 53.42, 97.01, 97.76, 112.20, 114.69, 115.58, 116.77, 121.96, 122.42, 124.55, 129.69, 130.45, 133.18, 137.74, 140.42, 147.48, 148.70, 150.26, 152.28. MS (APCI): $m/z = 435$ [M <sup>+</sup> +1].
<b>20e</b>	4-Me- 2-NO <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.12 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.35 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.94 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.10 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.12 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.60 (дд, $J = 8.0, 0.9$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.78 (с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.84 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 20.88, 26.43, 48.39, 53.42, 96.93, 97.66, 111.57, 114.71, 115.62, 116.76, 119.78, 121.91, 124.62, 129.51, 133.68, 137.77, 140.39, 141.04, 147.39, 148.35, 150.46, 152.29. MS (APCI): $m/z = 449$ [M <sup>+</sup> +1].

## Продовження таблиці 2.18

20f	4-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 3.25 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.37 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.91 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.12 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.29 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.68 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.76 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.78, 48.31, 53.43, 96.31, 97.21, 109.13, 114.82, 115.92, 117.42, 121.57, 121.95, 126.36 (2C), 129.11, 132.51 (2C), 138.04, 140.34, 147.15, 152.40, 154.30. MS (APCI): $m/z = 469$ [M <sup>+</sup> +1].
20g	4-COOH	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 3.25 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.38 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.61 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.94 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.16 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.40 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.92 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.03 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 13.03 (ш.с, 1H, COOH). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 26.77, 48.31, 53.43, 96.48, 97.38, 110.42, 114.80, 115.85, 117.42, 121.70, 124.31 (2C), 130.58 (3C), 133.55, 138.02, 140.38, 147.80, 152.38, 154.33, 167.31. MS (APCI): $m/z = 434$ [M <sup>+</sup> +1].
20h	4-Me	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.33 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.27 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.38 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.89 (ш.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.10 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.15 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). <sup>13</sup> C ЯМР (125 МГц): 21.38, 26.81, 48.33, 53.44, 96.16, 96.94, 107.62, 114.88, 116.01, 117.43, 121.46, 124.46 (2C), 127.29, 130.08, (2C), 138.20, 138.56, 140.25, 146.38, 152.44, 155.70. MS (APCI): $m/z = 404$ [M <sup>+</sup> +1].

## 2.7 Взаємодія 5-арилфурфуролів з меркаптоазолами і хлороцтовою кислотою

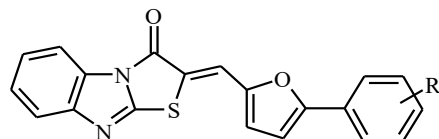
Ще один тип трикомпонентної реакції, яку вдалось реалізувати – формування тiazолідинонового циклу з наступною конденсацією Кневенагеля. Встановлено, що при кип'ятінні 5-арилфурфуролів **1** з хлороцтовою кислотою **21** і бензімідазол-2-тіоном **22** у крижаній оцтовій кислоті за наявності плавленого ацетату натрію утворюються похідні [1,3]tiazоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-ону з арилфурановими замісниками **23 a-o** (табл. 2.19) з виходами 63–81%. Хлороцтова кислота циклізується з бензімідазол-2-тіоном, формуючи тiazолідиноновий цикл, в якому активна метиленова група в тих же умовах реагує з альдегідами **1** [178]:



**23:** R = H (**a**), 4-CH<sub>3</sub> (**b**), 2-Cl (**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 4-F (**f**), 3-NO<sub>2</sub> (**g**), 4-NO<sub>2</sub> (**h**), 2-Br-4-CH<sub>3</sub> (**i**), 3-CF<sub>3</sub> (**g**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**k**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**l**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**m**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**n**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OMe (**o**).

Таблиця 2.19

Характеристики 2-(5-арил-2-фурил)метилен[1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-онів **23a–o**



№ сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>23a</b>	H	65	256–257	69.88	3.40	8.02	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.75	3.51	8.13
<b>23b</b>	4-CH <sub>3</sub>	69	265–266	70.50	3.82	7.95	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	70.37	3.94	7.82
<b>23c</b>	2-Cl	73	271–272	63.30	3.02	7.50	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	63.41	2.93	7.39
<b>23d</b>	4-Cl	70	293–294	63.55	2.85	7.28	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	63.41	2.93	7.39
<b>23e*</b>	4-Br	72	261–262	56.23	2.34	6.48	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	56.75	2.62	6.62
<b>23f**</b>	4-F	68	262–263	66.40	2.95	7.82	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	66.29	3.06	7.73
<b>23g</b>	3-NO <sub>2</sub>	77	304–305	61.80	2.74	10.95	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	61.69	2.85	10.79
<b>23h</b>	4-NO <sub>2</sub>	81	>360	61.52	2.98	10.68	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	61.69	2.85	10.79

Продовження таблиці 2.19

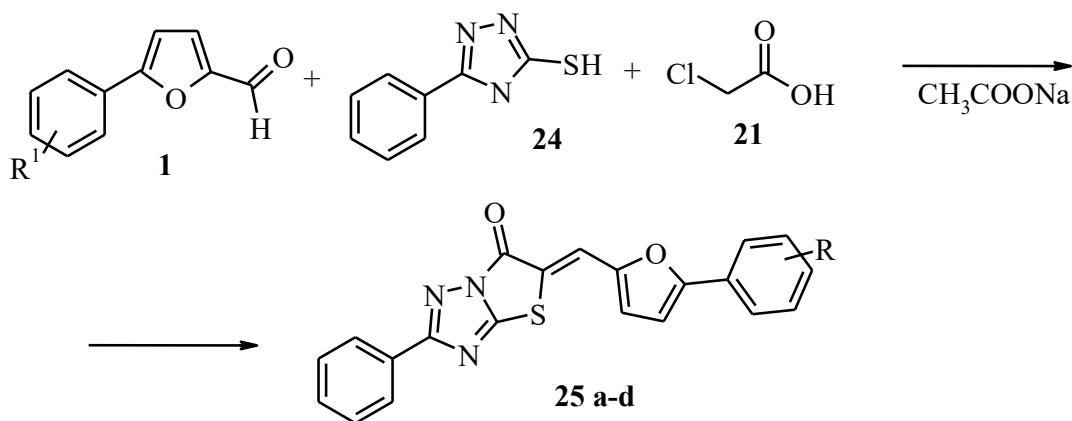
<b>23i</b>	2-Br-4-CH <sub>3</sub>	64	259–260	57.55	3.12	6.55	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	57.68	3.00	6.41
<b>23j</b>	3-CF <sub>3</sub>	72	284–285	61.05	2.75	6.80	C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	61.16	2.69	6.79
<b>23k</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	80	287–288	56.75	2.50	10.02	C <sub>20</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	56.68	2.38	9.91
<b>23l</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	79	293–294	56.38	2.35	6.15	C <sub>21</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	56.45	2.26	6.27
<b>23m</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	74	260–261	58.04	2.52	6.86	C <sub>20</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	58.12	2.44	6.78
<b>23n</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	76	273–274	58.05	2.55	6.88	C <sub>20</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	58.12	2.44	6.78
<b>23o***</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	63	246–247	60.05	3.22	9.90	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	60.14	3.12	10.02

\*<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ, м.ч.: 7.32 – 7.46 (м, 4H), 7.66 – 7.72 (м, 1H), 7.77 (д, J = 8.4 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.85 (д, J = 8.4 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.91 – 8.01 (м, 2H).

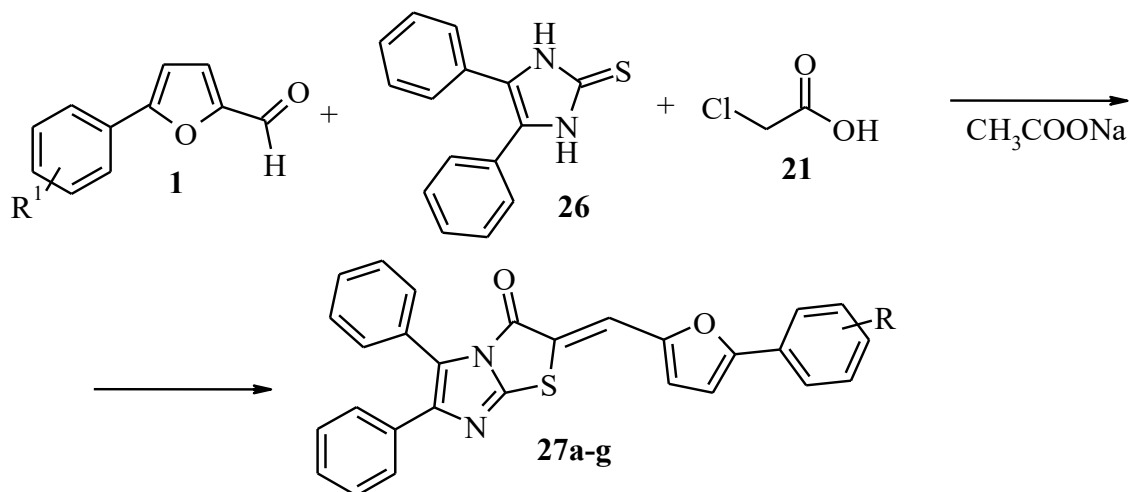
\*\*<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ, м.ч.: 7.22 – 7.50 (м, 6H), 7.62 – 7.74 (м, 1H), 7.82 – 8.06 (м, 4H).

\*\*\*<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ, м.ч.: 3.93 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.16 (д, J = 3.6 Гц, 1H, фуран), 7.34 – 7.45 (м, 5H) 7.63 – 7.69 (м, 2H), 7.89– 7.96 (м, 3H).

За аналогічною схемою відбувається також взаємодія альдегідів **1** з хлороцтовою кислотою та 5-феніл-1,2,4-триазол-3-тіоном **24** чи 4,5-дифеніл-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіоном **26**. При цьому утворюються 5-(5-арил-2-фурил)метилен-2-феніл[1,3]тіазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)-они **25a–d** (табл. 2.20) та 2-[5-арил-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо [2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они **27 a–g** (табл. 2.21) відповідно з виходами 65–75%.



**25:** R=3-NO<sub>2</sub> (**a**), 4-Cl(**b**). 2,5-Cl<sub>2</sub> (**c**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**d**).



**27:** R= 4-Cl (**a**), 2-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2-NO<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub> (**d**), 2,4-Cl<sub>2</sub>(**e**), 2-NO<sub>2</sub> (**f**), 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (**g**).

Як і у попередньому випадку, хлороцтова кислота у крижаній оцтовій кислоті циклізується з 5-феніл-1,2,4-триазол-3-тіоном або 4,5-дифеніл-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіоном, анелюючи тіазолідиноновий цикл до 1,2,4-триазольного та імідазольного. В утворених продуктах активна метиленова

група в тих же мовах реагує з альдегідами **1**, внаслідок чого одержано сполук **25** і **27**.

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **23**, **25**, **27** сигнал екзоциклічного протона ( $\text{CH}=\text{N}$ ) проявляється при  $\sim 7.9$  м.ч. Будову сполуки **27a** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.20).

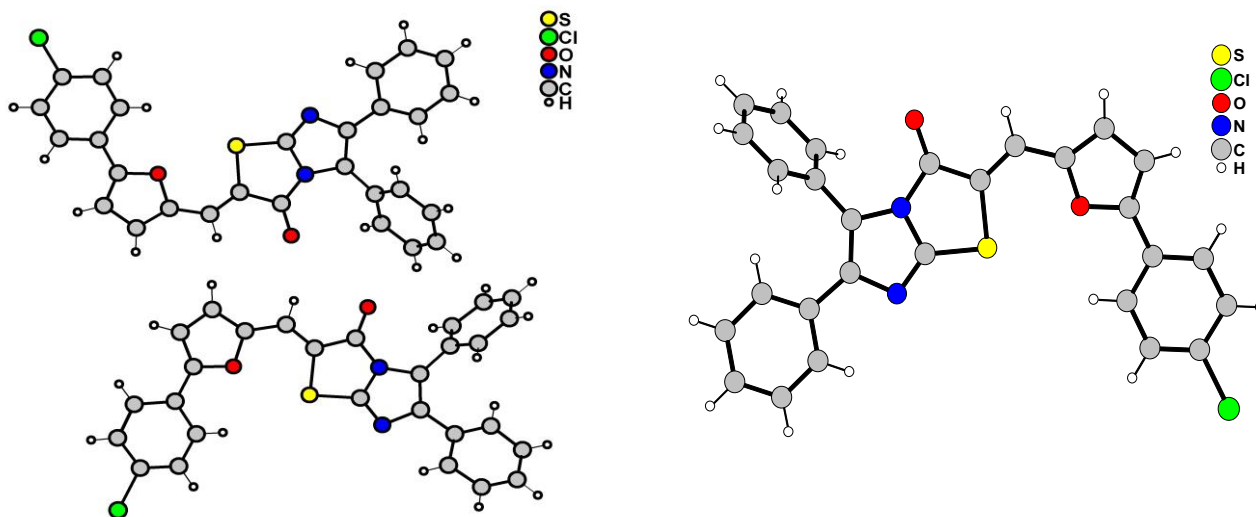
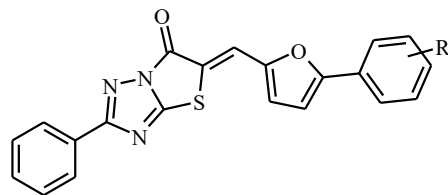


Рис. 2.20. Молекулярна структура 2-[5-(4-хлорофеніл)-2 фурил]метилден-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-ону **27a** за даними РСА

Таблиця 2.20

Характеристики 5-(5-арил-2-фурил)метилен-2-феніл[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів **25a–b**



№ сполуки	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>25a*</b>	3-NO <sub>2</sub>	68	297–298	60.45	3.02	13.36	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	60.57	2.90	13.45
<b>25b**</b>	4-Cl	73	262–263	62.02	3.10	10.22	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	62.15	2.98	10.35
<b>25c***</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	70	260–261	57.38	2.44	9.65	C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	57.29	2.52	9.54
<b>25d</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	71	230–231	55.84	2.25	9.00	C <sub>22</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	55.76	2.34	8.87

\* <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>), δ: 7.47 – 7.61 (м, 4H), 7.67 – 7.74 (м, 1H), 7.82 – 7.91 (м, 1H), 8.09 – 8.17 (м, 2H), 8.18 – 8.22 (м, 1H), 8.25 – 8.41 (м, 2H), 8.66 – 8.72 (м, 1H).

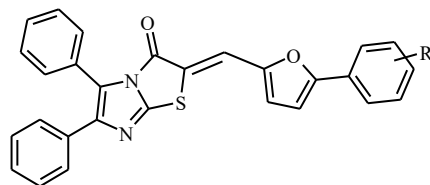
\*\* <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>), δ: 7.46 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.67 – 7.52 (м, 6H) 7.90 – 7.96 (м, 2H), 8.13 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H).

\*\*\* <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>), δ: 7.49–7.59 (м, 6H), 7.65–7.72 (м, 1H), 7.91–7.98 (м, 1H), 8.08– 8.15 (м, 2H), 8.15–8.21 (м, 1H).



Таблиця 2.21

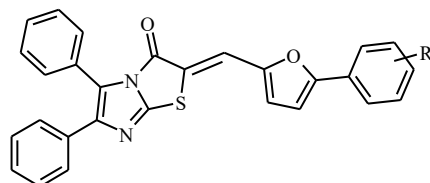
Характеристики 2-[5-арил-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **27a–g**



№ сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>27a</b>	4-Cl	72	230–231	69.70	3.34	5.51	C <sub>28</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.92	3.56	5.82
<b>27b</b>	2-Cl	70	261–262	69.73	3.38	5.62	C <sub>28</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.92	3.56	5.82
<b>27c</b>	4-Br	77	273–274	63.90	3.05	5.12	C <sub>28</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	64.01	3.26	5.33
<b>27d</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub>	73	251–252	68.77	3.52	8.09	C <sub>29</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	68.90	3.79	8.31
<b>27e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	75	246–247	65.02	2.90	5.23	C <sub>28</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	65.25	3.13	5.44
<b>27f</b>	2-NO <sub>2</sub>	68	262–263	68.08	2.13	8.31	C <sub>28</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	68.42	3.49	8.55
<b>27g</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	65	195–196	63.68	3.48	7.70	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	63.98	3.64	7.99

Таблиця 2.22

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ , 2-[5-арил-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **27a–g**



№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>27a</b>	4-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.24 – 7.32 (м, 3H, Ph), 7.39 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.41 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.44 – 7.49 (м, 5H, Ph), 7.50 – 7.54 (м, 2H, Ph), 7.65 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.87 (с, 1H, CH), 7.95 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ).
<b>27b</b>	2-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.24 – 7.32 (м, 3H, Ph), 7.42 – 7.54 (м, 10H), 7.63 – 7.69 (м, 2H, Ph), 7.91 (с, 1H, CH), 8.06 (дд, $J = 7.9, 1.6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ).
<b>27c</b>	4-Br	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.25 – 7.32 (м, 3H, Ph), 7.38 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.42 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.43 – 7.48 (м, 5H, Ph), 7.49 – 7.53 (м, 2H, Ph), 7.78 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.86 (с, 1H, CH), 7.87 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

<i>Продовження таблиці 2.22</i>		
<b>27d</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 2.47 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.22 (д, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1H, фуран), 7.24 – 7.31 (м, 3H, Ph), 7.38 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.42 – 7.47 (м, 5H, Ph), 7.48 – 7.52 (м, 2H, Ph), 7.68 (дд, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.83 (с, 1H, CH), 7.88 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.90 (д, <i>J</i> = 0.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
<b>27e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.24 – 7.32 (м, 3H, Ph), 7.41 – 7.49 (м, 6H, Ph + фуран), 7.49 – 7.54 (м, 3H, Ph + фуран), 7.75 (дд, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.85 (д, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.91 (с, 1H, CH), 8.05 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
<b>27f</b>	2-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.23 – 7.31 (м, 4H, Ph + фуран), 7.41 (д, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1H, фуран), 7.42 – 7.48 (м, 5H, Ph), 7.48 – 7.53 (м, 2H, Ph), 7.73 (т, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.84 – 7.90 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + CH), 8.00 (д, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.06 (д, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
<b>27g</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.23 – 7.31 (м, 3H, Ph), 7.39 (д, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H, фуран), 7.42 – 7.48 (м, 5H, Ph), 7.49 – 7.52 (м, 2H, Ph), 7.53 (д, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1H, фуран), 7.87 (с, 1H, CH), 8.07 (д, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.11 (д, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).

## 2.8 Застосування 5-арилфурфуролів у реакції Грьобке

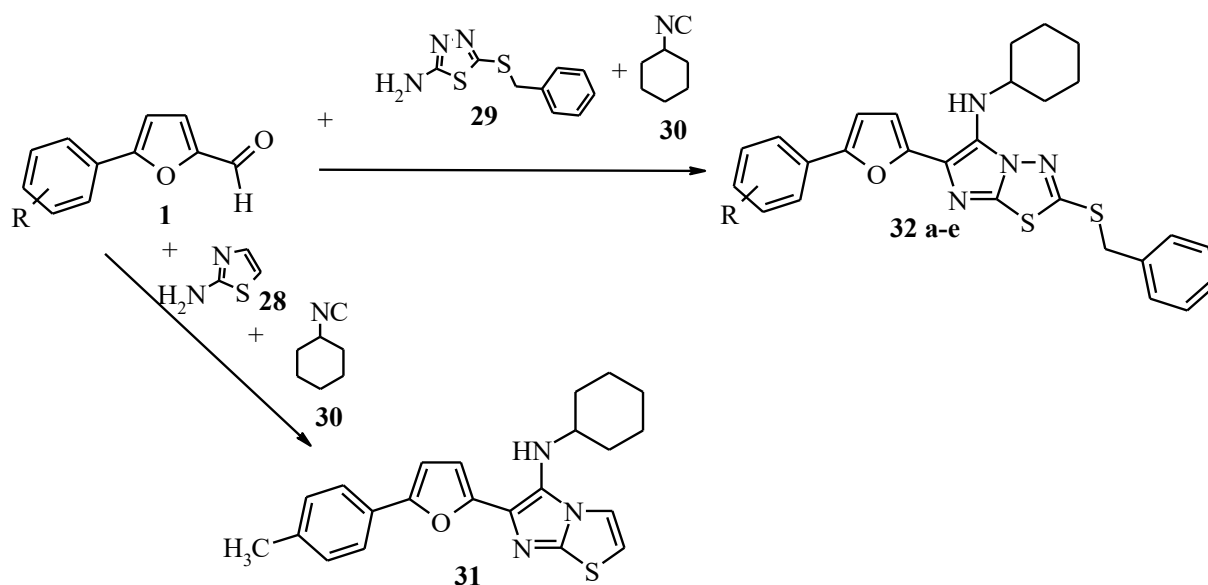
Сполуки, що містять імідазольне ядро, володіють широким спектром біологічної активності. Імідазольні фрагменти містяться в молекулах алкалоїдів (кофеїн, пілокарпін), коферментів (флавінаденіннуклеотид), незамінних амінокислот (гістидин), транквілізаторів (мебікар), аналогів гормонів (мерказоліл), антиметаболітів (6-меркаптопурин). Серед ліків також є багато похідних імідазолу, зокрема нафтизин, галазолін, оксфендазол, мікозолон, етимізол, клофелін та інші. [179].

З іншого боку, як вже відзначалось, останнім часом хіміки інтенсивно працюють над одержанням лікарських препаратів, що містять у своїй структурі арилфурановий фрагмент. Їх використовують у терапевтичній практиці, зокрема у лікуванні генетичних захворювань [180], створенні лікарських засобів для лікування тютюнової залежності з метою зменшення потреби в нікотині та усунення симптомів абстиненції у курців, які вирішили кинути палити [181,182].

У цій частині роботи ми поєднали арилфурановий та імідазольний фрагменти, конструюючи останній у ході МКР. Використовували трикомпонентну реакцію Грьобке (Groebke): взаємодія альдегіду з ізонітрилом і аміноазолом чи амідиним фрагментом. У ній утворюються функціонально заміщені анельовані імідазоли, які внаслідок широкої варіативності подальших трансформацій знаходять застосування у комбінаторній та медичній хімії. Слід відзначити, що ізонітрили є одними з реагентів низки МКР, які все більше використовують в органічному синтезі, і ці реакції вирізняються високою реакційною здатністю та великим різноманіттям хімічних перетворень [183–187, 188].

Ми дослідили можливість використання альдегідів **1** у цій реакції на прикладі їхньої взаємодії з циклогексилізоціанідом **30** та 2-амінотіазолом **28** чи 5-бензилсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-аміном **29**. Циклогексилізонітрил для експериментів вибрали з тих міркувань, що він є доступним і зручним у роботі.

Встановлено, що реакція відбувається при нетривалому кип'ятінні реагентів в етанолі, причому без каталізатора. На першій стадії утворюються основи Шиффа з альдегідів **1** та сполук **28**, **29**, які внаслідок [4+1]-циклоприєднання з циклогексилізоціанідом формують заміщені *N*-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміни **32a-e** та *N*-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-амін **31** (табл. 2.23) з арилфурановими замісниками. Можливі для цієї реакції регіоізмери не утворюються.



Будову сполук **31** і **32** підтверджують дані ЯМР спектроскопії (табл. 2.24) і рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.21).

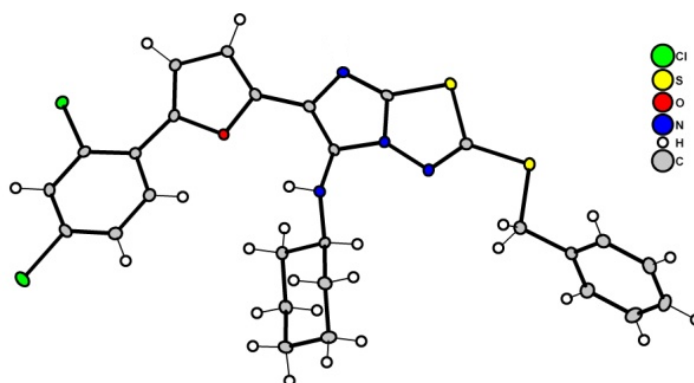


Рис. 2.21. Молекулярна структура 2-бензилсульфаніл-*N*-циклогексил-6-[5-(2,4-дихлорфеніл-2-фурил) імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміну **32b** за даними РСА.

Таблиця 2.23

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу сполук **31**, **32**

№ сполуки	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
<b>32a</b>	4-Cl	74	168–169	61.95	4.52	10.46	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	62.23	4.84	10.75
<b>32b</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	80	165–166	58.11	4.03	9.85	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	58.37	4.35	10.09
<b>32c</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	78	182–183	58.15	4.05	9.80	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	58.37	4.35	10.09
<b>32d</b>	4-Br	74	168–169	57.09	4.20	9.71	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	57.34	4.46	9.91
<b>32e</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	70	166–167	56.90	4.02	9.37	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	57.09	4.11	9.51
<b>31</b>	4-CH <sub>3</sub>	83	244–245	69.83	5.98	11.02	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS	70.00	6.14	11.13

Таблиця 2.24

Дані спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **31**, **32**

№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $\text{D}_6$ )
<b>32a</b>	4-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.75 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.46 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.37 – 7.27 (м, 3H), 7.09 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 4.84 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 4.56 (с, 2H), 1.84 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.70 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 1.53 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.35 – 1.13 (м, 6H).
<b>32b</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.91 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.53 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.46 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.36 – 7.28 (м, 3H), 7.26 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 6.76 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 4.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.55 (с, 2H), 1.84 (д, $J = 11.4$ Гц, 2H), 1.68 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.53 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 1.31 – 1.09 (м, 6H).
<b>32c</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц): 7.97 (д, $J = 0.8$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.38 – 7.32 (м, 4H), 7.30 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.76 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 4.99 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.57 (с, 2H), 1.88 (д, $J = 11.0$ Гц, 2H), 1.71 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 1.55 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 1.35 – 1.15 (м, 6H).

<i>Продовження таблиці 2.24</i>		
<b>32d</b>	4-Br	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 7.68 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.46 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.37 – 7.28 (м, 3H), 7.10 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 4.84 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.56 (с, 2H), 1.84 (д, $J = 12.6$ Гц, 2H), 1.69 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.53 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 1.32 – 1.13 (м, 6H).
<b>32e</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц): 8.24 (с, 1H), 7.80 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.43 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 7.36 – 7.28 (м, 3H), 6.78 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 5.02 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.56 (с, 2H), 1.89 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.69 (д, $J = 13.7$ Гц, 2H), 1.55 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H), 1.32 – 1.08 (м, 6H).
<b>31</b>	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 8.15 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.08 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 3.06 – 3.10 (м, 1H), 2.33 (с, 3H), 1.89 (д, $J = 10.2$ Гц, 2H), 1.69 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 1.54 (с, 1H), 1.37 – 1.04 (м, 6H).



## 2.9 3-(5-R-2-Фурил)пропеналі у мультикомпонентних реакціях.

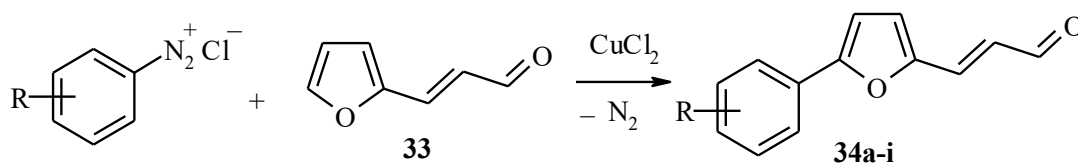
### Тандемна циклізація Угі–Дільса-Альдера

Як зазначалось у підрозділі 1.3.4, останнім часом науковці активно досліджують лігнани – групу природних сполук. Багато з цих сполук виявили різноманітну біологічну активність [102, 189, 190]. Відзначимо протиракові препарати цього ряду – як етопозид та теніпозид. Зараз все більше увагу дослідників привертають гетеролігнани, найвідоміший з яких – азатоксин має антинеопластичну активність. Інші сполуки цього ряду найчастіше виявляють протиракову, антиревматичну та антиастматичну активність. Логіка, якою керуються дослідники у розробках методів синтезу гетеролігнанів, має два важливі аспекти. По-перше, як свідчать дослідження біологічної активності, заміна атомів вуглецю на гетероатоми в циклі, або бензенових фрагментів на гетероцикли, мало впливає на біологічну активність. По-друге, формування зв'язків С–гетероатом відбувається легше ніж С–С зв'язків і, крім того, структурна варіабельність і синтетична доступність гетероциклів є значно вищою ніж бензенових фрагментів. Враховуючи наведене, синтез аналогів лігнанів або їх синтетичних попередників з арилфурановими фрагментами є актуальною задачею.

Для цього ми розробили синтетичну схему одержання фууроізоіндолів тандемними циклізаціями продуктів мультикомпонентної реакції. Конструювання остову фууроізоіндолів планували здійснити інтрамолекулярною реакцією Дільса-Альдера (IMDA) у продукті реакції Угі. Чотирикомпонентна реакція Угі, яка полягає у взаємодії ізонітрилу з кислотою, аміном та карбонільною сполукою, завдяки варіативності компонентів має широку сферу застосування, зокрема, для конструювання молекул з кількома пептидними фрагментами [191, 192–196]. У цій реакції ми випробували 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни **34a–i**, маючи на меті здійснити внутрішньомолекулярне [4+2]-циклоприєднання, одержавши продукт реакції Угі.

Альдегіди **34** отримували взаємодією 3-(2-фурил)пропеналу **33** з солями арендіазонію в умовах реакції Меєрвейна [197, 198]. Арилювання проводили у

водно-ацетоновому середовищі до повного виділення азоту. Таким чином одержали 5-арил-2-фурилакroleїни **19** з виходами до 40%:



**34**: R = 4-CH<sub>3</sub> (**a**), 2-Cl(**b**), 2-F (**c**), 3-NO<sub>2</sub> (**d**), 4-NO<sub>2</sub> (**e**), 2-CF<sub>3</sub> (**f**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**g**), 2-NO<sub>2</sub>-4-Cl (**h**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**i**).

Таблиця 2.25

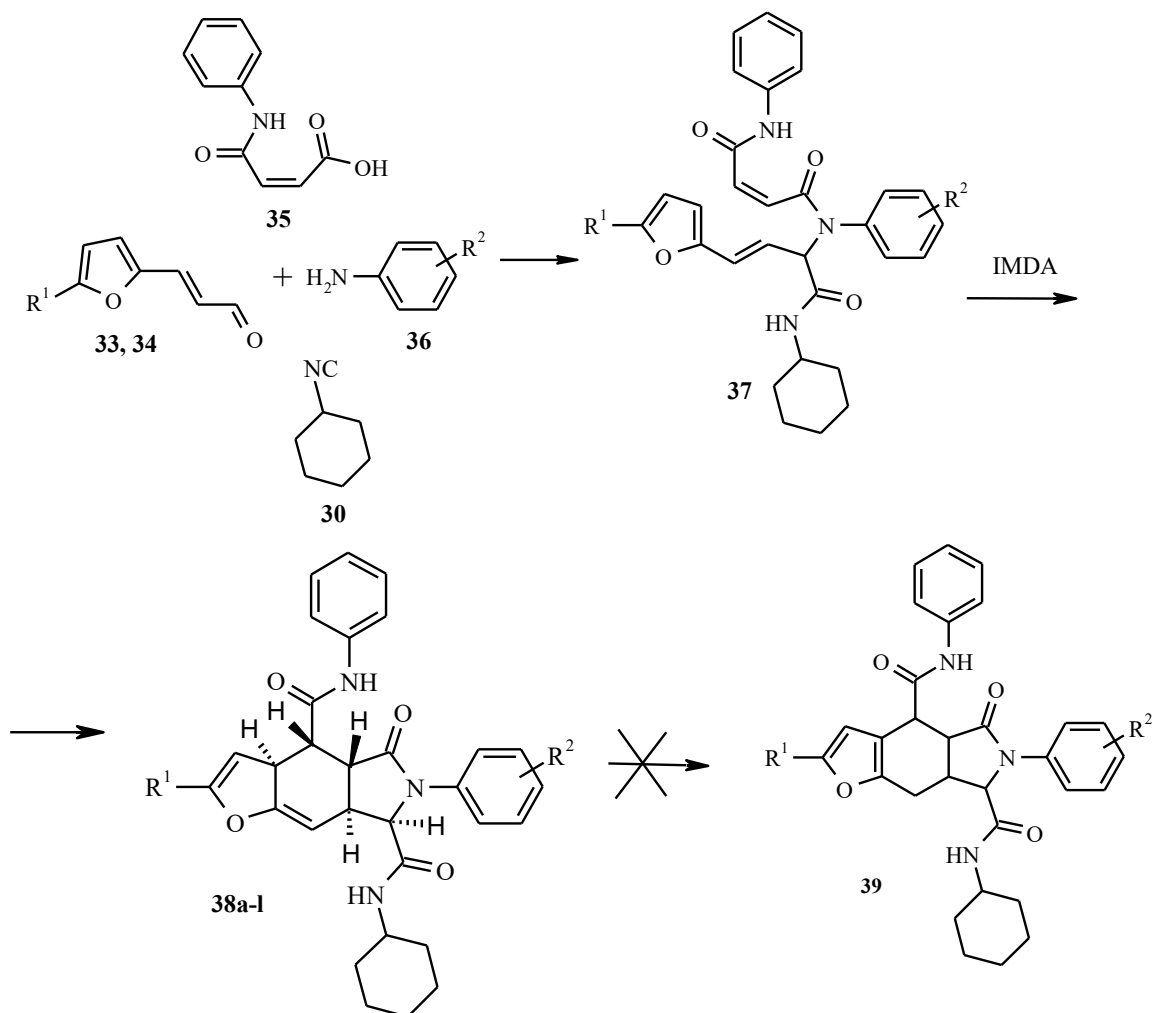
Характеристики 3-(5-арил-2-фурил)пропеналів **34a-i**

№ сполуки	R	Вихід, %	Т.кип., °C/2 мм рт.ст.	Т.пл, °C
<b>34a</b>	4-CH <sub>3</sub>	20	176–180	–
<b>34b</b>	2-Cl	39	175–177	–
<b>34c</b>	2-F	40	167–170	–
<b>34d</b>	3-NO <sub>2</sub>	33	–	154–155
<b>34e</b>	4-NO <sub>2</sub>	38	–	172–173
<b>34f</b>	2-CF <sub>3</sub>	37	160–163	–
<b>34g</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	37	–	150–151
<b>34h</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-Cl	30	–	134–135
<b>34i</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	35	–	161–162

Будову сполук **34** підтверджували даними ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C спектроскопії (табл. 2.26).

З'ясувалося, що альдегіди **33** і **34** взаємодіють з циклогексилізонітрилом **30**, моноанлідом малеїнової кислоти **35** та ароматичними амінами **36** за схемою реакції Угі. Мотиви вибору циклогексилізонітрилу як модельного реагента ті ж, що і для реакції Грьобке (підрозділ 2.8). Крім того цей ізоціанід не має активної метиленової групи, яка б могла вступати у побічні реакції з альдегідами. У результаті взаємодії названих чотирьох реагентів утворюються продукти **37**, але вони виявились лише інтермедіатами. Сполуки **37** містять і дієновий, і дієнофільний фрагменти для інтрамолекулярної реакції Дільса-Альдера і в тих

самих умовах, що й реакція Уті, відбувається також [4+2]-циклопрієднання з утворенням фуроізоіндолів **38a-l** (табл. 2.27). При цьому у внутрішньомолекулярну циклізацію вступає подвійний зв'язок фурану та екзоциклічний подвійний зв'язок, а у ролі дієнофіла виступає залишок, утворений моноанлідом малеїнової кислоти:

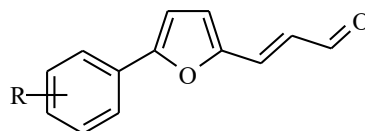


**38:**  $R^1 = \text{H}, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ;

$R^2 = 4\text{-Me}, 4\text{-C(O)Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-COOEt}, 4\text{-Cl}$ .

Реакція проходить у доволі м'яких умовах при нетривалому нагріванні в етиловому спирті [198]:

Таблиця 2.26

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  3-(5-арил-2-фурил)пропеналів **34b,d,e-i**

сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. ( $\text{CDCl}_3$ )
<b>34b</b>	2-Cl	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 6.69 (1H, д,д, $J = 15.7$ і $7.8$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$ ), 6.89 (1H, д, $J = 3.9$ Гц, фуран), 7.22–7.29 (3H, м), 7.36 (1H, т, $J = 7.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.46 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.91 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.65 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{CHO}$ ).
<b>34d</b>	3- $\text{NO}_2$	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 6.71 (1H, д,д, $J = 15.7$ і $7.8$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$ ), 6.90 (1H, д, $J = 3.5$ Гц, фуран), 6.95 (1H, д, $J = 3.9$ Гц, фуран), 7.25 (1H, д, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$ ), 7.61 (1H, т, $J = 7.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.03 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.16 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.67 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{CHO}$ ). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц): 110.2, 118.7, 119.1, 123.0, 126.5, 129.7, 130.0, 131.0, 136.7, 148.7, 151.0, 154.3, 192.5.
<b>34e</b>	4- $\text{NO}_2$	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 6.73 (1H, д,д, $J = 15.7$ і $7.8$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$ ), 6.92 (1H, д, $J = 3.5$ Гц, фуран), 7.01 (1H, д, $J = 3.5$ Гц, фуран), 7.27 (1H, д, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$ ), 7.87 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.29 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.69 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, $\text{CHO}$ ). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц): 111.6, 116.8, 124.4 (2C), 124.8 (2C), 126.9, 135.0, 136.6, 147.2, 151.7, 154.3, 192.5.

Продовження таблиці 2.26

<b>34f</b>	2-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 6.67 (1H, д,д, J = 15.7 і 7.8 Гц, CH=CH-COH), 6.83 (1H, д, J = 3.9 Гц, фуран), 6.86 (1H, д, J = 3.9 Гц, фуран), 7.24 (1H, д, J = 15.7 Гц, CH=CH-COH), 7.50 (1H, д, J = 7.8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.62 (1H, т, J = 7.8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.76–7.80 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9.43 (1H, д, J = 7.8 Гц, CHO). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц): 112.9, 118.5, 126.2, 127.0, 126.9 (m), 128.2, 128.8, 130.0 (2C), 131.9, 137.3, 150.8, 153.8, 192.9.
<b>34g</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 6.67 (1H, д,д, J = 15.7 і 7.4 Гц, CH=CH-COH), 6.87 (1H, д, J = 3.9 Гц, фуран), 7.19–7.28 (2H, м, CH=CH-COH + фуран), 7.32 (1H, д, J = 8.2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.46 (1H, с, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.83 (1H, д, J = 8.2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.65 (1H, д, J = 7.4 Гц, CHO). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц): 114.0, 118.7, 126.3, 126.5, 127.5, 128.9, 130.6, 131.3, 134.5, 136.8, 149.9, 152.3, 192.5.
<b>34h</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-Cl	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 6.60 (1H, д,д, J = 15.7 і 7.4 Гц, CH=CH-COH), 6.79 (1H, д, J = 3.1 Гц, фуран), 6.85 (1H, д, J = 3.1 Гц, фуран), 7.21 (1H, д, J = 15.7 Гц, CH=CH-COH), 7.60 (1H, д, J = 8.2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.71–7.75 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.64 (1H, д, J = 7.8 Гц, CHO). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц): 112.9, 118.2, 121.3, 124.3, 126.9, 129.9, 132.2, 135.1, 136.4, 147.6, 150.1, 151.5, 192.5.
<b>34i</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 6.75 (1H, д,д, J = 15.7 і 7.8 Гц, CH=CH-COH), 6.96 (1H, д, J = 3.5 Гц, фуран), 7.29 (1H, д, J = 15.7 Гц, CH=CH-COH), 7.52 (1H, д, J = 3.5 Гц, фуран), 8.11 (1H, д, J = 8.6 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.20 (1H, д, J = 8.6 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.35 (1H, с, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.70 (1H, д, J = 7.8 Гц, CHO). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц): 116.8, 118.5, 122.1, 126.3, 127.5, 128.3, 130.9, 133.3, 136.3, 146.7, 150.9, 151.3, 192.4.

Відзначимо, що первинний, кінетичний продукт реакції циклоприєднання **38** не трансформується у термодинамічний (**39**), тобто ароматизації з формуванням фуранового кільця, як це трапляється у подібних реакціях, не відбувається.

Отже, ми показали можливість застосування альдегідів **33, 34** у чотирикомпонентній реакції Угі з перспективою подальшого внутрішньомолекулярного [4+2] циклоприєднання продукту реакції Угі. Нам вдалось здійснити ці два перетворення в одному реакторі, в однакових умовах (one pot synthesis) і, таким чином, запропоновано новий варіант тандемної реакції Угі–Дільса-Альдера. Дотепер описано лише кілька прикладів подібної тандемної реакції [199–201].

Будову сполук **38** підтверджено даними ЯМР спектроскопії (табл. 2.28). Аналіз спектральних даних показує, що ці сполуки утворюються у вигляді двох енантіомерів. Такий результат вказує на те, що реакції Угі та Дільса-Альдера відбуваються узгоджено і тандемний процес є стереоселективним. У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнали протонів добре розділені, що дозволяє зробити їхнє віднесення (рис. 2.22).

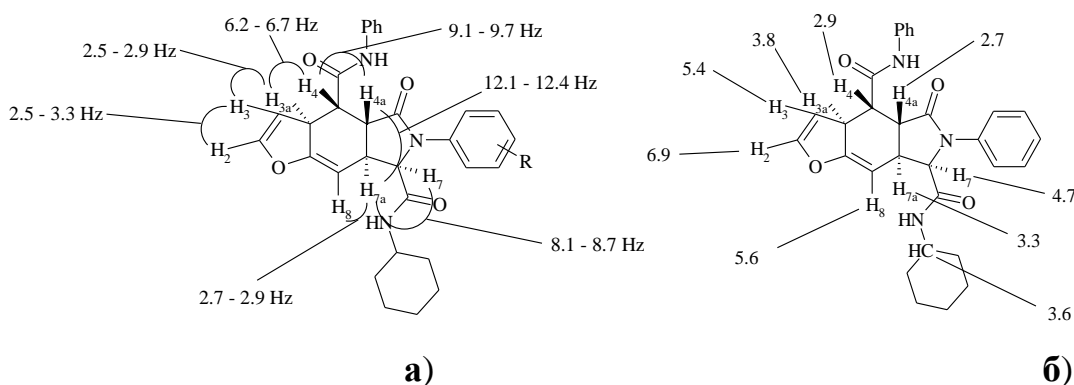
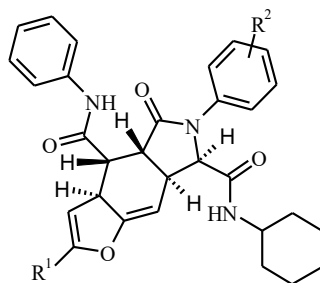


Рис. 2.22 Віцинальні спінові взаємодії між протонами фууроізоіндольного фрагменту (а), середні значення хімічних зсувів (значення наведені у м.ч.) (б).

Таблиця 2.27

Виходи, температури плавлення і дана елементного аналізу 2,6-диарил- $N^4$ -циклогексил-5-оксо- $N^7$ -феніл-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4H-фуоро[2,3-f]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів **38a–f**

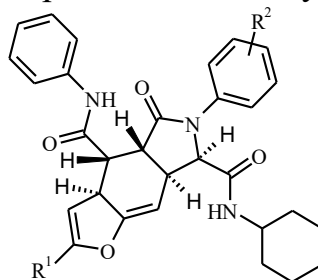


№ сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
					С	Н	Н		С	Н	Н
<b>38a</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Me	74	>360	67.80	5.45	6.28	C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	67.68	5.37	6.40
<b>38b</b>	H	4-Me	85	301	72.90	6.62	8.14	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	72.78	6.50	8.21
<b>38c</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me	61	243–245	70.10	5.88	9.00	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	70.24	5.74	8.85
<b>38d</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me	63	>360	71.30	5.98	6.90	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	71.43	5.83	6.75
<b>38e</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me	58	>360	73.22	6.10	7.05	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	73.37	5.99	6.94
<b>38f</b>	H	4-C(O)Me	68	288–289	71.12	6.24	7.92	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	71.23	6.16	7.79

<i>Продовження таблиці 2.27</i>											
<b>38g</b>	H	4-COOEt	76	>360	69.70	6.05	7.50	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	69.58	6.19	7.38
<b>38h</b>	H	4-OMe	81	215	70.65	6.18	8.08	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	70.57	6.30	7.96
<b>38i</b>	H	4-OEt	83	>360	71.04	6.45	7.88	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	70.96	6.51	7.76
<b>38j</b>	H	4-Cl	79	325–326	67.80	5.55	8.02	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	67.73	5.68	7.90
<b>38k</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Me	71	248–250	66.50	5.40	8.28	C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	66.61	5.29	8.40
<b>38l</b>	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me	55	342–343	69.52	5.45	6.50	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	69.61	5.53	6.41



Таблиця 2.28

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **38**

№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $D_6$ )
<b>38a</b>	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 1.12 – 1.36 (м, 5H), 1.53 – 1.84 (м, 5H), 2.25 (с, 3H), 2.78 – 2.88 (м, 1H), 3.05 – 3.13 (м, 1H), 3.28 – 3.33 (м, 1H), 3.53 – 3.61 (м, 1H), 4.12 – 4.16 (м, 1H), 4.79 – 4.83 (м, 1H), 5.49 (ш.с, 1H), 6.35 (ш.с, 1H), 7.03 – 7.17 (м, 3H), 7.27 – 7.42 (м, 4H), 7.51 – 7.57 (м, 1H), 7.60 – 7.68 (м, 2H), 7.72 – 7.81 (м, 2H), 8.54 (ш.с, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ ), 10.36 (с, 1H, $\text{NHPh}$ ).
<b>38b</b>	H	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): 1.09 – 1.38 (м, 5H, $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 1.50 – 1.85 (м, 5H, $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 2.24 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.74 (дд, $J = 12.3, 9.3$ Гц, 1H, H-4a), 2.92 (дд, $J = 9.3, 6.4$ Гц, 1H, H-4), 3.28 (ддд, $J = 12.1, 8.3, 3.0$ Гц, 1H, H-7a), 3.55 – 3.64 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 3.83 (тдд, $J = 6.4, 2.9, 2.2$ Гц, 1H, H-3a), 4.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-7), 5.39 (т, $J = 3.1$ Гц, 1H, H-3), 5.58 (т, $J = 3.0$ Гц, 1H, H-8), 6.89 (т, $J = 2.5$ Гц, 1H, H-2), 7.06 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.13 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.31 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph), 7.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph), 8.50 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ ), 10.30 (с, 1H, $\text{NHPh}$ ).

<i>Продовження таблиці 2.28</i>		
<b>38c</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): δ 1.14 – 1.36 (м, 5H), 1.53 – 1.91 (м, 5H), 2.25 (с, 3H), 2.86 – 2.88 (м, 1H), 3.03 – 3.13 (м, 1H), 3.34 – 3.39 (м, 1H), 4.11 – 4.18 (м, 1H), 4.81 (д, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H, H-7), 5.54 (ш.с, 1H), 6.53 (ш.с, 1H), 7.05–7.11 (м, 1H), 7.15 (д, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.34 – 7.41 (м, 4H), 7.66 (д, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.95 (д, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ), 8.28 (д, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ), 8.56 (ш.с, 1H, <u>NHC</u> <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 10.39 (с, 1H, <u>NHPh</u> ).
<b>38d</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 1.15 – 1.38 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 1.51 – 1.91 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 2.25 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.84 (дд, <i>J</i> = 12.3, 9.2 Гц, 1H, H-4a), 3.09 (дд, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Гц, 1H, H-4), 3.33 – 3.37 (м, 1H, H-7a), 3.57 – 3.62 (м, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 4.14 (дд, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Гц, 1H, H-3a), 4.81 (д, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H, H-7), 5.50 (т, <i>J</i> = 3.3 Гц, 1H, H-8), 6.31 (д, <i>J</i> = 2.7 Гц, 1H, H-3), 7.07 (т, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H, Ph), 7.14 (д, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H, p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.32 (т, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.38 (д, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H, p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.41 – 7.47 (м, 2H, o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.56 – 7.60 (м, 1H, o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.65 (д, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.71 – 7.78 (м, 1H, o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.54 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, <u>NHC</u> <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 10.36 (с, 1H, <u>NHPh</u> ).
<b>38g</b>	H	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 1.11 – 1.37 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> + OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.51 – 1.91 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 2.79 (дд, <i>J</i> = 12.2, 9.5 Гц, 1H, H-4a), 2.97 (дд, <i>J</i> = 9.3, 6.7 Гц, 1H, H-4), 3.26 – 3.32 (м, 1H, H-7a), 3.57 – 3.63 (м, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 3.83 (тдд, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 2.5 Гц, 1H, H-3a), 4.28 (кв, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.94 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H, H-7), 5.42 (т, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H, H-3), 5.60 (т, <i>J</i> = 2.8 Гц, 1H, H-8), 6.90 (т, <i>J</i> = 3.1 Гц, 1H, H-2), 7.07 (т, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H, Ph), 7.32 (т, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H, Ph), 7.64 (д, <i>J</i> = 8.3 Гц, 2H, Ph), 7.67 (д, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.94 (д, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.65 (д, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H, <u>NHC</u> <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 10.35 (с, 1H, <u>NHPh</u> ).

<i>Продовження таблиці 2.28</i>		
<b>38h</b>	H	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 1.12 – 1.35 (м, 5H), 1.49 – 1.83 (м, 5H), 2.71 (дд, $J = 12.4, 9.2$ Гц, 1H, H-4a), 2.91 (дд, $J = 9.2, 6.8$ Гц, 1H, H-4), 3.28 (ддд, $J = 12.1, 8.6, 2.8$ Гц, 1H, H-7a), 3.53 – 3.60 (м, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 3.70 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.81 (тдд, $J = 6.4, 2.7, 2.5$ Гц, 1H, H-3a), 4.70 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-7), 5.37 (тд, $J = 3.1, 0.9$ Гц, 1H, H-3), 5.57 (тд, $J = 2.7, 1.2$ Гц, 1H, H-8), 6.87 (т, $J = 3.1$ Гц, 1H, H-2), 6.89 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.06 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.27 – 7.35 (м, 4H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.60 (дд, $J = 8.6, 1.0$ Гц, 2H, Ph), 8.46 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, <u>NHC</u> <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 10.29 (с, 1H, <u>NH</u> Ph).
<b>38i</b>	H	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 1.11 – 1.33 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> + OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.49 – 1.83 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 2.69 (дд, $J = 12.3, 9.3$ Гц, 1H, H-4a), 2.90 (дд, $J = 9.2, 6.8$ Гц, 1H, H-4), 3.28 (ддд, $J = 12.1, 8.6, 2.9$ Гц, 1H, H-7a), 3.53 – 3.60 (м, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 3.80 (тдд, $J = 6.4, 2.8, 2.6$ Гц, 1H, H-3a), 3.96 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.69 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-7), 5.36 (т, $J = 3.2$ Гц, 1H, H-3), 5.56 (тд, $J = 2.8, 1.1$ Гц, 1H, H-8), 6.84 – 6.89 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> + H-2), 7.05 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.27 – 7.33 (м, 4H, Ph + C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.59 (дд, $J = 8.5, 1.0$ Гц, 2H, Ph), 8.46 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, <u>NHC</u> <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ), 10.27 (с, 1H, <u>NH</u> Ph).
<b>38j</b>	H	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): 1.12–1.35 (м, 5H), 1.56 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 1.64–1.85 (м, 5H), 2.70–2.78 (м, 1H), 2.94 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.53–3.62 (м, 1H), 3.83 (с, 1H), 4.83 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.40 (с, 1H), 5.59 (с, 1H), 6.89 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.06 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.38–7.44 (м, 2H), 7.51 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 8.56 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 10.32 (с, 1H).

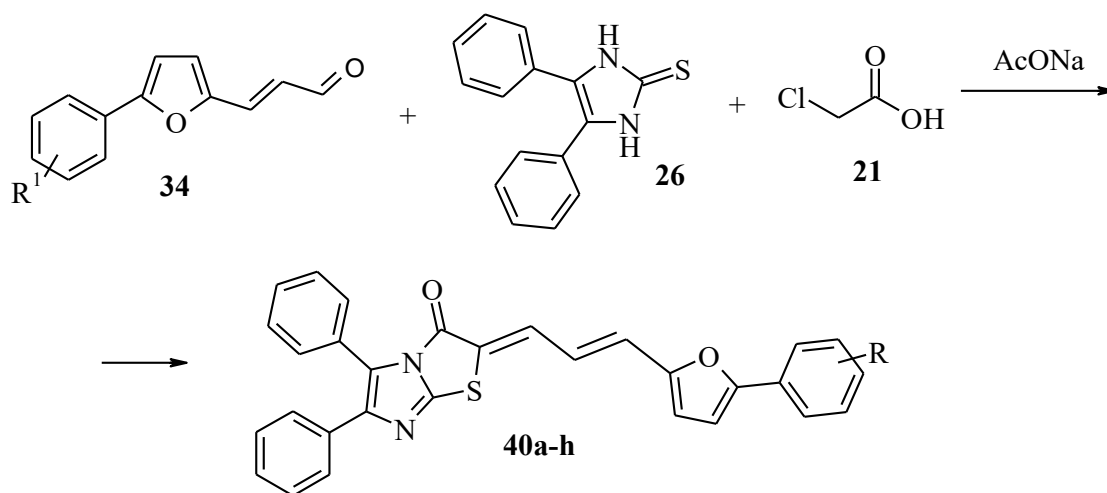
На рисунку 2.22 візуалізовані спінові взаємодії протонів фууроїзондольного скелету (а) та середні значення хімічних зсувів для них (б). Аналіз спектрів зручно починати з найбільш слабопольного дублету аліфатичних протонів при 4.7 м.ч., який належить атому 7-Н. Таке віднесення є очевидним, оскільки він оточений акцепторами: атомом азоту піролідонного циклу та карбоксамідною групою. Значення КССВ для цього дублету знаходиться у межах 8.1–8.7 Гц, що вказує на *цис*-розміщення протонів 7-Н та 7а-Н. У свою чергу протон 7а-Н резонує при  $\approx 3.3$  м.ч. і зазвичай є дублетом дублетів з трьома КССВ в межах 12.1–12.4, 8.1–8.7 і 2.7–2.9 Гц, або мультиплетом (якщо немає тонкої структури спектру). Судячи з величин КССВ, протон 7а-Н взаємодіє не тільки з 7-Н, а й з протоном розміщеним у *транс*-положенні - 4а-Н, та протоном - 8-Н, двогранний кут між площинами С–С–Н зв'язків якого є близьким до  $90^\circ$ , у результаті чого КССВ є малою. Сигнали протонів 8-Н та 4а-Н знаходяться при  $\approx 5.6$  та 2.7 м.ч. відповідно, що загалом характерно для вініліденового та аліфатичного протонів з таким оточенням. У свою чергу, протон 4а-Н взаємодіє з протоном 4-Н, розміщеним в *цис*-положенні, з КССВ 9.1–9.7 Гц. В той же час, константи спін-спінової взаємодії протонів 4-Н та 3а-Н, незважаючи на *транс*-розташування, знаходяться у межах 6.2–6.7 Гц. З першого погляду такий результат виглядає не очевидним, проте може бути зрозумілим, якщо побудувати просторову модель таких сполук і виміряти двогранні кути між відповідними площинами С–С–Н зв'язків. Для цього ми оптимізували структуру сполуки **38b** на DFT рівні з V3LYP/6.31G\* базовим набором у вакуумі. Як з'ясувалося, двогранний кут для пари 4-Н–4а-Н становить  $43^\circ$ , а для пари 4-Н–3а-Н -  $130^\circ$ . З іншого боку, користуючись рівнянням Карплуса можна приблизно оцінити значення КССВ:

$${}^3J_{\text{H-H}} = A + B\cos\varphi + C\cos 2\varphi$$

Для вуглеводнів емпіричні параметри:  $A = 7$  Гц,  $B = 1$  Гц,  $C = 5$  Гц. Слід зауважити, що значення параметрів значною мірою залежить від наявності електроноакцепторних замісників, що призводить у кінцевому результаті до збільшення КССВ [202]. Підставляючи отримані значення кутів для пари 4-Н–

4а-Н у рівняння Карплуса, отримуємо розраховане значення КССВ – 8.1 Гц (експериментально знайдена КССВ – 9.3 Гц), а для пари 4-Н–3а-Н – 5.5 Гц (експериментально знайдена КССВ – 6.3 Гц). З цих емпіричних розрахунків стає зрозуміло чому КССВ для формально *транс*-розміщених протонів Н<sub>4</sub> та Н<sub>3а</sub> є меншою ніж для *цис*-розташованих протонів 4-Н та 4а-Н. Продовжуючи аналіз спінових взаємодій, бачимо, що протони 3а-Н, 3-Н та 2-Н взаємодіють між собою з доволі малими значеннями КССВ (2.5–3.3 Гц), що загалом є характерним для 2,3-дигідрофуранових систем. Окремо слід зауважити, що в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н синтезованих сполук інколи спостерігаємо далекі спін-спінові взаємодії (табл. 2.28), що, ймовірно, обумовлено жорсткістю фуроіндольного скелету.

Ми з'ясували також, що альдегіди **34** реагують з хлороцтовою кислотою **21** і бензімідазол-2-тіоном **26** за описаною вище схемою (одержання сполук **27**) з утворенням 5,6-дифеніл-2-[3-(5-арил-2-фурил)аліліден]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **40** (табл. 2.29, 2.30):

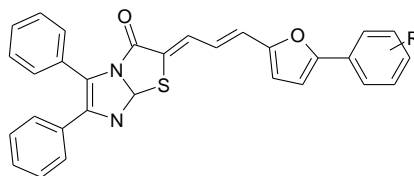


**40**: R=2,5-Cl<sub>2</sub>(**a**)\*, 2-Cl-5-CF<sub>3</sub>(**b**)\*\*\*, 2,4-Cl<sub>2</sub>(**c**)\*\*\*, 2-Cl(**d**), 4-NO<sub>2</sub>(**e**), 2-CF<sub>3</sub>(**f**), 2-NO<sub>2</sub>-4-Cl(**g**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub>(**h**).

Така синтетична схема дає змогу отримувати новий ансамбль гетероциклів, у якому імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазольний фрагмент зв'язаний з арилфурановим через дієновий місток, що надає можливості для подальших трансформацій.

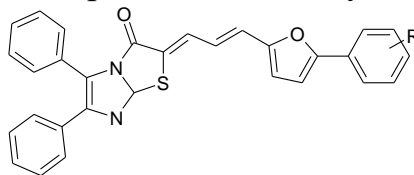
Таблиця 2.29

Характеристики 5,6-дифеніл-2-[3-(5-арил-2-фурил)аліліден]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **40a–h**



№ сполуки	R	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>40a</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	72	309–310	66,09	3,62	5,07	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	66,30	3,71	5,15
<b>40b</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	65	325–326	64,41	3,38	4,72	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	64,54	3,49	4,85
<b>40c</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	69	292–293	66,11	3,63	5,08	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	66,30	3,71	5,15
<b>40d</b>	2-Cl	67	289-290	70,62	4,09	5,35	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	70,79	4,16	5,50
<b>40e</b>	4-NO <sub>2</sub>	71	286–287	69,29	4,00	8,01	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	69,35	4,07	8,09
<b>40f</b>	2-CF <sub>3</sub>	58	285–286	68,51	3,79	5,07	C <sub>31</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	68,62	3,90	5,16
<b>40g</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-Cl	62	314–315	64,95	3,51	7,46	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	65,04	3,64	7,58
<b>40h</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	65	273–274	64,94	3,53	7,48	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	65,04	3,64	7,58

Таблиця 2.30

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **40**

№ сполуки	R	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч. (DMSO- $D_6$ )
<b>40a</b>	2,5- $\text{Cl}_2$	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ 7.05 (дд, $J = 15.0, 11.7$ Гц, 1H), 7.16 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.23 – 7.31 (м, 3H, Ph), 7.36 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 7.41 – 7.53 (м, 9H, Ph), 7.64 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.76 (дд, $J = 11.7, 0.6$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
<b>40b</b>	2-Cl-5- $\text{CF}_3$	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ 7.03 (дд, $J = 15.0, 11.8$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.23 – 7.31 (м, 3H, Ph), 7.37 – 7.53 (м, 9H), 7.74 – 7.79 (м, 2H), 7.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.29 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
<b>40c</b>	2,4- $\text{Cl}_2$	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO) $\delta$ 6.99 (дд, $J = 14.9, 11.8$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 7.24 – 7.30 (м, 3H, Ph), 7.35 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.41 – 7.52 (м, 7H, Ph), 7.60 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.76 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 7.78 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.12 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ).

### 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ , наведені у роботі, записували на приладі Varian Unity +400 (400 МГц для  $^1\text{H}$ , 100 МГц для  $^{13}\text{C}$ ), Bruker 500 (500 МГц для  $^1\text{H}$ , 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) та Bruker 600 (600 МГц для  $^1\text{H}$ , 150 МГц для  $^{13}\text{C}$ ). Внутрішній стандарт – ТМС, розчинники – ДМСО- $\text{D}_6$  та  $\text{CDCl}_3$ . Константи спин-спінової взаємодії наведені у 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  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (TLC Silica gel 60  $\text{F}_{254}$ ), 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 фотолюмінесценції 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і родаміном 6G в етанолі).

Нижче наведено опис методик синтезів. У додатку А наведено копії характерних спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  різних типів синтезованих сполук. Додаток Б містить дані рентгеноструктурного аналізу.

#### **5-Арил-2-фуранкарбальдегіди 1a–au**

У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 19 г (0,2 моля) фурфуролу, 2 г купрум(II) хлориду і 80 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин хлориду арендіазонію, одержаний діазотуванням 0,21 моля відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукт відфільтровували (здебільшого сполуки з електроноакцепторними замісниками в ароматичному ядрі), або виділяли перегонкою у вакуумі (здебільшого – сполуки з електронодонорними замісниками в ароматичному ядрі) і перекристалізовували зі спирту або суміші розчинників спирт–ДМФА.



### 2-(5-Арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли 5а–*u*

*Метод А:* Розчин 4,4 ммоль (0,92 г) бензилу **2**, 2 г ацетату амонію **4** у 10 мл крижаної оцтової кислоти нагрівають при кипінні протягом 5 хв, після чого додають 4,4 ммоль відповідного 5-арилфурфуролу **1**. Суміш нагрівають, перемішуючи, при 100°C до моменту випадіння осаду (5–10 хв). Після утворення осаду реакційну суміш охолоджують, розводять водою. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із суміші спирт–ДМФА.

*Метод Б:* Розчин 4,4 ммоль (0,93 г) бензоїну **3**, 2 г ацетату амонію **4** та 0,1 г ацетату міді у 10 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятять протягом 5 хв, після чого додають 4,4 ммоль відповідного 5-арилфурфуролу **1**. Суміш нагрівають, перемішуючи при 100°C до моменту випадіння осаду (20–25 хв). Після утворення осаду реакційну суміш охолоджують, розводять водою. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із суміші спирт–ДМФА.

**2-[5-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-2-фурил]-4,5-ди(2-фурил)-1*H*-імідазол 5v.** Розчин 4,4 ммоль (0,84 г) фуроїну, 2 г ацетату амонію та 0,1 г ацетату міді у 10 мл крижаної оцтової кислоти нагрівають при кипінні протягом 5 хв, після чого додають 4,4 ммоль відповідного 5-арилфурфуролу **1**. Суміш нагрівають, перемішуючи, при 100°C до моменту випадання осаду (45–60 хв). Після утворення осаду реакційну суміш охолоджують, розводять водою. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із суміші спирт–ДМФА. Вихід 81% т.пл. 259–260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.59 с (1H, фуран), 6.69 с (с, 1H, фуран), 6.77 д (1H, фуран, *J* 2.9 Гц), 7.00 д (1H, фуран, *J* 3.0 Гц), 7.24 д (d, 1H, фуран-Ar, *J* 3.5 Hz), 7.49 д (1H, фуран-Ar, *J* 3.4 Гц), 7.70 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.74 с (1H, фуран), 7.82 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.2 Гц), 7.89 с (1H, фуран), 8.45 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 13.32 с (1H, HN). Мас-спектр *m/z* (I, %): 444 (M+2, 33), 444 (M<sup>+</sup>, 100); Знайдено, %: С 59.29;Н 2.61;N 6.19. C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено %: С 59.41;Н 2.72;N 6.30.

**3,5-Дизаміщені 4-(5-арил-2-фурил)-2,6-диметил-1,4-дигідропіridини****7a-l**

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 4,0 ммоль ацетооцтового естеру **5a** або ацетилацетону **5b** та 3 г карбонату амонію **6** у 30 мл спирту нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 год. Після охолодження суміші додавали воду до утворення осаду. Відфільтровували, промивали водою та перекристалізували зі спирту або суміші розчинників етанол–ДМФА.

**5-(5-Арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони 10a-p**

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль 1,3-циклогександіону **8a** або димедону **8b**, 2,3 ммоль 6-аміноурацилу **9** та 10 мл оцтового ангідриду нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження суміш розводили 20 мл теплої води і залишали на 3 год, утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з диметилформаміду.

**3,3,6,6-Тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діони 11a-j**

Суміш 3,3 ммоль альдегіду **1**, 6,6 ммоль, 0,92 г 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **8b** і 2 г ацетату амонію **4** у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18–24 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізовують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

**2-Аміно-6-арил-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрили 14a-k**

Суміш 3,3 ммоль альдегіду **1**, 3,3 ммоль 0,4 г ацетофенону **12**, 3,3 ммоль 0,2 г малондинітрилу **13** і 2 г ацетату амонію **4** у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18–24 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізовують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

**2-Аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили 15а–і**

Суміш 3,3 ммоль альдегіду **1**, 3,3 ммоль, 0,46 г 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **8b** і 3,3 ммоль 0,22 г малондинітрилу **13** у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 5–6 год. Після охолодження суміші осад, який утворився, відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

**Етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати 17а–к**

Суміш 3,3 ммоль альдегіду **1**, 3,3 ммоль (0,43 г) етилацетоацетату **5a**, 3,3 ммоль (0,2 г) сечовини **16a** (0,25 г) і 0,2 г FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O у 15 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 4 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

**5-Ацетил-4-[5-(4-бромфеніл)-2-фурил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-он 17m** одержували аналогічно, використовуючи замість ацетооцтового естеру ацетилацетон.

**Етил 4-[5-(2,4-дихлорфеніл)-2-фурил]-6-метил-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 17l**

Суміш 3,3 ммоль альдегіду **1**, 3,3 ммоль (0,43 г) етилацетоацетату **5a**, 3,3 ммоль (0,2 г) тіосечовини **16b** (0,2 г) і 0,25 г FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O у 15 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 5 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

**7-Аміно-5-(5-арил-2-фурил)-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксиди 20а–h**

До суміші 2,4 ммоль альдегіду **1**, 2,4 ммоль (0,35 г) дигідро-2-тіопіран-3-(4*H*)-он 1,1-діоксиду, **18** 4,8 ммоль (0,32 г) малондинітрилу **13** у 15 мл етанолу додають 2-3 краплі піперидину і нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 5 год. Після охолодження осад що утворився відфільтровують,

промивають охолодженим етанолом (10 мл) та перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА (1: 1).

### **2-(5-Арил-2-фурил)метилен[1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-они 23а–о**

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль (0,21 г) монохлороцтової кислоти **21**, 2,3 ммоль (0,34 г) імідазол-2-тіону **22**, 0,5 г плавленого ацетату натрію та 30 мл крижаної оцтової кислоти нагрівали із зворотним холодильником протягом 3–5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з суміші розчинників крижана оцтова кислота–диметилформамід.

### **2-Феніл-5-[(5-арил-2-фурил)метилен][1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-они 25а–d**

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль (0,21 г) монохлороцтової кислоти **21**, 2,3 ммоль (0,4 г) 5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **24**, 0,5 г плавленого ацетату натрію та 30 мл крижаної оцтової кислоти нагрівали із зворотним холодильником впродовж 6 год. Після охолодження утворювався осад, який відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з суміші розчинників CH<sub>3</sub>COOH–ДМФА.

### **5,6-Дифеніл-2-[(5-арил-2-фурил)метилен]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3(2*H*)-они 27а–g**

Кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4–5 год суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль (0,21 г) монохлороцтової кислоти **21**, 2,3 ммоль (0,58 г) 4,5-дифеніл-1*H*-імідазол-2-тіолу **26** та 0,5 г плавленого ацетату натрію у 30 мл крижаної оцтової кислоти. Після охолодження утворювався осад. Його відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з суміші CH<sub>3</sub>COOH–ДМФА.

**5,6-Дифеніл-2-[3-(5-арил-2-фурил)аліліден]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они 40** одержували аналогічно, використовуючи 3-(5-арил-2-фурил)пропеналі **34** замість арилфурфуролів **1**.

## **2-(Бензилтіо)-*N*-циклогексил-6-(5-арил-2-фурил)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміни 32a–f**

Розчиняли 2,3 ммоль альдегіду **1** та 2,3 ммоль (0,51 г) 5-(бензилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-аміну **29** у 15 мл етанолу, додавали 3,0 ммоль (0,33 г) циклогексилізоціаніду **30** і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровували, промивали етанолом та перекристалізовували з суміші розчинників етанол–диметилформамід. Сполуку **31** синтезували за аналогічною методикою.

## **3-(2-Фурил)акролеїн 33**

У 1400 мл води розчиняють 7 г NaOH і в охолодженій до 0 °С розчин за постійного перемішування протягом 15 хв прикrapують 100 г свіжоперегнаного фурфуролу. Потім, продовжуючи перемішування і підтримуючи температуру суміші 0 °С, рівномірно додають краплями впродовж 5 год 60 г оцтового альдегіду, розчиненого у 300 мл води. Через ~50 хв після початку додавання ацетальдегіду утворюються голчасті кристали фурилакролеїну. У разі, якщо кристали не утворились, призупиняли прикrapування ацетальдегіду і ініціювали кристалізацію потиранням скляною паличкою або внесенням затравки – готових кристалів фурилакролеїну.

Після додавання всієї кількості ацетальдегіду реакційну суміш перемішують ще 2,0–2,5 год при 0 °С. Реакційну суміш залишають на 12 год при ~4°С. жовті кристали, що утворились, відфільтровують, промивають двічі холодною водою, добре відтискають на фільтрі й сушать у вакуум-ексикаторі над хлоридом кальцію. Фільтрат нейтралізовували розведеною сірчаною кислотою, переганяли з водяною парою і додатково отримували 2–5 г фурилакролеїну.

У разі потреби фурилакролеїн очищали перекристалізацією з гексану. Одержували світло-жовті кристали з т. пл. 52–54°С (рис. 3.1). Вихід – 85–90 %. При зберіганні, особливо на світлі, фурилакролеїн темніє, тому використовували свіжо виготовлений препарат.

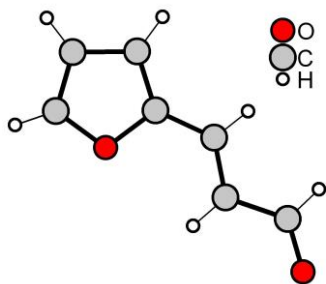


Рис. 3.1 Молекулярна структура 3-(2-фурил)акролеїну за даними рентгеноструктурного аналізу

### 5-Арил-2-фурилакролеїни 34а–і

До розчину 0,041 моль фурилакролеїну **33** і 0.5 г  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 30 мл ацетону при перемішуванні додавали краплями охолоджений до  $0-5^\circ\text{C}$  розчин хлориду арендіазонію, одержаний діазотуванням ( $\text{HCl}$ ,  $\text{NaNO}_2$ ) відповідного ароматичного аміну. Температуру підтримували в інтервалі  $20-30^\circ\text{C}$  так, щоб азот виділявся зі швидкістю дві–три бульбашки за секунду. Реакцію проводили до припинення виділення азоту. Додавали 200 мл води, продукт реакції відфільтровували або виділяли перегонкою у вакуумі і перекристалізовували зі спирту.

### Циклогексилізоціанід 30

До розчину 12,7 г (0,1 моль) N-циклогексилформаміду, 50 мл (49 г, 0,62 моль) піридину і 30 мл пентану при інтенсивному перемішуванні і охолодженні до  $0^\circ\text{C}$  додають 9,2 г (0,06 моль) оксихлориду фосфору протягом 20–30 хв. Суміш кип'ятять при перемішуванні 10 хв, охолоджують до  $0-5^\circ\text{C}$ . При перемішуванні поступово додають 80 мл крижаної води і продовжують перемішування до повного розчинення осаду. Органічний шар відділяють на ділильній лійці. Водний шар екстрагують трьома порціями по 20 мл пентану, витяжки об'єднують з органічною фазою і промивають на ділильній лійці трьома порціями по 20 мл води, після чого органічний розчин сушать сульфатом магнію, відганяють розчинник і переганяють у вакуумі. Т. кип.  $56-58^\circ\text{C} / 11 \text{ мм.рт.ст.}$ , вихід 7,3 г (67%).

**6-Арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксаміди 38а–і**

До розчину 3,3 ммоль відповідного аміну **36** у 25 мл етанолу додають 3,3 ммоль 3-(2-фурил)акролеїну **33**, або 5-арил-2-фурилакролеїну **34**, 3,3 ммоль (0,57 г) моноаніліду малеїнової кислоти **35** та 3,3 ммоль (0,36 г) циклогексилізонітрилу **30**, суміш кип'ячать протягом 5–6 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують з суміші етанол–ДМФА–вода.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні вирішено науково-прикладне завдання, що стосується розробки способів одержання гетероциклів різних класів з арилфурановими фрагментами мультикомпонентними реакціями, використовуючи як вихідні реагенти 5-арилфурфуроли та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни.

1. Вперше досліджено взаємодію 5-арилфуран-2-карбальдегідів (а також 1-метил-5-арилпірол-2-карбальдегідів, 5-арилтіофен-2-карбальдегідів) з бензолом або бензоїном та ацетатом амонію в умовах реакції Радзішевського і з'ясовано, що в результаті трикомпонентної циклізації утворюються 2-(5-арил-2-фурил/гетарил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли.
2. Застосування 5-арилфуран-2-карбальдегідів у трикомпонентній циклізації Ганча є зручним та ефективним інструментом для синтезу похідних дигідропіридину, тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хіноліну, гексагідроакридину з арилфурановими замісниками. Встановлено, що деякі синтезовані 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(арил-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діони виявляють люмінесценцію, що може бути застосовано у техніці.
3. 5-Арилфурфуроли реагують з димедоном і малонодинітрилом, утворюючи з високими виходами 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили.
4. Запропоновано метод одержання неописаних раніше 2-аміно-3-ціанопіридинів чотирикомпонентною циклоконденсацією за участю 5-арилфурфуролів, ацетофенону, малонодинітрилу та ацетату амонію.
5. З'ясовано, що 5-арил-2-фуранкарбальдегіди реагують з ацетооцтовим естером чи ацетилацетоном і сечовиною або тіосечовиною за наявності каталізатора –  $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$  в умовах реакції Біджинеллі, утворюючи похідні 2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідину з арилфурановими фрагментами.
6. Виявлено неочікуваний напрям трикомпонентної циклізації 5-арилфурфуролів з малонодинітрилом та 3-оксотетрагідро-2*H*-тіопіран-



1,1-діоксидом, що дозволило розробити спосіб синтезу похідних 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів.

7. 5-Арилфуран-2-карбальдегіди взаємодіють з циклогексилізоціанідом і 5-(бензилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-аміном чи 2-амінотіазолом за схемою реакції Грьобке: проміжні основи Шиффа внаслідок [4+1]-циклоприєднання з ізонітрилом формують імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольні та імідазо[2,1-*b*]тіазольні фрагменти.
8. Розроблено нову мультикомпонентну тандемну реакцію [4+2]циклоприєднання Угі–Дільса–Альдера для синтезу фуоро[2,3-*f*]ізоіндолів, яка ґрунтується на взаємодії 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів, ароматичних амінів, фенілмалеїнамідів та циклогексилізоціаніду.
9. Показано, що 5-арилфурфуроли і 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з фрагментами тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-онів та імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів трикомпонентною реакцією з хлороцтовою кислотою та меркаптоазолами.
10. Одержані 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли виявляють практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості і можуть бути застосовані як матеріали для конструювання OLED-пристроїв.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Marek I. Multicomponent reactions / I. Marek // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – № 48. – P. 11309.
2. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему / В.О. Ковтуненко. – К., 1997.
3. *The Dictionary of Drugs: Chemical Data, Structures and Bibliographies*. Elks, J. Ganellin, C.R., Eds. Springer, 1990.
4. Zhu J. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis / J. Zhu; Q. Wang, M. Wang, W., Eds // Weinheim: Wiley. – 2015.
5. Strecker A. Ueber die Kunstliche Bildung der Mitchsaure und einen Neuen, dem Glycocoll Homologen Koerper / A. Strecker // *Liebigs Ann. Chem.* – 1850. – Vol. 75, №1. – P. 27–45.
6. Radziszewski B. Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen / B. Radziszewski // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1882. – Bd. 15, № 2. – S. 1493 – 1496.
7. Sarshar S. 2,4,5-Trisubstituted imidazoles: novel nontoxic modulators of P-glycoprotein mediated multidrug resistance / S. Sarshar, C.Z. Zhang, E.J. Moran et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, № 23. – P. 2599–2601.
8. Laufer S.A. Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine release: probing substituents in the N-1 position / S.A. Laufer, W. Zimmermann, K.J. Ruff // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, № 25. – P. 6311–6325.
9. Black J.W. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist / J.W. Black, G.I. Durant, J.C. Emmett, C.R. Ganellin // *Nature*. – 1974. – Vol. 248. – P. 65–67.
10. Koch P. Targeting the ribose and phosphate binding site of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase: Synthesis and biological testing of 2-alkylsulfanyl-4(5)-Aryl-5(4)-heteroaryl-substituted imidazoles / P. Koch, C. Bauerlein, H. Jank, S. Laufer // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 18. – P. 5630–5640.

11. Li Y. Macrolactonization of peptide thioesters catalyzed by imidazole and its application in the synthesis of kahalalide B and analogues / Y. Li, M. Giulionatti, R.A. Houghten // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 2250–2253.
12. Suzuki Y. N-Heterocyclic carbene-catalyzed nucleophilic arylation of fluorobenzenes / Y. Suzuki, S. Ota, Y. Fukuta et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 6. – P. 2420–2423.
13. Dupont J. Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis / J. Dupont, R.F. de Souza, P.A.Z. Suarez // *Chem. Rev.* – 2002. Vol. 102, № 10. – P. 3667–3692.
14. Hahn F.E. Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry / F.E. Hahn, M.C. Jahnke // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47, № 17. – P. 3122–3172.
15. Arduengo A.J. A stable crystalline carbene / A.J. Arduengo, R.L. Harlow, M. Kline // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113, № 1. – P. 361–363.
16. Davidson D. The action of ammonia on benzil / D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling // *J. Org. Chem.* – 1937. – Vol. 2, № 4 – P. 319–327.
17. Marques M.V. Metal chloride hydrates as Lewis acid catalysts in multicomponent synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles or 2,4,5-triaryloxazoles / M.V. Marques, M.M. Ruthner, L.A.M. Fontoura, D. Russowsky // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 171–179.
18. Heravi M.M. Highly efficient, four component, one-pot synthesis of tetrasubstituted Imidazoles using a catalytic amount of  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  / M. M. Heravi, F. Derikvand, M. Haghighi // *Monatsh. Chem.* – 2008. – Vol. 139, № 1. – P. 31–33.
19. Shaker M. Synthesis of some new 1,3,4,5-tetrasubstituted-1*H*-imidazole-2(3*H*)-thiones via a facile one-pot three-component reaction in the presence of solvent and heteropolyacids / M. Shaker, A. Davoodnia, H. Vahedi et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54, № 1. – P. 313–317.

20. Wang L. A highly efficient and environmentally friendly CMC-supported lanthanide catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles / L. Wang, Y. Yao, Y. Wang, G. Zou // *Chin. J. of Chem.* – 2009. – Vol. 27, № 2 – P. 343–346.
21. Bratulescu G. Synthesis of 4,5-Substituted Imidazoles by a Fast Condensation of 1,2-Diketones and Urotropine in Heterogeneous Medium / G. Bratulescu // *Synthesis.* – 2009. – Vol. 14. – P. 2319–2320.
22. Siddiqui S.A. Room temperature ionic liquid promoted improved and rapid synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles from aryl aldehydes and 1,2-diketones or  $\alpha$ -hydroxyketone / S.A. Siddiqui, U.C. Narkhede, S.S. Palimkar et al. // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61, № 14. – P. 3539–3546.
23. Garton N. Discovery of biaryl inhibitors of  $H^+/K^+$  ATPase / N. Garton, N. Bailey, M. Bamford et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 1049–1054.
24. Патент WO2007061153 кл. (C07D207/00) Compounds inducing differentiation of myoblasts or muscle fibers into neuron cells, pharmaceutical composition including said compounds, a method for inducing neuron differentiation and a screening method for identifying additional compounds useful for inducing neuron differentiation / M.R. Lee, I.J. Shin, D. Williams.// – № PCT/KR2005/004627 заявл. 29.12.2005; опублик. 31.05.2007.
25. Zhang J. Dual Roles of Methyl Ketones in Radziszewski-Type Reaction: Formal [2+1+1+1] Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted Imidazoles / J. Zhang, Q. Gao, X. Wu // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 1686–1689.
26. Huang H. Practical Synthesis of polysubstituted imidazoles via iodine-catalyzed aerobic oxidative cyclization of aryl ketones and benzylamines / H. Huang, X. Ji, W. Wu, H. Jiang // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol. 355, № 1. – P. 170–180.
27. Cai Z.-J. CuI/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O cocatalyzed aerobic dehydrogenative reactions of ketones with benzylamines: facile synthesis of substituted imidazoles / Z.-J. Cai, S.-Y. Wang, S.J. Ji // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, № 23. – P. 6068–6071.
28. Hua C. One-Pot Regiospecific Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines: A Novel, Metal-Free, Three-Component Reaction for the Formation of C–N, C–O, and C–S

- Bonds / C. Hua, L. Xiaohang, Z. Limin // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16, №1. – P. 146–149.
29. Groenendaal B. A Multicomponent Synthesis of Triazinane Diones / B. Groenendaal, D.J. Vugts, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, E. Ruijter, M.B. Groen // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 719–722.
30. Groenendaal B. Generation of molecular diversity using a complexity-generating MCR-platform towards triazinane diones / B. Groenendaal, E. Ruijter, F.J.J. de Kanter et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 17. – P. 3158–3165.
31. Glasnov T.N. Microwave-Assisted Dimroth Rearrangement of Thiazines to Dihydropyrimidinethiones: Synthetic and Mechanistic Aspects / T.N. Glasnov, D.J. Vugts, M.M. Koningstein et al. // *QSAR Comb. Sci.* – 2006. – Vol. 25, № 5–6. – P. 509–518.
32. Dolle R.E. Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 1998 / R.E. Dolle, K.H. Nelson // *J. Comb. Chem.* – 1999. – Vol. 1, № 4. – P. 235–282.
33. Lee D. Pairwise use of complexity-generating reactions in diversity-oriented organic synthesis / D. Lee, J.K. Sello, S.L. Schreiber // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 5. – P. 709–712.
34. Paravidino M. Diastereoselective multicomponent synthesis of dihydropyridones with an isocyanide functionality / M. Paravidino, R.S. Bon, R. Scheffelaar et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 23. – P. 5369–5372.
35. Kappe C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C.O. Kappe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35, № 12. – P. 1043–1052.
36. Kappe C.O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog / C.O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* – Vol. 33, № 12. – P. 879–888.
37. Kappe C.O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate<sup>1</sup> / C.O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 21. – P. 7201–7204.

- 38.Kappe C.O. The Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C.O. Kappe, A. Stadler // *Org. React.* – 2004. – Vol. 63, № 1. – P. 1–116.
- 39.Lengar A. Tunable carbon-carbon and carbon-sulfur cross-coupling of boronic acids with 3, 4-dihydropyrimidine-2-thiones / A. Lengar, C.O. Kappe // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 771–774.
- 40.Hu E.H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: an efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H.J. Dolling // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 10. – P. 3454–3457.
- 41.Hurst E.W. Two new synthetic substances active against viruses of the psittacosis-lymphogranuloma-trachoma group / E.W. Hurst, R. Hull // *J. Med. Pharm. Chem.* – 1961. – Vol. 3, № 2. – P. 215–229.
- 42.Mayer T.U. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen / T.U. Mayer, T.M. Kapoor, S.J. Haggarty et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 286, № 5441. – P. 971–974.
- 43.Atwal K.S. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents / K.S. Atwal, B.N. Swanson, S.E. Unger // *J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 34, № 2. – P. 806–811.
- 44.Desai B. Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters / B. Desai, D. Dallinger, C.O. Kappe // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 19. – P. 4651–4664.
- 45.Dallinger D. A mild and practical method for the regioselective synthesis of N-acylated 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. New acyl transfer reagents / D. Dallinger, C.O. Kappe // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 155–161.
- 46.Rovnyak G.C. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1, 4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents / G.C. Rovnyak, K.S. Atwal, A. Hedberg et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 17. – P. 3254–3263.
- 47.Pisani L. 5-Aroyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one library generation via automated sequential and parallel microwave-assisted synthesis techniques / L. Pisani,

- H. Prokopcovà, J.M.Kremsner, C.O Kappe. // *J.Comb. Chem.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 415–421.
- 48.Patil A.D. Novel alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: inhibitors of HIV gp120-human CD4 binding / A.D. Patil, N.V. Kumar, W.C. Kokke et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 5. – P. 1182–1188.
- 49.Biginelli P. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / P. Biginelli // *Gazz. Chim. Ital.* – 1893. – Vol. 23. – P. 360–416.
- 50.Kulkarni M.G. Zeolite catalyzed solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones – A practical synthesis of monastrol / M.G. Kulkarni, S.W. Chavhan et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2009 – Vol. 5, № 4. – P. 1–4.
- 51.Thangaraj A. Catalytic properties of crystalline titanium silicalites I. Synthesis and characterization of titanium-rich zeolites with MFI structure / A. Thangaraj, R. Kumar, S.P. Mirajkar, P.Ratnasamy. // *J. Catal.* – 1991. – Vol. 130, № 1. – P. 1–8.
- 52.Shaabani A. Coumarin Synthesis via Knoevenagel Condensation Reaction in 1,1,3,3-*N,N,N',N'*-Tetramethylguanidinium Trifluoroacetate Ionic Liquid / A. Shaabani, R. Ghadari, A. Rahmati and A.H. Rezayan // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2009.–Vol. 6, №4. –P. 710–714.
- 53.Sharghi H.  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{MeSO}_3\text{H}$ : A Novel and recyclable catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur derivatives in Biginelli condensation / H. Sharghi, M. Jokar // *Synth. Comm.* – 2009. – Vol. 39, № 6. – P. 958–979.
- 54.Adib M. Efficient  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Catalyzed Solvent-Free Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / M. Adib, K. Ghanbary, M. Mostofi, M.R. Ganjali // *Molecules.* – 2006.– Vol. 11, № 8. – P. 649–654.
- 55.Barluenga J. 1,4-Cycloaddition of 1,3-diazabutadienes with enamines: An efficient route to the pyrimidine ring / J. Barluenga, M. Thomas, A. Ballesterus, L.A. Lopez // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 34. – P. 4573–4576.

56. Fu N.Y. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones : improved protocol conditions for the Biginelli reaction / N.Y. Fu, Y.F. Yuan, Z. Cao et al. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 24. – P. 4801–4807.
57. Ranu B. Indium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: An improved procedure for the Biginelli reaction / B. Ranu, A. Hajra, U. Jana // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 19. – P. 6270–6272.
58. Yadav J.S. LiClO<sub>4</sub>-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones: an improved protocol for Biginelli reaction / J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, R. Srinivas et al. // *Synthesis*. – 2001. – Vol. 9. – P. 1341–1345.
59. Lu J. Iron (III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones: improved conditions for the Biginelli reaction / J. Lu, H. Ma // *Synlett*. – 2000. – Vol. 1. – P. 63–64.
60. Lu J. Catalysis of the Biginelli reaction by ferric and nickel chloride hexahydrates: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / J. Lu, Y. Bai // *Synthesis*. – 2002. – Vol. 4. – P. 466–470.
61. Jin T. p-Toluensulfonic acid-catalyzed efficient synthesis of dihydropyrimidines improved high yielding protocol for the Biginelli reaction / T. Jin, S. Zhang, T. Li // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, № 12. – P. 1847–1851.
62. Lu J. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin- 2(1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst / J. Lu, Y. Bai, Z. Wang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 47. – P. 9075–9078.
63. Varala R. Bismuth triflate-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction / R. Varala, M.M. Alam, S.R. Adapa // *Synlett* – 2003. – Vol. 1. – P. 67–70.
64. Ma Y. Lanthanide triflate-catalyzed Biginelli reaction: One-pot synthesis of dihydropyrimidinones under solvent-free conditions / Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 12. – P. 3864–3868.



65. Hu E.H. Unprecedented catalytic threecomponent one-pot condensation reaction: An efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / E.H. Hu, D.R. Slider, U.H. Dolling // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 10. – P. 3454–3457.
66. Peng J. Ionic liquids–catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions / J. Peng, Y. Deng // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 34. – P. 5917–5919.
67. Tajbakhsh M. Natural HEU type zeolite-catalyzed Biginelli reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives / M. Tajbakhsh, B. Mohajerani, M.M. Heravi et al. // *J. Mol. Catal. A.* – 2005. – Vol. 236, № 1–2. – P. 216–219.
68. Srinivas K.V.N. Iodine-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones: a simple and efficient procedure for the Biginelli reaction / K.V.N. Srinivas, B. Dash // *Synthesis.* – 2004. – Vol. 13. – P. 2091–2093.
69. Hazarkhani H. N-Bromosuccinimide as an almost neutral catalyst for efficient synthesis of dihydropyrimidinones under microwave irradiation / H. Hazarkhani, B. Karimi // *Synthesis.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1239–1242.
70. Gangadasu B. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using polyaniline-bismoclite complex: A facile and reusable catalyst for the Biginelli reaction / B. Gangadasu, S. Palaniappan, V.J. Rao // *Synlett.* – 2004. – Vol. 7. – P. 1285–1287.
71. Kappe C.O. Microwave-assisted high-speed parallel synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using a solventless Biginelli condensation protocol / C.O. Kappe, D. Kumar, R.S. Varma // *Synthesis.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1799–1803.
72. Bigi F. A revision of the Biginelli reaction under solid acid catalysis: Solvent-free synthesis of dihydropyrimidines over montmorillonite KSF / F. Bigi, S. Carloni, B. Frullanti et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 17. – P. 3465–3468.
73. Rani R.V. Zeolite-catalyzed cyclocondensation reaction for the selective synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / R.V. Rani, N. Srinivas, M. Radhakishan et al. // *Green Chem.* – 2001. – Vol. 3. – P. 305–306.

74. Gohain M. A novel Cu-catalysed three-component one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones using microwaves under solvent-free conditions / M. Gohain, D. Prajapati, J.S. Sandhu // *Synlett.* – 2004. – Vol. 2. – P. 235–238.
75. Joseph J.K. Ion exchange resins as recyclable and heterogeneous solid acid catalysts for the Biginelli condensation: An improved protocol for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones / J.K. Joseph, S.L. Jain, B. Sain // *J. Mol. Cat. A.* – 2006. – Vol. 247, № 1–2. – P. 99–102.
76. Rafiee E. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: using heteropoly acids as efficient catalysts / E. Rafiee, H. Jafari // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 2463–2466.
77. Maradur S.P. Heteropoly acid catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / S.P. Maradur, G.S. Gokavi // *Catal. Commun.* – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 279–284.
78. Heravi M.M. 12-Molybdophosphoric acid: A recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones / M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram // *Catal. Commun.* – 2006. – Vol. 7, № 6. – P. 373–376.
79. Mishra B.G.  $H_3PW_{12}O_{40}$  catalyzed expeditious synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions / B.G. Mishra, D. Kumar, V. Rao // *Catal. Commun.* – 2006. – Vol. 7, № 7. – P. 457–459.
80. Amini M.M. Tangstophosphoric acid ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ): An efficient and eco-friendly catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M.M. Amini, A. Shaabani, A. Bazgir // *Catal. Commun.* – 2006. – Vol. 7, № 11. – P. 843–847.
81. Rafiee E. One-pot synthesis of dihydropyrimidones using silica-supported heteropoly acid as an efficient and reusable catalyst: Improved protocol conditions for the Biginelli reaction / E. Rafiee, F. Shahbazi // *J. Mol. Catal. A.* – 2006. – Vol. 250, № 1–2. – P. 57–61.
82. Kumar D. Sulfated zirconia-catalyzed one-pot benign synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under microwave irradiation / D. Kumar,

M.S. Sundaree, B.G.Mishra // Chem. Lett. – 2006. – Vol. 35, № 9 – P. 1074–1075.

83.Liu C. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones using strontium (II) nitrate as a catalyst / C. Liu, J. Wang, Y. Li / J. Mol. Catal. – 2006. – Vol. 258, № 1–2. – P. 367–370.

84.Gupta R. Covalently anchored sulfonic acid onto silica as an efficient and recoverable interphase catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones/thiones / R. Gupta, S. Paul // J. Mol. Catal. A. – 2007. – Vol. 266, № 1–2. – P. 50–54.

85.Liu C. An efficient protocol for the one-pot synthesis of 4-(2-(4-bromophenyl)-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones catalyzed by Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> / C. Liu, X. Zhao, Y. Li // J. Heterocycl. Chem. – 2011. – Vol. 48, № 1. P. 92–95.

86. Clark J.H. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability / J.H. Clark, D.J. Macquarrie, J. Sherwood // Chemistry. – 2013. – Vol. 19, № 16. – P. 5174–518.

87.Yadav L.D.S. Chiral ionic liquid-catalyzed Biginelli reaction: stereoselective synthesis of polyfunctionalized perhydropyrimidines / L.D.S. Yadav, A. Rai, V.K. Rai, C. Awasthi // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, № 11. – P. 1420–1429.

88.Wan Y.A. Regioselective Biginelli-like Reaction Controlled by the Size of Alicyclic Mono-ketones / Y. Wan, R. Yuan, H.H. Xu, C. Wang, J.I. Qi et al. // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51, № S1. – P. E123–E128.

89. Siddiqui I.R. Highly Diastereoselective NHC-Catalyzed [4+3] Annulation of Enals, Aldehydes and N-Phenyl Urea/Thiourea for the Synthesis of Monocyclic trans-1, 3-Diazepanes / I.R. Siddiqui, A. Srivastava, S. Shamim et al. // Synlett. – 2013. – Vol. 24, № 19. – P. 2586–2590.

90. Hantzsch A. Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigether und aldehydammoniak / A. Hantzsch // J. Liebigs Ann. Chem. – 1882. – Bd. 215. – № 1. – S. 1–82.

91. Towart R. Effects of unsymmetrical ester substituted 1, 4-dihydropyridine derivatives and their optical isomers on contraction of smooth muscle / R. Towart, E. Wehinger, H. Meyer // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 1981. – Vol. 317, № 2. – C. 183–185.
92. Holla B.S. Studies on arylfuran derivatives: part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-delta 2-pyrazolines / B.S. Holla, P.M. Akberali, M.K. Shivananda // *II Farmaco*. – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 256–263.
93. Kuthan J. Development in dihydropyridine chemistry. Industrial & Engineering/ J. Kuthan, & A. Kurfurst // *Chemistry Prod. Res. and Development*, – 1982. – Vol.21, № 2. –P. 191–261.
94. Bossert F. 1,4-Dihydropyridines basis for developing new drugs / F. Bossert, W.Vater. // *Medicinal Research Reviews*. – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 291 – 324.
95. Shaabani A. A four-component, one-pot synthesis of highly substituted 1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamides / A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki, M. Behnam // *Tetrahedron Lett*. – 2009. – Vol. 50, № 46. – P. 6355–6357.
96. Singh S.K. Eco-friendly and facile one-pot multicomponent synthesis of acridinediones in water under microwave / S.K. Singh, K.N. Singh // *J. Heterocycl. Chem*. – 2011. – Vol. 48, №. 1. – P. 69–73.
97. Shi F. One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent / F. Shi, S. Tu, F. Fang & T. Li // *Arkivoc* – 2005 – Vol. 1.– P. 137–142.
98. Bharti R. One-pot Synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines: a camphoresulfonic acid catalyzed multicomponent reaction / R. Bharti, T. Parvin // *J. Heterocycl. Chem*. – 2015. – Vol. 52, № 6. – C. 1806–1811.
99. Liang Ce.R. Convenient One-Pot Room Temperature Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinolin-5(6*H*)-one derivatives via Catalyst Free Multicomponent Reactions / Ce.R. Liang, S. Tao, Y. Zha, S. Xia, Y. Gao, M. Chen / *J. Heterocyclic Chem*. – 2015. – Vol. 52, №6. – P. 1800–1805.

100. May B.C. Structure-activity relationship study of prion inhibition by 2-aminopyridine-3,5-dicarbonitrile-based compounds: parallel synthesis, bioactivity, and in vitro pharmacokinetics / B.C. May, J.A. Zorn, J. Witkop et al. // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 65–73.
101. Mashkouri S. Mechanochemical solvent-free and catalyst-free one-pot synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-diones with quantitative yields / S. Mashkouri, R.M. Naimi-Jamal // *Molecules.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 474–479.
102. Robert S. Lignans, neolignans and related compound / S. Robert, S. Ward // *Nat. Prod. Rep.* – 1999. – Vol. 16, № 1. – P. 75–96.
103. Ramos A.C. Heterolignanolides. Heterolignanolides. Furo- and thieno-analogues of podophyllotoxin and thuriferic acid / A.C. Ramos, R. Pelaez, J.L. Lopez et al. // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57, № 18. – P. 3963–3977.
104. Kuroda T. An efficient synthesis of heterocyclic analogs of 1-arylnaphthalene lignans / T. Kuroda, M. Takahashi, T. Ogiku et al. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 24. – P. 7353–7357.
105. Madalengoitia J.S. Structure-activity relationship for DNA topoisomerase II-induced DNA cleavage by azatoxin analogues / J.S. Madalengoitia, J.J. Tepe, K.A. Werbovetz et. al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 5, № 9. – P. 1807–1815.
106. Sternbach D.D. Stereochemical control in the intramolecular Diels-Alder reaction with furan / D.D. Sternbach, D.M. Rossana, K.D. Onan // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 18. – P. 3427–3428.
107. Fischer K. Furfural, a convenient precursor for intramolecular Diels-Alder reactions via umpolung with trimethylsilyl cyanide / K. Fischer, S. Huenig // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 4. – P. 564–569.
108. Iwasaki T. Novel selective PDE IV inhibitors as antiasthmatic agents. Synthesis and biological activities of a series of 1-arul-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalene lignans / T. Iwasaki, K. Kondo, T. Kuroda et. al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 14. – P. 2696–2704.
109. Zhu J. Recent developments in the isonitrile-based multicomponent synthesis of heterocycles / J. Zhu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 7. – P. 1133–1144.

110. Ilyin A. Complexity-enhancing acid-promoted rearrangement of tricyclic products of tandem Ugi 4CC/intramolecular Diels-Alder reaction / A. Ilyin, V. Kysil, M. Krasavin et al. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 25. – P. 9544–9547.
111. Wright D.L. Studies on the sequential multi-component coupling/Diels–Alder cycloaddition reaction / D.L. Wright, C.V. Robotham, K. Aboud // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 6. – P. 943–946.
112. Ugi I. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry / I. Ugi, S. Heck // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 1–34.
113. Gian C.T. Isocyanide Chemistry. Applications in Synthesis and Material Science. Edited by Valentine G. Nenajdenko / C.T. Gian // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51, № 9. – P. 1435–1439.
114. Bhosale R.S. Molecular iodine: An efficient catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans / R.S. Bhosale, C.V. Magar, K.S. Solanke et al. // *Synthetic Comm.* – 2007. – Vol. 37, № 24. – P. 4353–4357.
115. Brahmachari G. Eco–friendly, one–pot multicomponent synthesis of pyran annulated heterocyclic scaffolds at room temperature using ammonium or sodium formate as non–toxic catalyst / G. Brahmachari, S. Laskar, B. Banerjee // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – Vol. 51, № S1. – P. E303–E308.
116. Balalaie S. Diammonium Hydrogen Phosphate: An Efficient and Versatile Catalyst for the One–Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives in Aqueous Media / S. Balalaie, M. Bararjanian, M. Sheikh–Ahmadi et al. // *Synthetic Comm.* – 2007. – Vol. 37, № 7. – P. 1097–1108.
117. Whiting M. Inhibitors of HIV–1 protease by using in situ click chemistry / M. Whiting, J. Muldoon, Y.C. Lin et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45, № 9. – P. 1435–1439.
118. Rao. P.S. An efficient protocol for the synthesis of novel 1,2,3–Triazole substituted 4H–chromene derivatives / P.S. Rao, G.M. Reddy, C. Kurumurthy et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – Vol. 51, № S1. – P. E318–E322.

119. Devi N. Diversity-oriented synthesis of fused-imidazole derivatives via Groebke-Blackburn-Bienayme reaction: a review / N. Devi, K.R. Ravindra, S. Virender // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 183–232.
120. Вахула А.Р. Мультикомпонентні реакції за участю альдегідів фуранового ряду / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // *Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. – Чернівці. – С. Д – 11.*
121. Обушак М.Д. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію (огляд) / М.Д. Обушак, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, В.С. Матійчук, О.І. Лесюк // *Праці НТШ. Хем. Біохем.* – 2007. – Т. 18. – С. 69–86.
122. Obushak N.D. Mechanism of Meerwein Arylation of Furan Derivatives / N.D. Obushak, A.I. Lesyuk, Yu.I. Gorak, V.S. Matiichuk // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, № 9. – P. 1375–1381.
123. Обушак Н.Д. О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдиазония / Н.Д. Обушак, А.И. Лесюк, Н.И. Ганущак и др. // *Журн. орган. химии.* – 1986. – Т. 22, вып. 11. – С. 2331–2336.
124. Ганущак Н.И. Реакции фурановых соединений с ароматическими солями диазония и превращение продуктов реакциию / Н.И. Ганущак, Н.Д. Обушак, А.И. Лесюк, Л.М. Дзиковская // *Химия и технол. фуран. соед.* – Краснодар: Краснодар. политехн. ин-т. – 1992. – С. 59–67.
125. Shigetaka Y. Studies on Heterocyclic Compounds. XXVI. Preparation of 5-(3-Piridil)-2-furaldehyde, 5-(3-Quinoly)-2-furaldehyde and These Schiff's Bases / Y. Shigetaka, T. Akira, W. Ching-Hhing, K. Hsien-Saw, Y. Zasshi // *J. Pharm. Soc. Jap.* – 1975. – Vol 95, № 7. – P. 883–888.
126. Mc Clure M. Regioselective palladium-catalyzed arylation of 2-furaldehyde / M. McClure, B. Glover, E. McSorley et. al. // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 11. – P. 1677–1680.
127. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett // – London: Academic Press. – 1997. – P. 265.

128. Zhu Z.L. A pyridine based meta-linking deep-blue emitter with high conjugation extent and electroluminescence efficiencies / Z.L. Zhu, W.C. Chen, L.D. Zhang et. al. // *J. Mater. C.* – 2016. – Vol. 4, № 26. – P. 6249–6255.
129. Liu B. Ambipolar D–A type bifunctional materials with hybridized local and charge-transfer excited state for high performance electroluminescence with EQE of 7.20% and CIE<sub>y</sub> ~ 0.06 / B. Liu, Z.W. Yu, D. He, Z.L. Zhu, J. Zheng et. al. // *J. Mater. C.* – 2017. – Vol. 5, № 22. – P. 5402–5410.
130. Jadhav T. Effect of end groups on mechanochromism and electroluminescence in tetraphenylethylene substituted phenanthroimidazoles / T. Jadhav, J.M. Choi, B. Dhokale et al. // *J. Phys. Chem. C.* – 2016.– Vol. 120, № 33. – P. 18487–18495.
131. Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. Volume 3* / Z. Wang // Wiley Verlag. – 2009. – S. 2293–2297.
132. Yi-Feng Sun The synthesis, two-photon absorption and blue upconversion fluorescence of novel, nitrogen-containing heterocyclic chromophores / Yi-FengSun,WeiHuang, Chang-Gui Lu, Yi-Ping Cui// *Dyes and Pigments* – 2009.– Vol. 81, № 1.– P. 10–17.
133. Li-MinWang. Ytterbium triflate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles through three-component condensation of benzil, aldehydes and ammonium acetate W. Li-Min, W. Yong-Hong HeTian, Y. Yin-Fang // *J. Fluor. Chem.*– 2006.– 12 – Vol.127, № 12. – P. 1570–1573.
134. Domańska U. Solubility of imidazoles in ketones / U. Domańska M.K. Kozłowska // *F. P. Equilibria.*– 2003 – Vol. 206, № 1–2.– P. 253–266.
135. Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. Wiley Verlag, 2009.* – Vol. 3. – P. 2293.
136. Tymoshenko D.O. On the development of organic chemistry in Ukraine / D.O. Tymoshenko // *ARKIVOC.* – 2005. –VIII. –P. 1–3.
137. Grimmett M.R. *Imidazoles:In Science of Synthesis* / Neier R., ed. – Stuttgart: Thieme, 2002. – Vol. 12. –P. 325–528.
138. Вахула А.Р. Синтез 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолів / А.Р. Вахула, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // *Наукові записки*



- Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2014. – № 21. – С. 3–5.
139. Пат. 94590 Україна, МПК C07D 233/54, C07D 307/48. Спосіб одержання заміщених 2-(5-арил-5-фурил)-4,5-діарил-1*H*-імідазолів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, О.І. Лесюк, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 2014 03921; заявл. 14.04.2014; опубл. 25.11.2014. Бюл.№ 22.
140. Lytvyn R. Synthesis and photophysical properties of 4,5-diphenyl-2-(5-aryl-2-furyl/thienyl/pyrrolyl)-1*H*-imidazoles / R. Lytvyn, Yu. Horak, A. Vakhula, Y. Danyliv, M. Obushak, J.V. Grazulevičius // 10<sup>th</sup> International Conference «Electronic processes in organic and inorganic materials» / Book of Abstracts, 23–27 May, 2016. – Ternopil. – P. 121.
141. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / M.R. Grimmett, A.R. Katritzky, C.W. Rees eds. // Oxford: Pergamon. – 1984. – Vol. 5. – P. 457–498.
142. Eisner U. The chemistry of dihydropyridine / U. Eisner, J. Kuthant // Chem. Rev. – 1972. – Vol. 72, № 1. – P. 1–42.
143. Машковский М. Д. Лекарственные средства (14 издание) // М. 2000.– Т.1, 2.
144. Šupka P. Synthesis and spectral properties of substituted 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines / P. Šupka, J. Bella and A. Martvoň // Collect. Czech. Chem. Commun. –1987. – Vol. 52. – P. 742 – 751.
145. Пат. 94002 Україна, МПК A61K 31/4422. Спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридин-дикарбоксилатів / Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 201404731; заявл. 05.05.2014; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20.
146. Пат. 115688 Україна, МПК A61K 31/505, A61K 31/47, A61P 35/00. Спосіб одержання 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, Є.-О.В. Лаба,

М.Д. Обушак; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u 2016 11048; заявл. 03.11.2016; опубл. 25.04.2017. Бюл.№ 8.

147. Вахула А. Синтез 8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідино[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, О. Лесюк, Н. Козлов, І. Максимович, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип. 56, Ч. 2. – С. 254–258.

148. Kamran A.M. Identification of acridinyl hydrazides as potent asparticprotease inhibitors / M.A. Kamran A,W. Ahmed, I. A. Khan,and al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. –2008. – Vol. 18 – P. 3011–3015.

149. Kumari R. Acridine: a versatileheterocyclic nucleus/ R. Kumari, M. Kaur and M. Kumar. // Acta Poloniae Pharma. – Drug Research. – 2012. – Vol. 69, №1. – P. 3 – 9.

150. Пат. 103600 Україна, МПК А61К 31/4422, С07С 47/542, С07D 307/36. Спосіб одержання 9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2Н,5Н)-діонів / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 2015 05596; заявл. 08.06.2015; опубл. 25.12.2015. Бюл. № 24.

151. Вахула А.Р. Нові варіанти реакції Ганча / А.Р. Вахула, Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" / Тези доп., 22–23 квітня, 2014. – Харків. – С. 189 – 190.

152. Manna K. 2-Amino-3-cyanopyridine: a bioactive scaffold / K. Manna, P.S. Ghosh, M. Das, U. Banik, A. Das // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2014. – Vol. 5, №. 6. – P. 2158–2163.

153. Gouda M.A. Chemistry of 2-amino-3-cyanopyridines / M.A. Gouda, M.A. Berghot, G.E. Abd El Ghani, Abd El-Galil M. Khalil // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, №. 3. – P. 297–330.

154. Lauria A. Synthesis and Biological Activities of a New Class of Heat Shock Protein 90 Inhibitors, Designed by Energy-Based Pharmacophore Virtual

- Screening / A. Lauria, I. Abbate, C. Gentile, F. Angileri, A. Martorana, A.M. Almerico // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56, № 8. – P. 3424–3428.
155. Rodríguez H. Solvent-free synthesis of 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones under microwave irradiation / H. Rodríguez, M. Suarez, R. Perez, A. Petit, A. Loupy // *Tetrahedron Let.* – 2003.– Vol. 44, № 18. – P. 3709-3712.
156. Вахула А. Синтез 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів чотирикомпонентною реакцією / А. Вахула, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Р. Литвин // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 292–295.
157. Litvinov Y.M. Synthesis, Structure, Chemical Reactivity, and Practical Significance of 2-Amino-4*H*-pyrans / Y.M.Litvinov, A.M.Shestopalov // *Adv. Heterocycl. Chem.*– 2011. –Vol. 103. – P. 175–260.
158. DeSimone R.W. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery / R.W. DeSimone, K.S. Currie, S.A. Mitchell, J. W. Darrow, D.A. Pippin, // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* –2004. – Vol. 7, № 5. – P. 473–493.
159. Anderson D.R. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2 (MK-2) / D.R. Anderson, S. Hegde, E. Reinhard et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1587–1590.
160. Konkoy C.S. Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-1-benzopyrans and benzothiopyrans and the use there of as potentiators of AMPA / C.S.Konkoy, D.B. Fick, S.X. Cai et al // *Patent, WO 0075123, 2000.*
161. Jensen A.A. Discovery of the First Selective Inhibitor of Excitatory Amino Acid Transporter Subtype 1 /A.A. Jensen, M.N. Erichsen, C.W. Nielsen, T.B. Stensbol, J.Kehler, L. Bunch // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 4. – P. 912–915
162. Santosh V. An Expedient One-pot Approach for the Synthesis of 2-Amino-4*H*-chromenes Catalyzed by 3-Nitrophenylboronic Acid / V. Santosh, S.S. Pandalwar, S.R. Bhusare // *Chem. Biol. Interface* – 2016.– Vol.6, № 3. – P 171–180.
163. Fan X. Ionic liquid promoted Knoevenagel and Michael reactions / X. Fan, X. Hu, X. Zhang, J. Wang // *Austr. J. Chem.* – 2004 – Vol. 11. – P. 1076–1071.

164. Вахула А. Синтез 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / А. Вахула, Є.-О. Лаба, Р. Литвин, В. Кінжибало, О. Лесюк, О. Мотовильський, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2018. – Вип. 59, Ч. 2. – С. 300–304.
165. Lagoja I.M. Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds // Chem. Biodiversity. – 2005. – Vol. 15. – P. 1–2.
166. Crespo A. Exploring the influence of the substituent at position 4 in a series of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one A(2B) adenosine receptor antagonists / A. Crespo, A.E. Maatougui, J. Azuaje et al. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, №3. – P. 316–321.
167. Suresh S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective / S. Suresh, J.S. Sandhu // Arkivoc. – 2011. – P. 66–133.
168. Горак Ю.І. 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти та їх протимікробна активність / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук; М.Д. Обушак і ін. // Ukr. Bioorg. Acta. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 49–54.
169. Wang G. Small-molecule activation of the TRAIL receptor DR5 in human cancer cells / G.Wang, X. Yu. Wang, N.,Williams, D. L. Holmes and al. // Nat. Chem. Biol. – 2013. – Vol. 9, № 2. – 84–89.
170. Terracciano S. Structural Insights for the Optimization of Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one Based mPGES-1 Inhibitors / S .Terracciano, G. Lauro; M. Strocchia et al.// ACS Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P 187–191.
171. Glasnov T.N. Microwave-Assisted Dimroth Rearrangement of Thiazines to Dihydropyrimidinethiones: Synthetic and Mechanistic Aspects / T.N. Glasnov, D.J Vugts, M.M. Koningstein, B. Desai, W.M.F. Fabian, R.V.A. Orru, & C.O. Kappe, // QSAR & Com. Science. – 2006. – Vol. 25, № 5–6. –P. 509–518.
172. Obushak N.D. 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 / N.D.Obushak, Yu.I.Gorak, V.S. Matiichuk, R.Z. Lytvyn // Russ. J. Org. Chem.– 2008. – Vol. 44.– P. 1689.

173. Gorak Yu.I. 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 / Yu. I.Gorak, N. D. Obushak, V. S. Matiichuk; R. Z. Lytvyn, // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 541–550.
174. Novina J.J. Crystal structure of ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate / J.J. Novina, G. Vasuki, M. Suresh, M.S. Padusha // Acta Crystallogr. E. – 2015. – 71(Pt 3). – o206.
175. Vakhula A.R. 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction / A.R. Vakhula, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.I. Lesyuk, V. Kinzhybalo, F.I. Zubkov, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol 54, №5. – P. 545–549.
176. Ghosh A.K. Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with Novel Tricyclic P2 Ligands: Design, Synthesis, and Protein–Ligand X-ray Studies /A.K. Ghosh, G.L. Parham, C.D. Martyr, P.R. Nyalapatla and al. // J. Med. Chem. – 2013. – Vol 56, №17. – P. 6792–6802.
177. Palchykov V.A. Dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one-1,1-dioxide – a versatile building block for the synthesis of new thiopyran-based heterocyclic systems / V.A. Palchykov, R. M. Chabanenko, V.V. Konshin, V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.A. Chigorina, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, A.R. Vakhula, M.D. Obushak, A.V. Mazepa // New J. Chem. – 2018. – Vol. 42, № 2.– P. 1403–1412.
178. Вахула А.Р. Синтез 2-[(5-арил-2-фурил)метиліден]бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів трикомпонентною реакцією / А.Р. Вахула, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. хім. – 2015. – № 22. – С. 3–5.
179. Negwer M. Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms / M. Negwer, H.-G. Scharnow, W. Eds // . – 2007. – Vol.12. – P. 1–4138.

180. Lukevits E. Biological activity of furan derivatives (review) / E. Lukevits and L. Demic // *Chem. of Heterocyclic Compound*– 1993. – Vol.29, №3. – P. 243 – 267.
181. Moya-Garzon M.D. Salicylic Acid Derivatives Inhibit Oxalate Production in Mouse Hepatocytes with Primary Hyperoxaluria Type 1 / M.D. Moya-Garzon M. Higuera, C. Penalver, et al. // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, №16. – P. 7144–7167.
182. Denton T.T. Identification of the 4-Position of 3-Alkynyl and 3-Heteroaromatic Substituted Pyridine Methanamines as a Key Modification Site Eliciting Increased Potency and Enhanced Selectivity for Cytochrome P-450 2A6 Inhibition / T.T. Denton, P. Srivastava, Z. Xia, et al.// *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61. – P. 7065–7086.
183. Zhu J. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis / J. Zhu; Q. Wang, M. Wang, W., Eds // Weinheim: Wiley. – 2014.
184. Merkul E. Three-Component Synthesis of *N*-Boc-4-iodopyrroles and Sequential One-Pot Alkynylation / E. Merkul, C. Boersch, W. Frank // *Org. Lett.* – 2009. – Vol.11 №11. – P. 2269–2272.
185. Yamamoto Y. Domino Coupling Relay Approach to Polycyclic Pyrrole-2-carboxylates / Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, №31. – P. 10804–10805
186. Marcaccini S. The use of isocyanides in heterocyclic synthesis. A review/ S Marcaccini, T.Torroba // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1993.– Vol. 25, № 2. – P. 141–208.
187. Doemling A. Multicomponent Reactions with isocyanides / A. Doemling, I .Ugi // *Angew. Chem Int. Ed.* – 2000.– Vol. 39, № 18. – P. 3168–3210.
188. Levi L. Multicomponent syntheses of functional chromophores / L. Levi, J.J Thomas // *Chem. Soc. Rev.* – 2016 – Vol. 45. – P. 2825–2846.
189. Gavande N.S. Design and Structure-Guided Development of Novel Inhibitors of the Xeroderma Pigmentosum Group A (XPA) Protein–DNA Interaction / N.S. Gavande, P.V. Vere-Carozza, A.K. Mishra, T.L. Vernon, K.S. Pawelczak, J.J. Turch // *J. Med. Chem.* – 2017. –Vol. 60. – P. 8055–8070.

190. Koehler C. Acids for Diels-Alder Reactions in Living Cells / T. Plass, S. Milles, C. Koehler, J. Szymański, R. Mueller and al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51, № 17. – P. 4166–4170.
191. Marcaccini S. The use of isocyanides in heterocyclic synthesis. A review / S. Marcaccini, T. Torroba // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1993. – Vol. 25, № 2. – P. 141–208.
192. Ugi I. The chemistry of isocyanides, their MultiComponent Reactions and their libraries / I. Ugi, B. Werner, A. Doemling. // *Molecules* – 2003. – Vol. 8. – P. 53–66.
193. Banfi L. The Passerini Reaction. / L. Banfi, R. Riva // *Org. React.* – 2005. – P. 1–140.
194. El Kaim L. Beyond the Ugi reaction: less conventional interactions between isocyanide and iminium species / L. El Kaim, L. Grimaud // *Tetrahedron.* – 2009 – Vol. 65, №11. – P 2153–2171.
195. Orru R.V.A. Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II. / R.V.A. Orru, E. Ruijter, Eds. // Springer. – 2010.
196. Doemling A. Multicomponent Reactions with isocyanides/ A. Doemling, I. Ugi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, № 18. – P. 3168–3210.
197. Горак Ю. Арилювання 3-(2-фурил)акролеїну солями солями арендіазонію / Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Литвин, А. Вахула, Ю. Гомза, Є.-О. Лаба, В. Матійчук // *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2014. – Вип.55. – С.355–359.
198. Пат. 93927 Україна МПК C07D 209/00, C07D 209/02, C07D 209/44. Спосіб одержання 6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів / Горак.Ю.І., Литвин Р.З, Вахула А.Р., Гомза Ю.В., Обушак М.Д. заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № u 201403922; заявл. 14.04.2014; Опубл. 27.10.2014. Бюл. 20.
199. Burke M.D., Discovery of Small Molecules A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis / M.D. Burke, S.L. Schreiber // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 46–58.

200. Ma Z. Synthesis of functionalized quinolines via Ugi and Pd-catalyzed intramolecular arylation reactions / Z. Ma, Z. Xiang, T. Luo et al. // *J. Comb. Chem.* – 2006. – Vol. 8, № 5. – P. 696–704.
201. Gedey S. Liquid-phase combinatorial synthesis of alicyclic  $\beta$ -lactams via Ugi four-component reaction / S. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fulop // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 11. – P. 1967–1969.
202. Ядерний магнітний резонанс: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Ю.М. Воловенко, О.В. Туров. - К.; Ірпінь: Перун, 2007. – 475 с.



## ДОДАТОК А

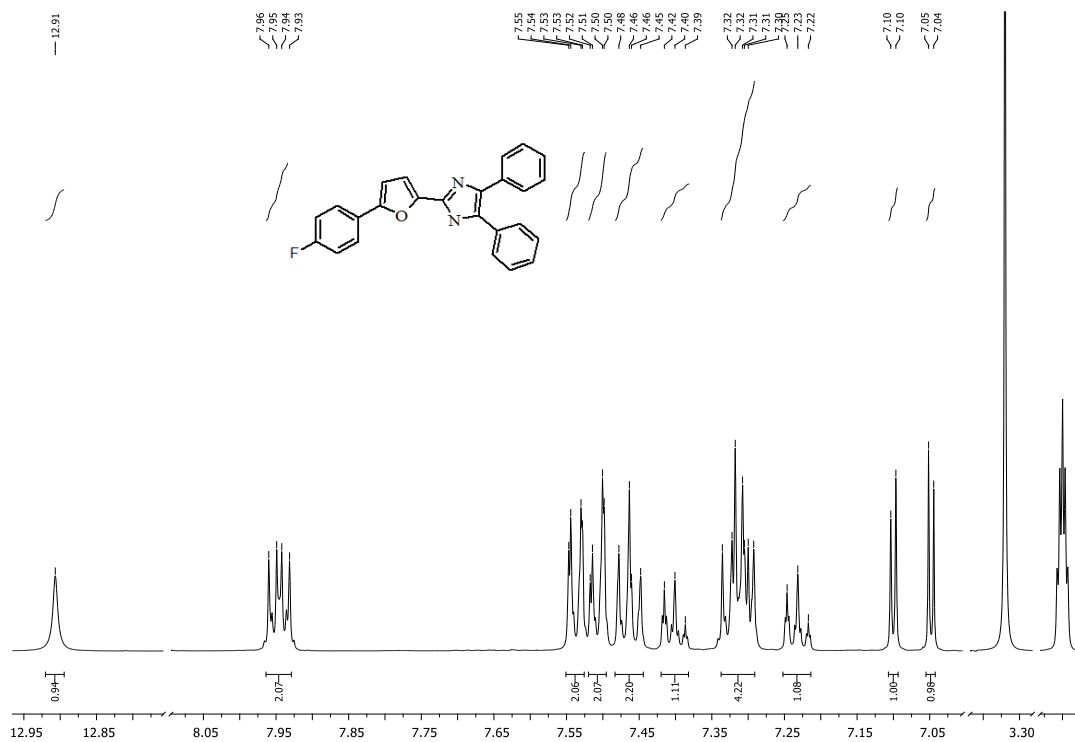
Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  деяких синтезованих речовинРис. А.1 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-[5-(4-флуорофеніл)-2-фурил]-4,5діарил-1H-імідазолу **5d**

Рис.

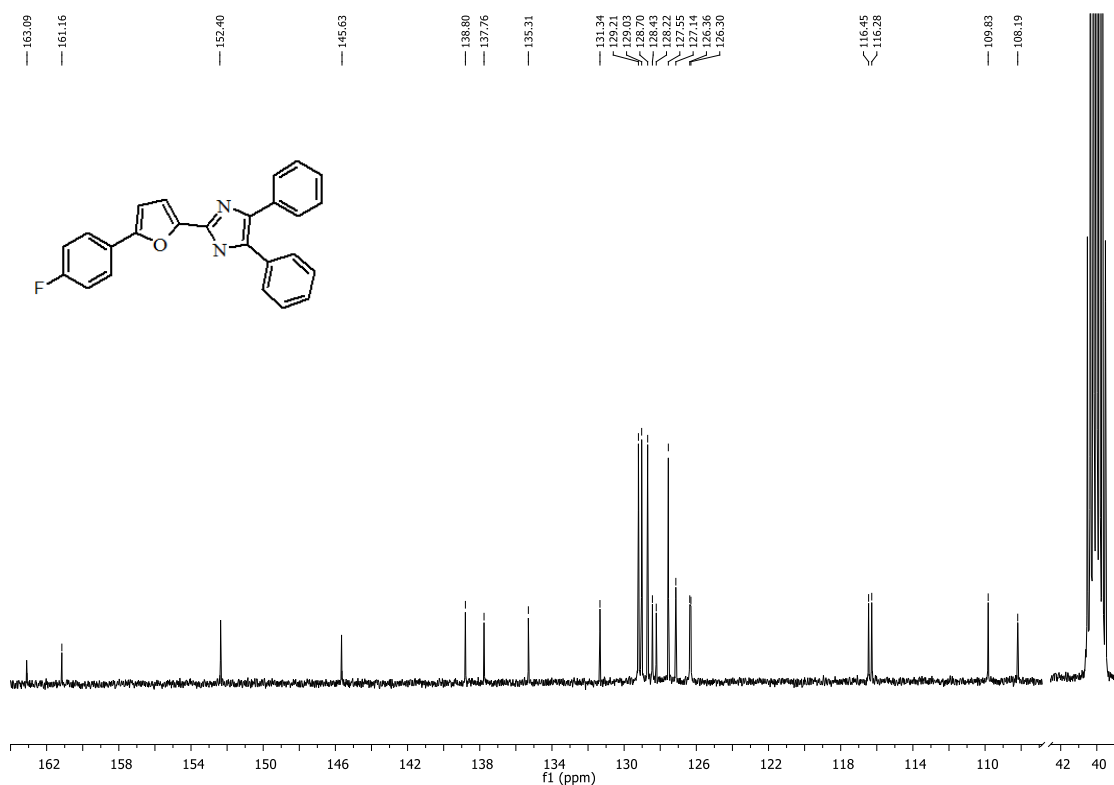
А.2 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-[5-(4-флуорофеніл)-2-фурил]-4,5діарил-1H-імідазолу **5d**

Рис. А.3 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-{5-ацетил-4[5-(дихлорофеніл)-фуран-2-іл]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3-іл}-етанону **7i**.

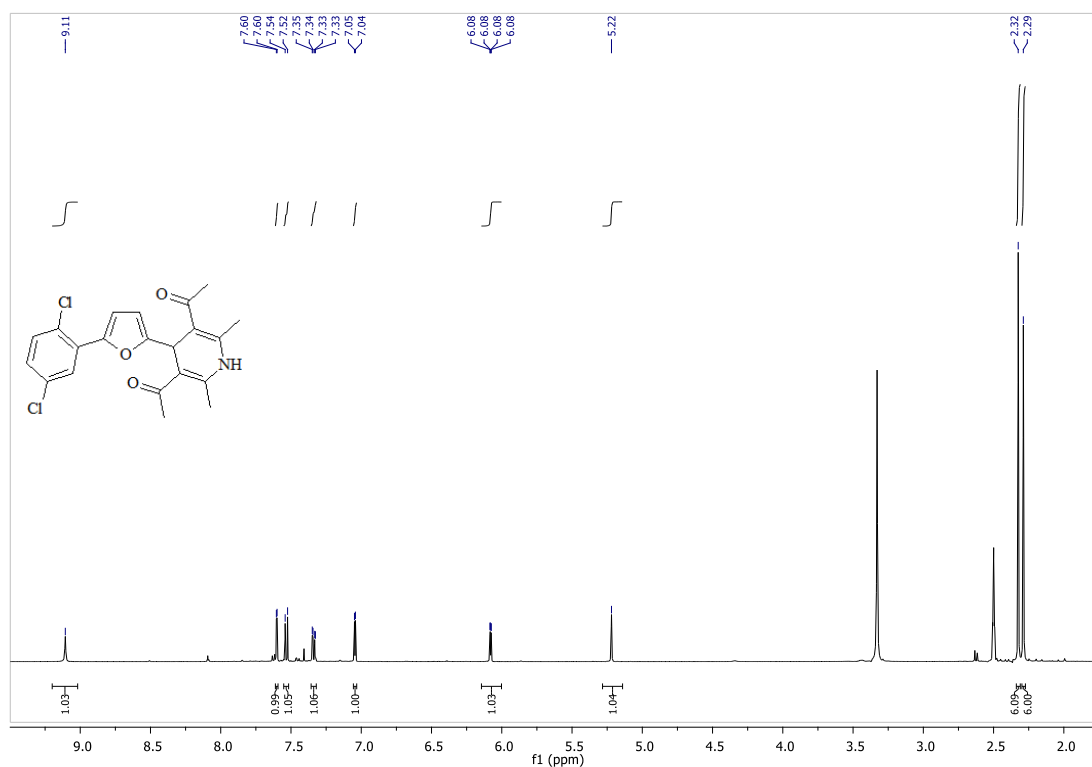


Рис. А.4 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-{5-ацетил-4[5-(дихлорофеніл)-фуран-2-іл]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3-іл}-етанону **7i**.

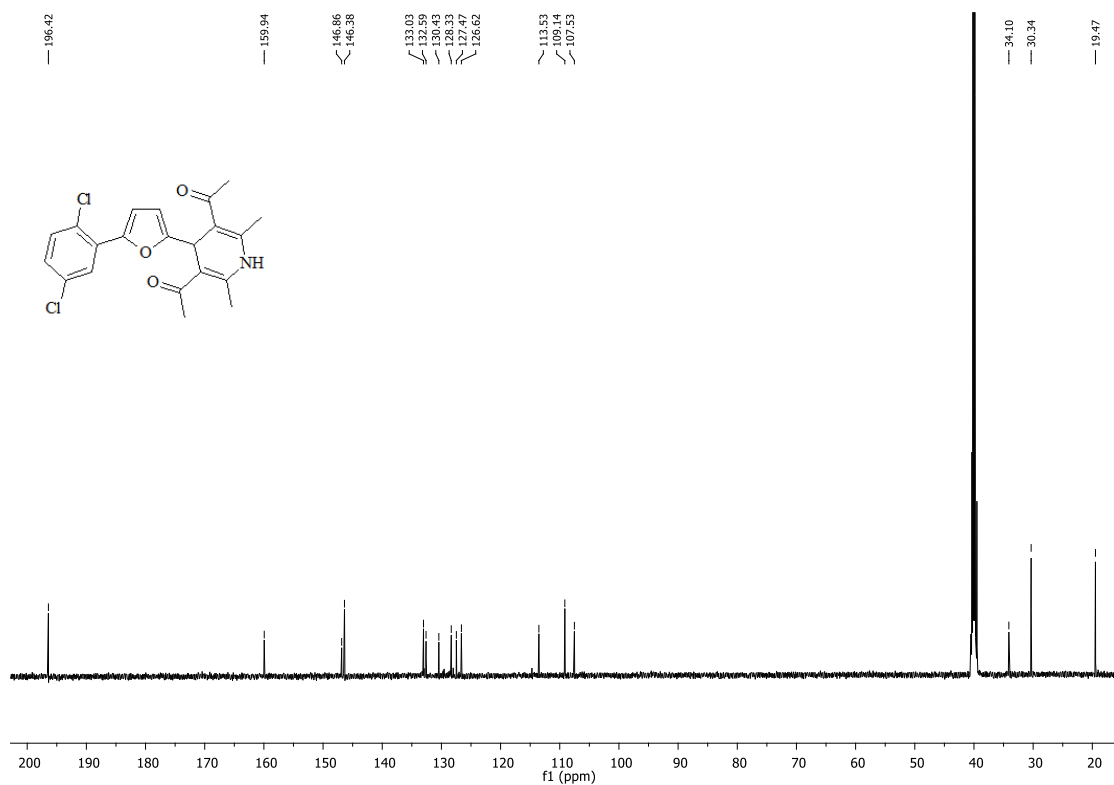


Рис. А.5 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  8,8-R-5-[5-(3-нітрофеніл)-2-фурил]-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріону **10h**

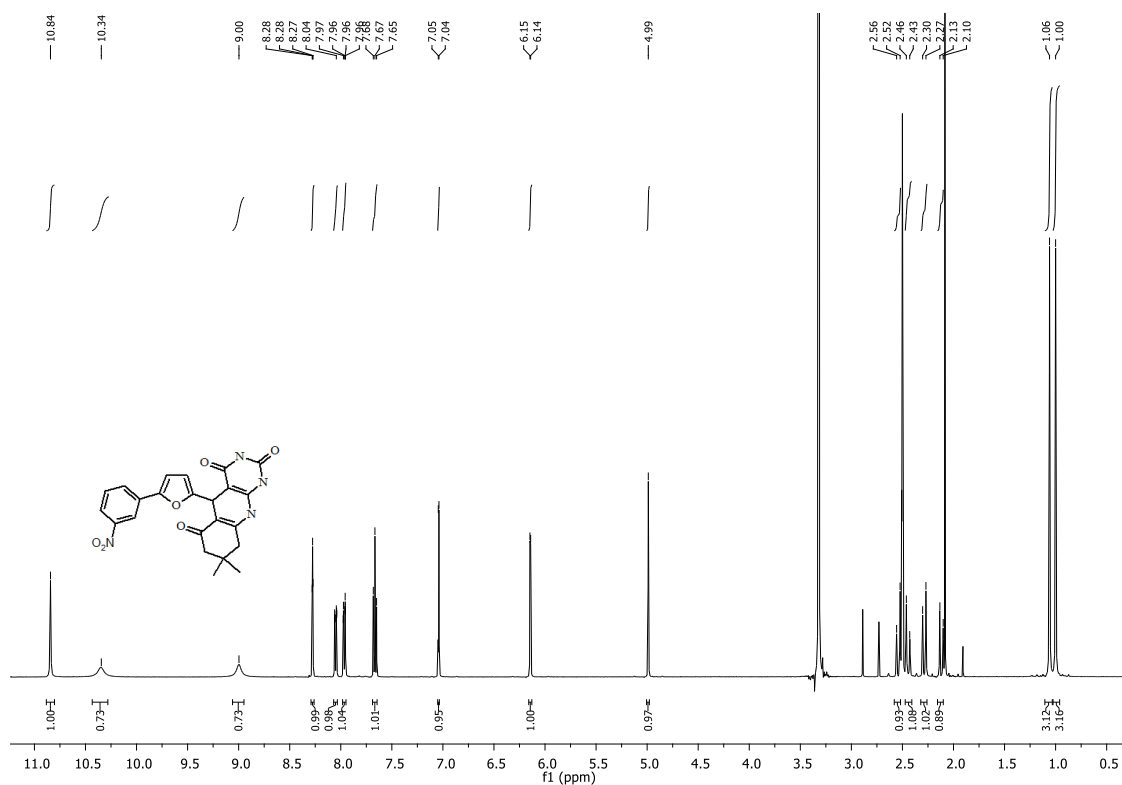


Рис. А.6 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  8,8-R-5-[5-(3-нітрофеніл)-2-фурил]-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріону **10h**

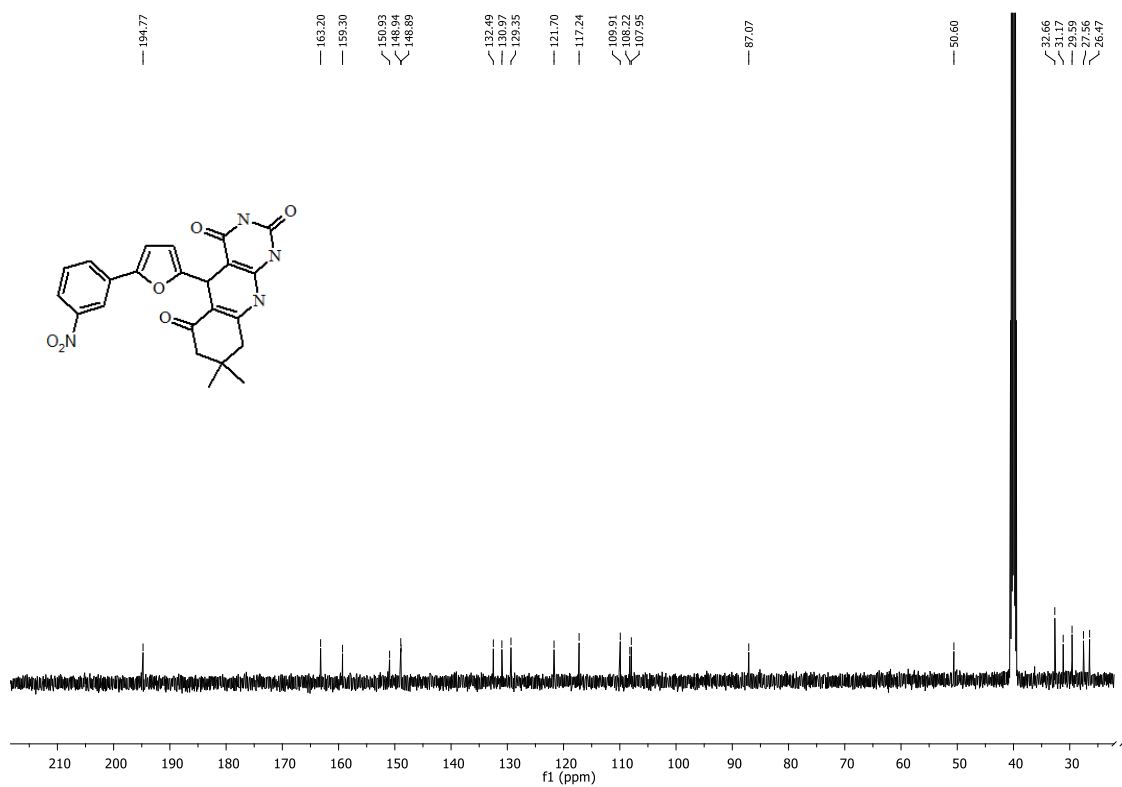


Рис. А.7 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11a**

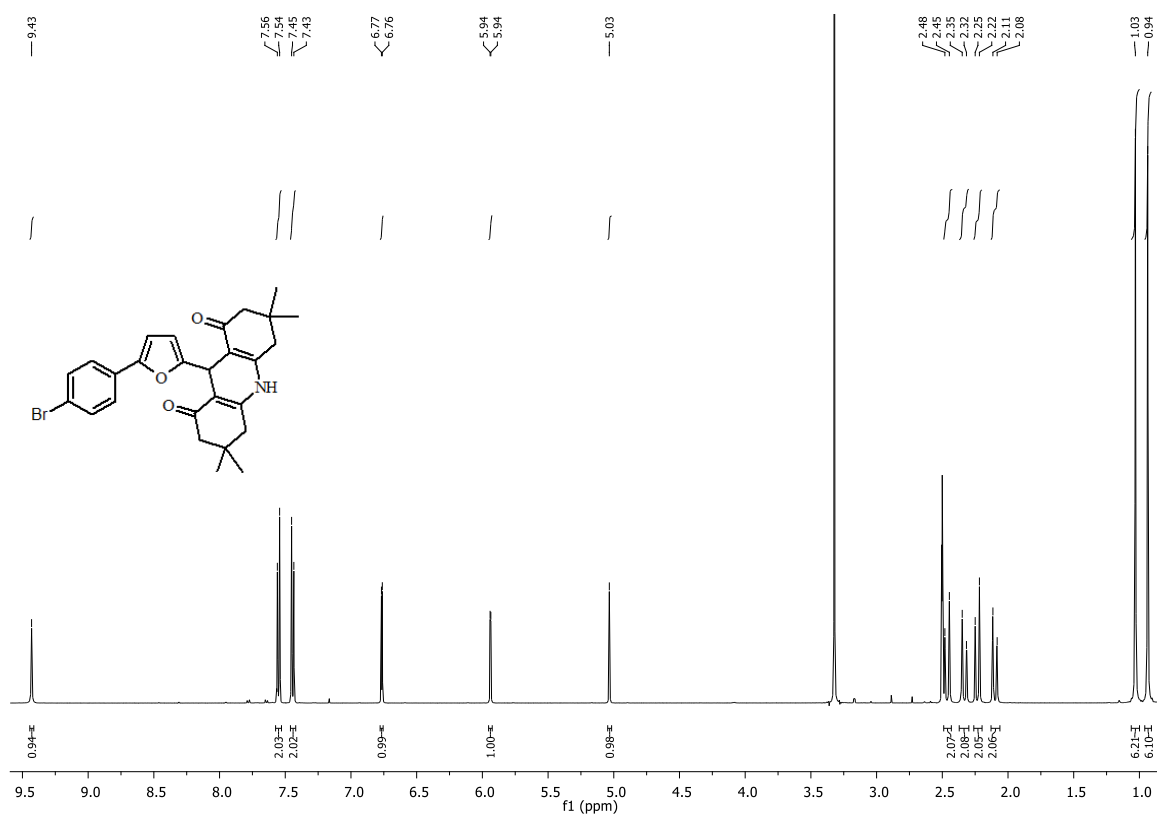


Рис. А.8 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11a**

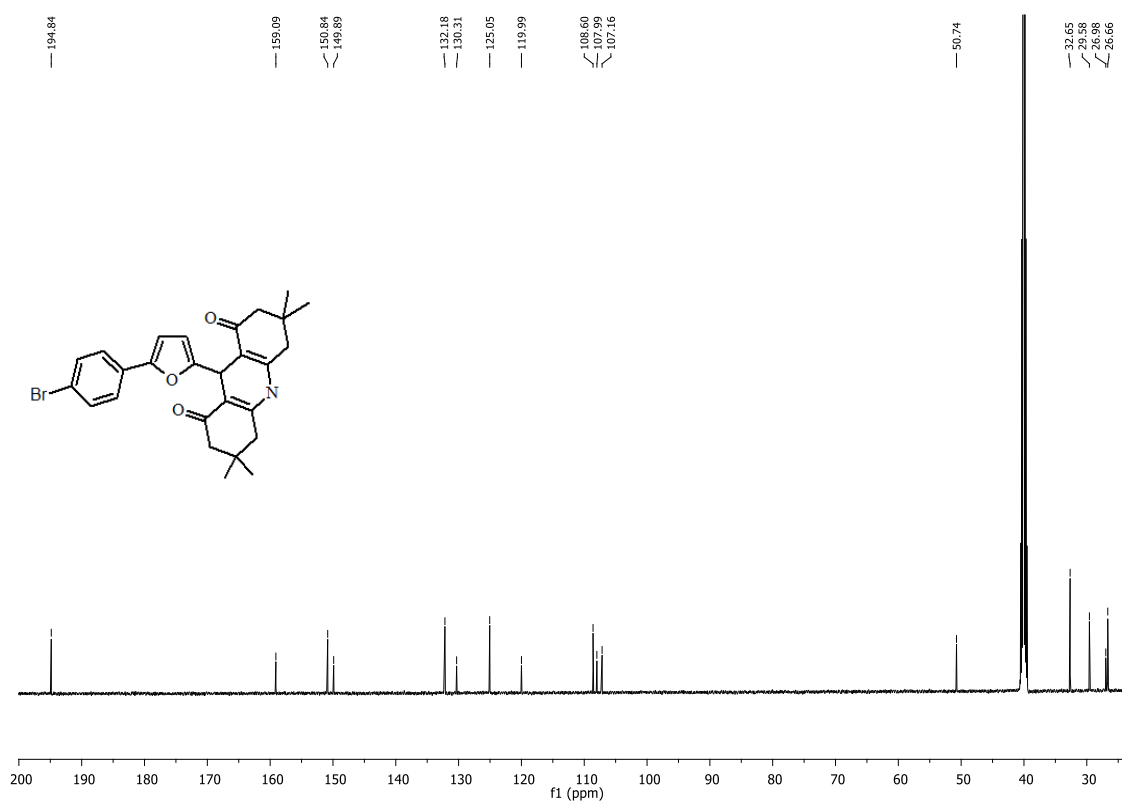


Рис. А.9 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-6-арил-4-[5-(2-хлорофеніл)-2-фурил]-піридино-3-карбонітрилу **14a**

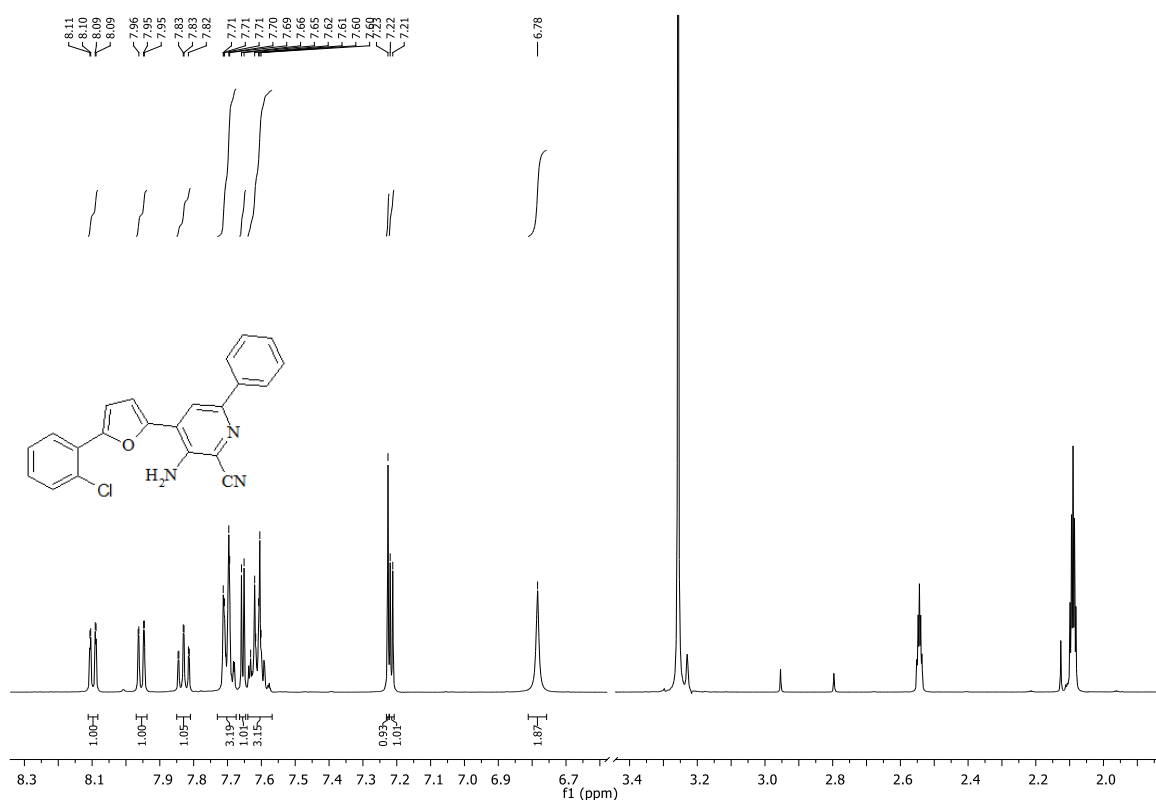


Рис. А.10 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-аміно-6-арил-4-[5-(2-хлорофеніл)-2-фурил]-піридино-3-карбонітрилу **14a**

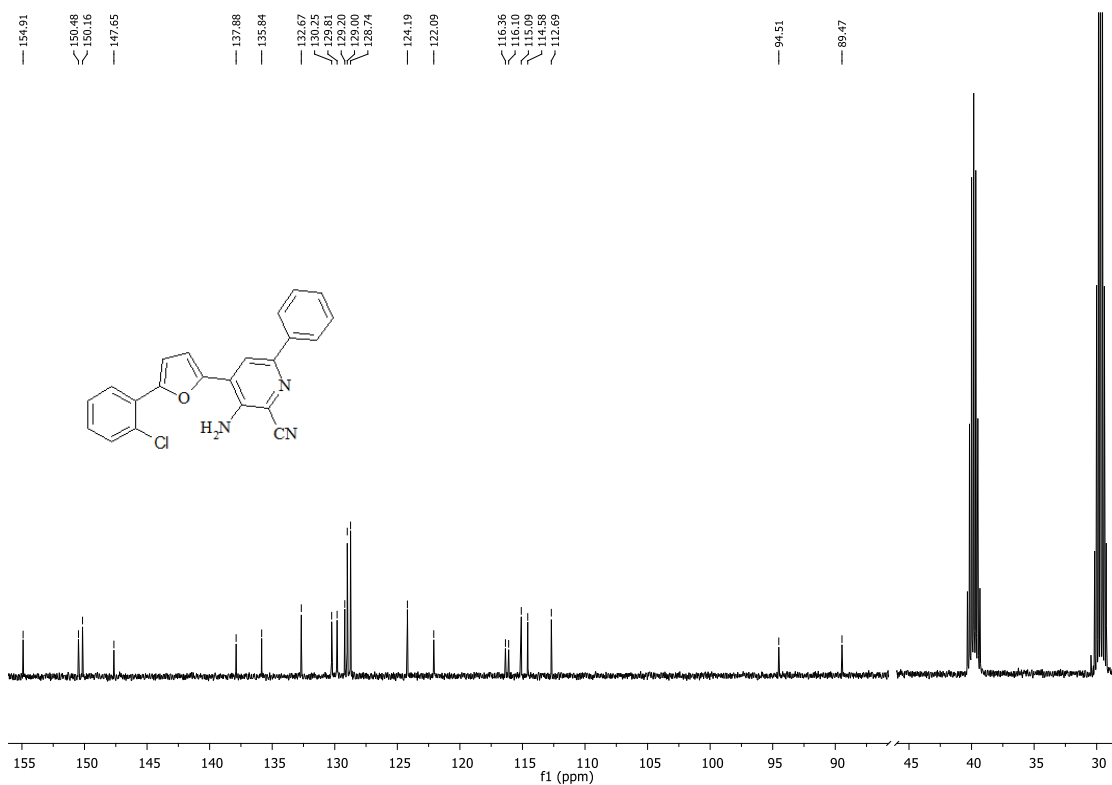


Рис. А.11 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокабонітрилу **15a**

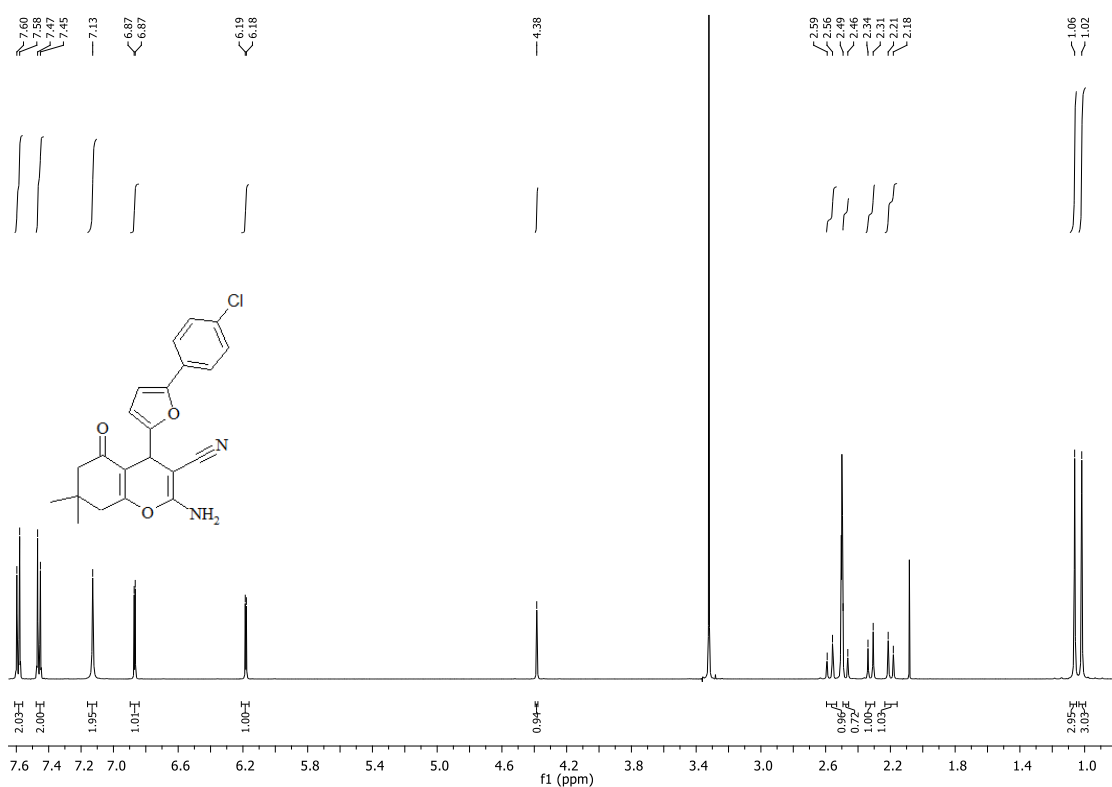


Рис. А.12 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокабонітрилу **15a**

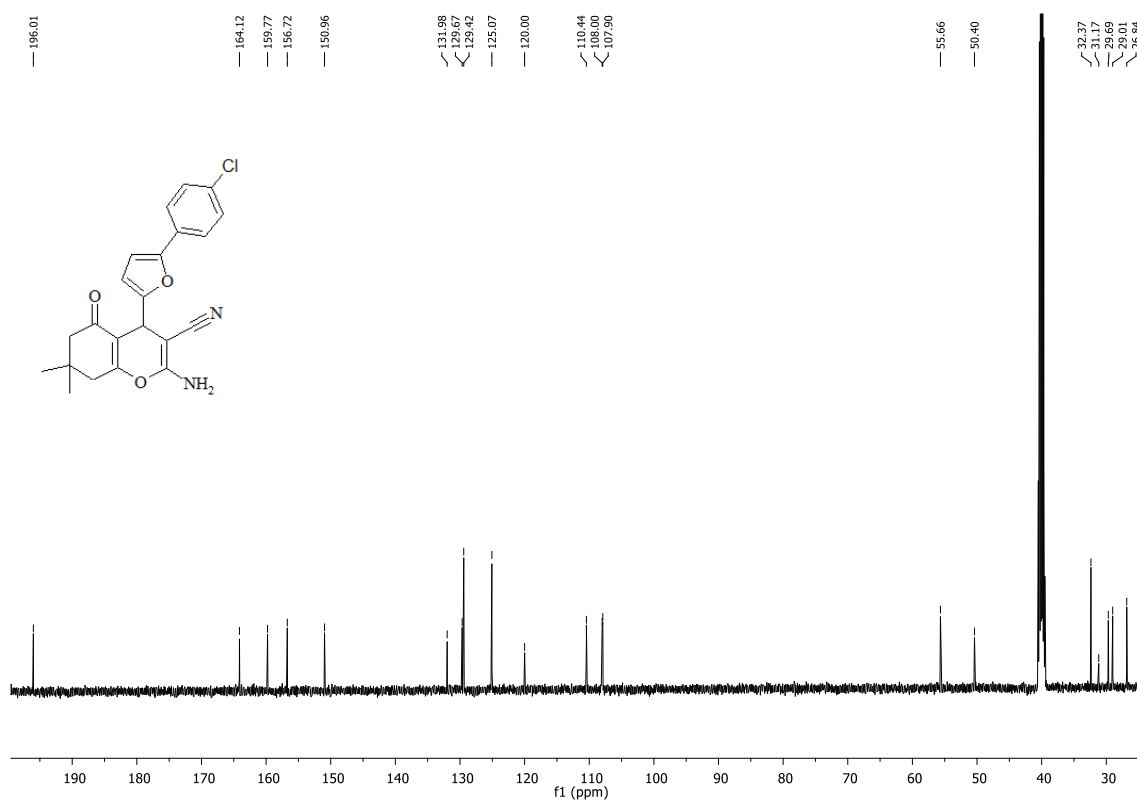


Рис. А.13 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  4-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **17c**

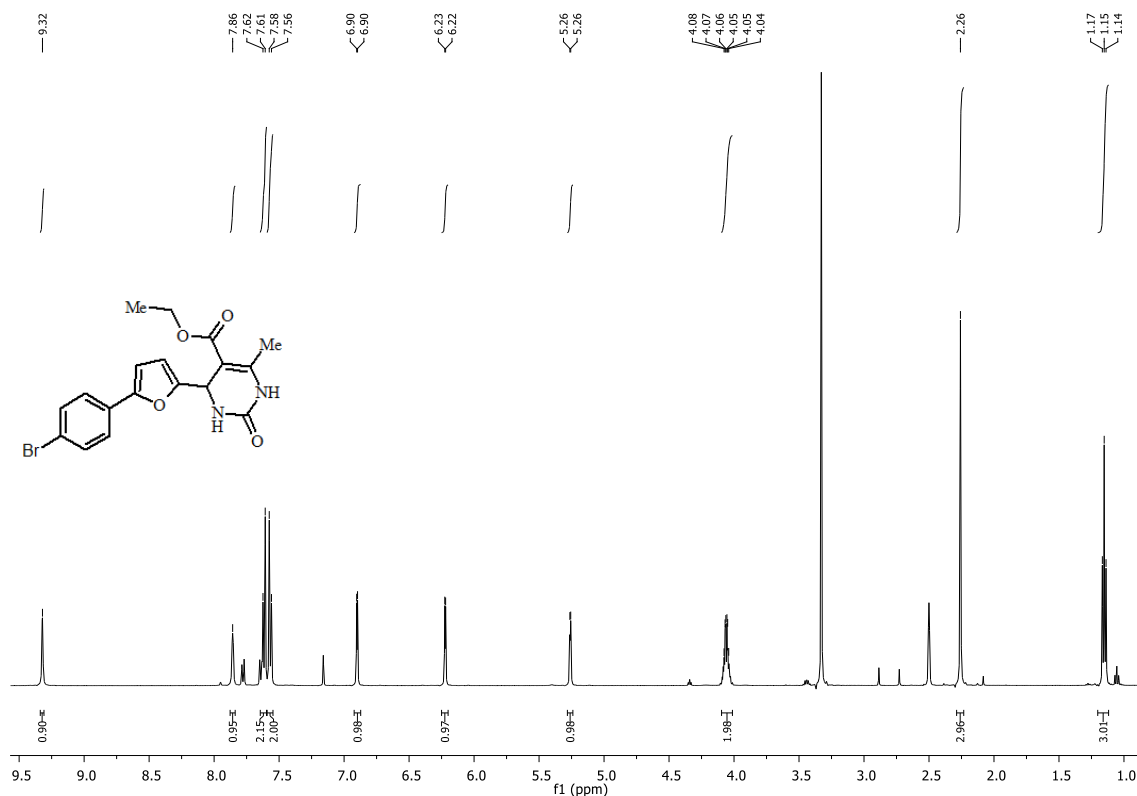


Рис. А.14 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  4-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **17c**

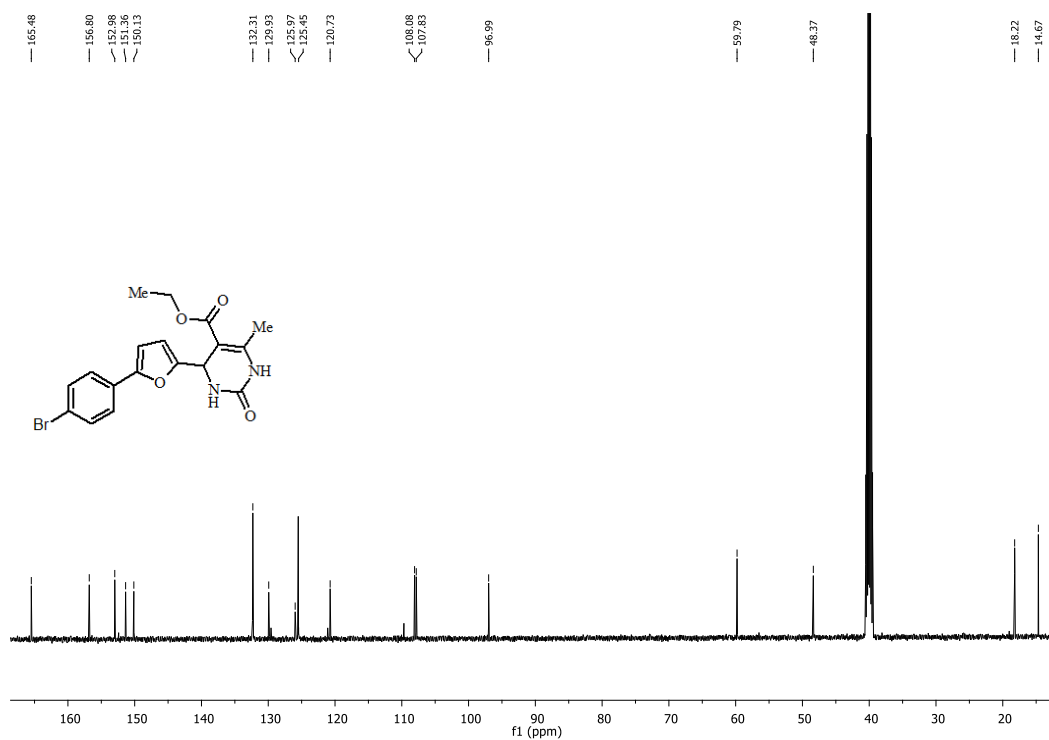


Рис. А.15 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-аміно-5-[5-(4-нітрофеніл)-2-фурил]-3,4-дигідро-1Н-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксиду **20c**

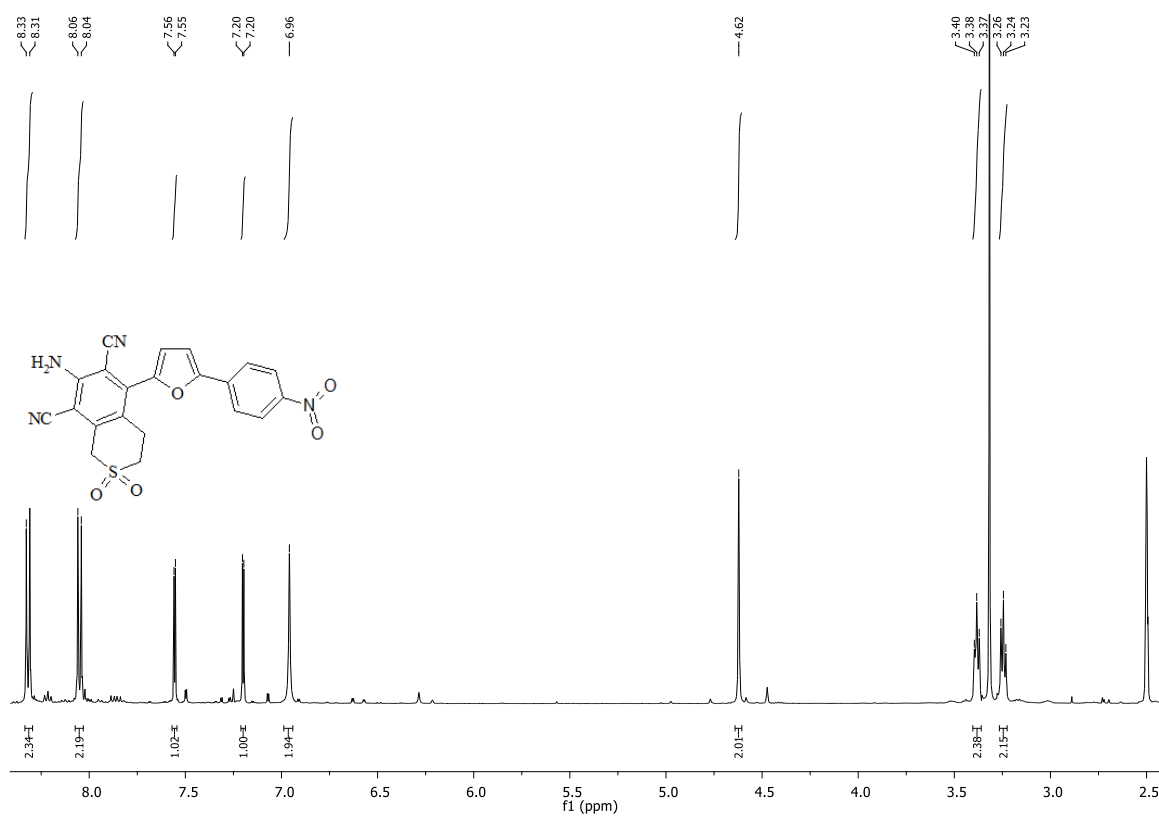


Рис. А.16 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  7-аміно-5-[5-(4-нітрофеніл)-2-фурил]-3,4-дигідро-1Н-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксиду **20c**

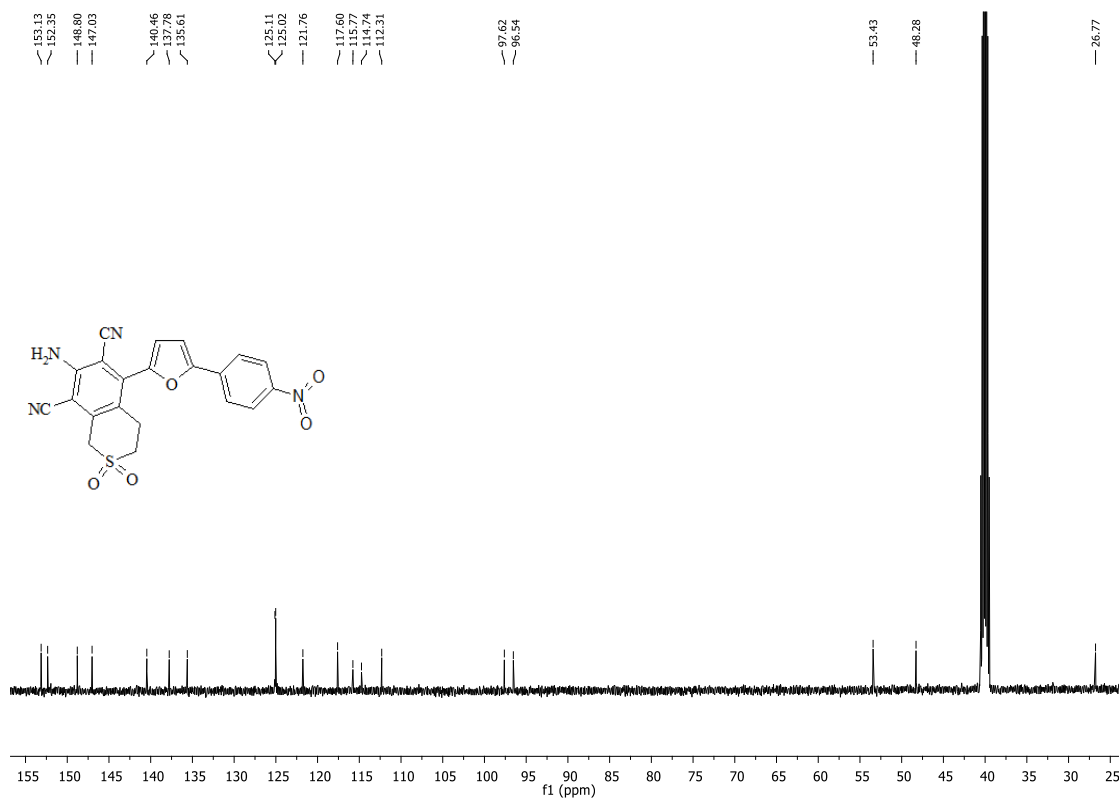




Рис. А.17 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-[5-(2-нітро-4-метоксифеніл)-2-фурил]метилен[1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-ону **23o**

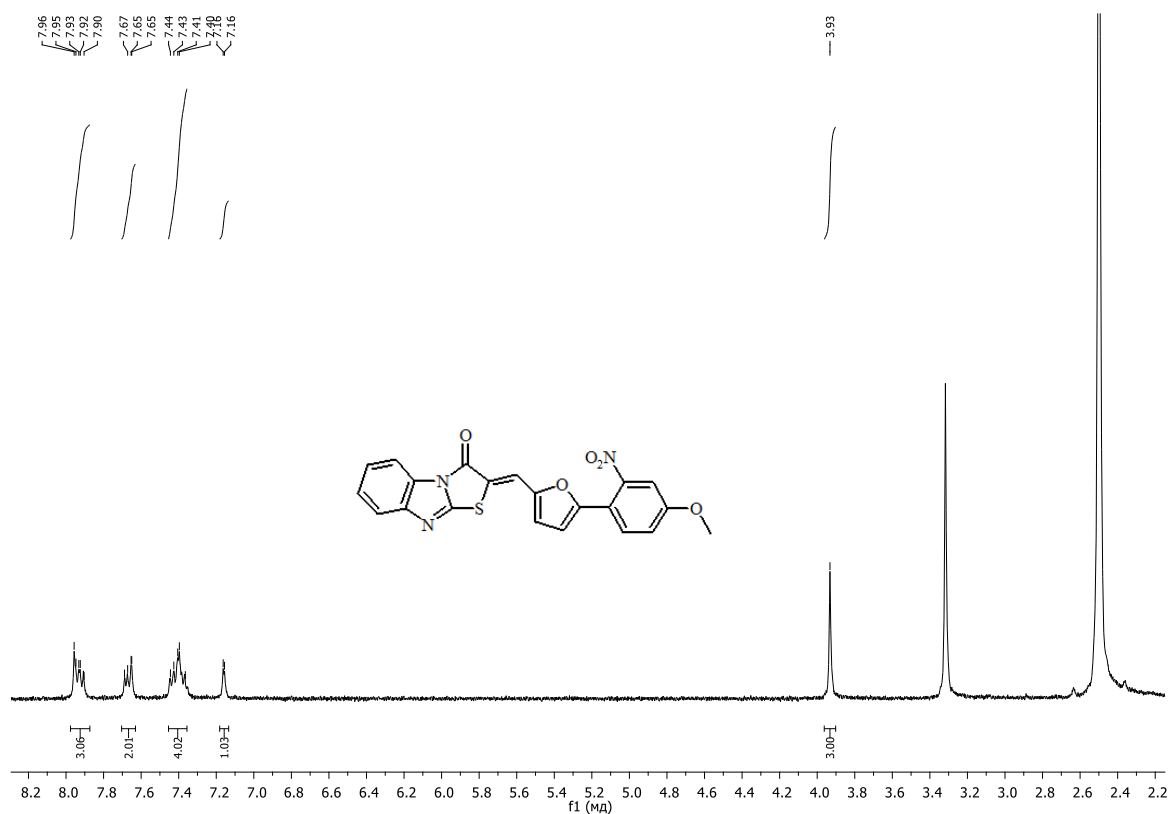
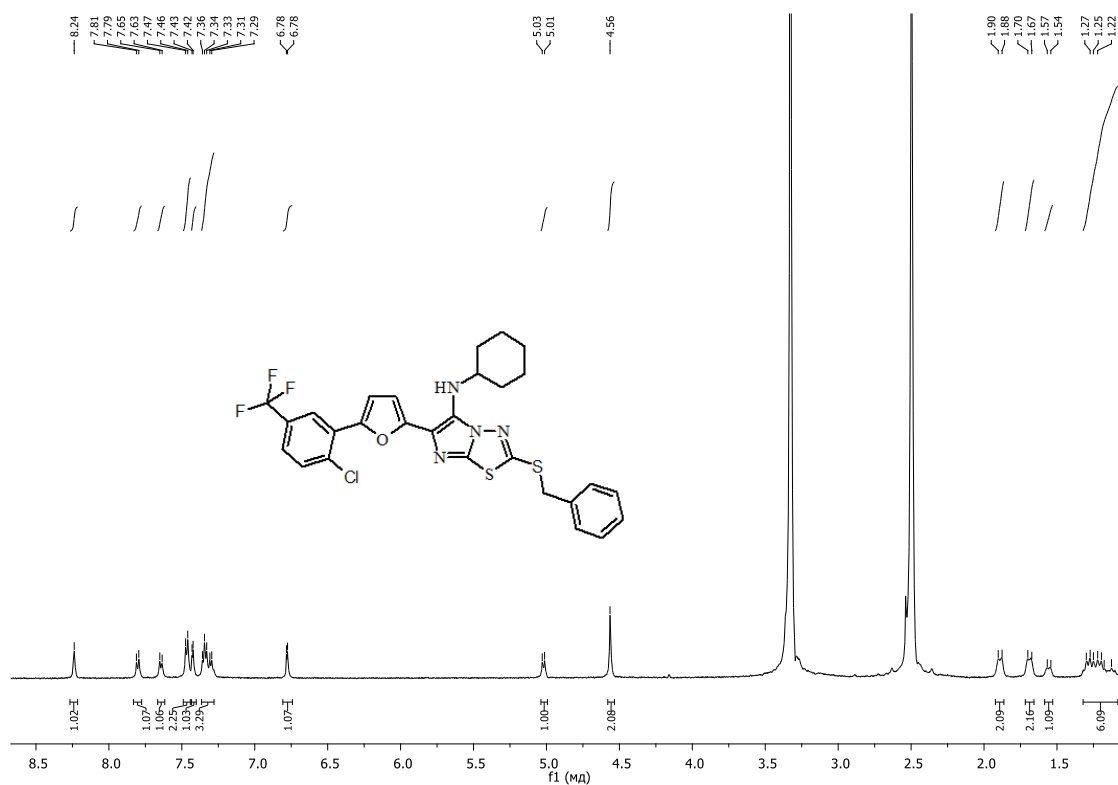


Рис. А.18 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-циклогексилімідазо-6-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометил-феніл)-2-фурил]-[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол(тіазол)([1,3]тіазол)-5-аміну **32e**





ДОДАТОК Б ДАНІ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛІЗУ  
СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

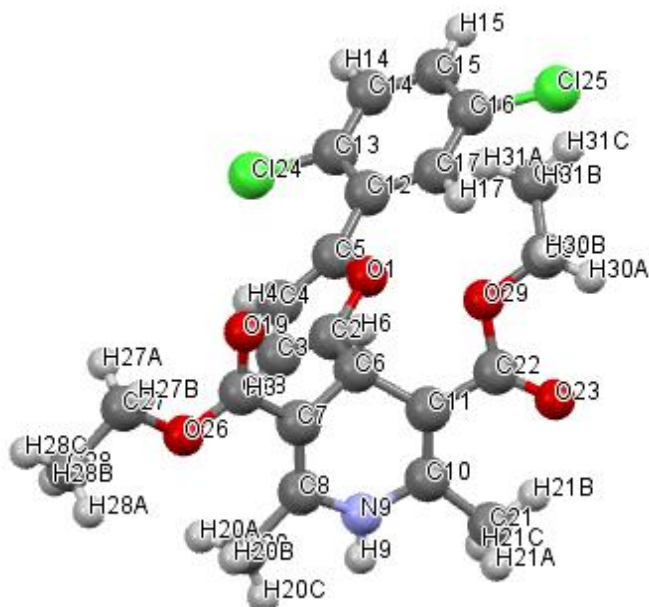


Рис. Б1 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **7i**

Табл. Б1 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки № **7i**:

Брутто-формула	$C_{23}H_{23}Cl_2NO_5$
Формульна маса, г/моль	464.32
Температура, К	100.00(16)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1}(2)$
Параметри комірки	
$a$ , Å	7.359(3)
$b$ , Å	9.571(3)
$c$ , Å	15.954(4)
$\alpha$ , °	84.99(3)
$\beta$ , °	78.55(3)
$\gamma$ , °	75.15(3)
$V$ , Å <sup>3</sup>	1063.8(6)
$Z$	2
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.450
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.342
$F(000)$	484

$\theta_{\max}, ^\circ$	29.55
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.61×0.41×0.13
Колір	безбарвний
Відбиття виміряні	13853
Відбиття незалежні	5076
Число параметрів, що підлягають уточненню	287
$S, Goof$	1.044
Фактори розбіжності( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1=0.0414, wR_1=0.0865$
Фактори розбіжності(усі рефлекси)	$R_2=0.0596, wR_2=0.0955$

Табл. Б2 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці № 7i

Міжатомні відстані		Валентні кути	
C124–C13	1.7420(19)	C2–O1–C5	106.91(13)
C125–C16	1.7462(19)	C18–O26–C27	117.44(13)
O1–C2	1.372(2)	C22–O29–C30	117.59(14)
O1–C5	1.386(2)	C8–N9–H9	115.4(13)
O26–C18	1.341(2)	C10–N9–H9	119.2(13)
O26–C27	1.452(2)	C10–N9–C8	123.13(15)
O29–C22	1.355(2)	C16–C17–H17	119.6
O29–C30	1.449(2)	C16–C17–C12	120.80(16)
O23–C22	1.214(2)	C12–C17–H17	119.6
O19–C18	1.223(2)	C12–C13–C124	121.27(14)
N9–H9	0.86(2)	C14–C13–C124	116.77(14)
N9–C8	1.384(2)	C14–C13–C12	121.95(17)
N9–C10	1.384(2)	C17–C16–C125	118.96(14)
C17–H17	0.9500	C17–C16–C15	121.73(17)
C17–C16	1.381(2)	C15–C16–C125	119.31(14)
C17–C12	1.407(2)	O1–C2–C6	117.58(15)
C13–C12	1.402(2)	C3–C2–O1	109.80(15)
C13–C14	1.385(2)	C3–C2–C6	132.62(16)
C16–C15	1.387(3)	C17–C12–C5	118.28(15)
C2–C6	1.502(2)	C13–C12–C17	116.73(16)
C2–C3	1.350(2)	C13–C12–C5	124.99(16)
C12–C5	1.463(2)	C16–C15–H15	120.9
C15–H15	0.9500	C14–C15–C16	118.23(16)
C15–C14	1.385(3)	C14–C15–H15	120.9
C14–H14	0.9500	C13–C14–H14	119.7
C7–C18	1.463(2)	C15–C14–C13	120.54(16)
C7–C8	1.360(2)	C15–C14–H14	119.7
C7–C6	1.519(2)	C18–C7–C6	115.94(14)
C11–C22	1.472(2)	C8–C7–C18	125.20(16)

C11-C6	1.530(2)	C8-C7-C6	118.60(15)
C11-C10	1.355(2)	C22-C11-C6.	120.15(15)
C4-H4	0.9500	C10-C11-C22	121.97(15).
C4-C5	1.355(2)	C10-C11-C6	117.87(15)
C4-C3	1.425(2)	C5-C4-H4	126.6
C8-C20	1.503(2)	C5-C4-C3.	106.89(16)
C6-H6	1.0000	C3-C4-H4	126.6
C10-C21	1.497(2)	O26-C18-C7	114.06(15)
C3-H3	0.9500	O19-C18-O26	122.16(16)
C30-H30A	0.9900	O19-C18-C7	123.77(16)
C30-H30B	0.9900	O1-C5-C12	114.37(15)
C30-C31	1.498(3)	C4-C5-O1	109.28(15)
C27-H27A	0.9900	C4-C5-C12	136.33(16)
C27-H27B	0.9900	O29-C22-C11	110.51(14)
C27-C28	1.507(2)	O23-C22-O29	122.57(16)
C28-H28A	0.9800	O23-C22-C11	126.88(16)
C28-H28B	0.9800	N9-C8-C20	113.71(15)
C28-H28C	0.9800	C7-C8-N9	117.77(16)
C21-H21A	0.9800	C7-C8-C20	128.51(16)
C21-H21B	0.9800	C2-C6-C7	108.07(14)
C21-H21C	0.9800	C2-C6-C11	112.61(14)
C20-H20A	0.9800	C2-C6-H6	108.9
C20-H20B	0.9800	C7-C6-C11	109.40(13)
C20-H20C	0.9800	C7-C6-H6	108.9
C31-H31A	0.9800	C11-C6-H6	108.9
C31-H31B	0.9800	N9-C10-C21	113.39(15)
C31-H31C	0.9800	C11-C10-N9	118.55(15)
		C11-C10-C21.	128.06(17)
		C2-C3-C4.	107.13(16)
		C2-C3-H3.	126.4
		C4-C3-H3.	126.4
		O29-C30-H30A.	110.1
		O29-C30-H30B	110.1
		O29-C30-C31.	107.86(15)
		H30A-C30-H30B.	108.4
		C31-C30-H30A	110.1
		C31-C30-H30B	110.1
		O26-C27-H27A	110.6
		O26-C27-H27B.	110.6
		O26-C27-C28.	105.77(14)
		H27A-C27-H27B	108.7
		C28-C27-H27A.	110.6
		C28-C27-H27B	110.6
		C27-C28-H28A	109.5
		C27-C28-H28B	109.5

C27–C28–H28C	109.5
H28A–C28–H28B	109.5
H28A–C28–H28C	109.5
H28B–C28–H28C	109.5
C10–C21–H21A	109.5
C10–C21–H21B.	109.5
C10–C21–H21C	109.5
H21A–C21–H21B	109.5
H21A–C21–H21C	109.5
H21B–C21–H21C	109.5
C8–C20–H20A	109.5
C8–C20–H20B	109.5
C8–C20–H20C	109.5
H20A–C20–H20B.	109.5
H20A–C20–H20C	109.5
H20B–C20–H20C	109.5
C30–C31–H31A	109.5
C30–C31–H31B	109.5
C30–C31–H31C	109.5
H31A–C31–H31B	109.5
H31A–C31–H31C	109.5
H31B–C31–H31C	109.5

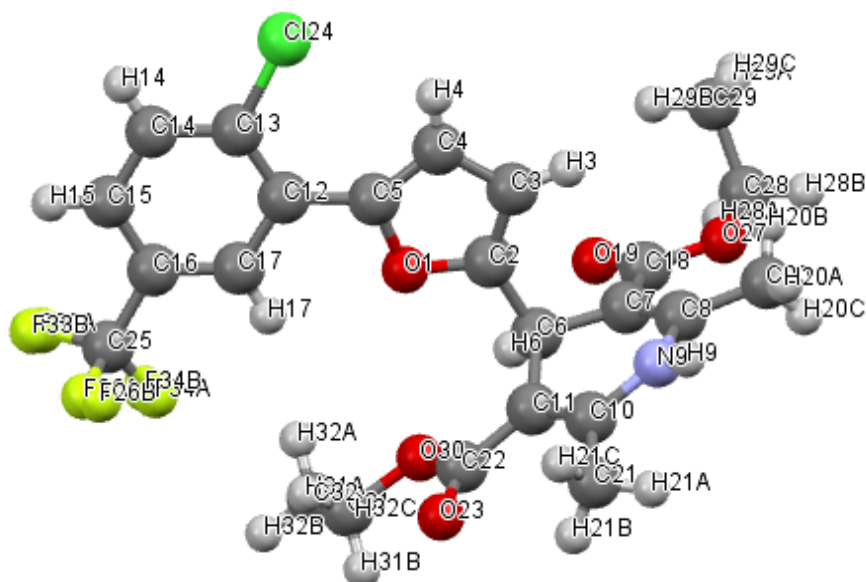


Рис. Б2 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **7e**

Табл. Б3 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки № **7e**

Брутто-формула	$C_{24}H_{23}ClF_3NO_5$
Формульна маса, г/моль	497.88
Температура, К	99.99(14)
Довжина хвилі, Å	0.71073

Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1} (2)$
Параметри комірки	
$a, \text{Å}$	7.485(3)
$b, \text{Å}$	11.372(4)
$c, \text{Å}$	13.904(4)
$\alpha, ^\circ$	99.93(3)
$\beta, ^\circ$	90.14(3)
$\gamma, ^\circ$	105.99(3)
$V, \text{Å}^3$	1119.1(7)
$Z$	2
$\rho, \text{г/см}^3$	1.478
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.233
$F(000)$	516
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	29.54
Розмір кристалу, $\text{мм}^3$	0.47 × 0.19 × 0.09
Колір	безбарвний
Відбиття виміряні	24729
Відбиття незалежні	5578
Число параметрів, що підлягають уточненню	339
$S, \text{Goof}$	1.033
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0393, wR_1 = 0.0911$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0553, wR_2 = 0.0993$

Табл. Б4 Міжатомні відстані і валентні кути у сполучі **7e**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
C12–C13	1.7376(17)	C2–O1–C5	107.26(11)
O1–C2	1.3701(17)	C18–O27–C28	117.26(11)
O1–C5	1.3825(17)	C22–O30–C31	115.00(11)
O19–C18	1.2251(17)	C17–C12–C5	118.58(13)
O27–C28	1.4543(19)	C13–C12–C17	116.47(13)
O27–C18	1.3485(17)	C13–C12–C5	124.95(13)
O30–C22	1.3564(18)	C10–N9–H9	118.2
O30–C31	1.4479(18)	C8–N9–H9	118.2
F34A–C25	1.345(9)	C8–N9–C10	123.58(12)
O23–C22	1.2155(18)	C12–C17–H17	119.4
C12–C17	1.407(2)	C16–C17–C12	121.28(14)
C12–C5	1.463(2)	C16–C17–H17	119.4
C12–C13	1.399(2)	C17–C16–C15	120.96(15)

N9-H9	0.8800	C17-C16-C25	119.42(14)
N9-C10	1.3861(18)	C15-C16-C25	119.62(14)
N9-C8	1.3748(19)	C3-C4-H4	126.4
C17-H17	0.9500	C5-C4-H4	126.4
C17-C16	1.386(2)	C5-C4-C3	107.13(13)
F26A-C25	1.293(10)	O1-C2-C6	116.36(12)
C16-C15	1.389(2)	C3-C2-O1	109.91(12)
C16-C25	1.496(2)	C3-C2-C6	133.65(13)
C4-H4	0.9500	C2-C6-H6	109.1
C4-C3	1.424(2)	C2-C6-C11	110.00(11)
C4-C5	1.361(2)	C2-C6-C7	108.95(11)
C2-C6	1.505(2)	C11-C6-H6	109.1
C2-C3	1.352(2)	C7-C6-H6	109.1
C6-H6	1.0000	C7-C6-C11	110.61(11)
C6-C11	1.528(2)	C4-C3-H3	126.6
C6-C7	1.5170(19)	C2-C3-C4	106.83(13)
C3-H3	0.9500	C2-C3-H3	126.6
C14-H14	0.9500	C13-C14-H14	119.8
C14-C13	1.391(2)	C15-C14-H14	119.8
C14-C15	1.378(2)	C15-C14-C13	120.38(14)
F33A-C25	1.349(11)	O1-C5-C12	114.20(12)
C28-H28A	0.9900	C4-C5-O1	108.87(13)
C28-H28B	0.9900	C4-C5-C12	136.93(14)
C28-C29	1.500(3)	C12-C13-C124	121.63(12)
C18-C7	1.458(2)	C14-C13-C124	116.28(11)
C11-C22	1.470(2)	C14-C13-C12	122.09(14)
C11-C10	1.353(2)	O27-C28-H28A	109.4
C7-C8	1.364(2)	O27-C28-H28B	109.4
C10-C21	1.501(2)	O27-C28-C29	111.04(14)
C31-H31A	0.9900	H28A-C28-H28B	108.0
C31-H31B	0.9900	C29-C28-H28A	109.4
C31-C32	1.496(2)	C29-C28-H28B	109.4
C20-H20A	0.9800	O19-C18-O27	122.09(13)
C20-H20B	0.9800	O19-C18-C7	123.56(13)
C20-H20C	0.9800	O27-C18-C7	114.33(12)
C20-C8	1.495(2)	C22-C11-C6	120.02(12)
C15-H15	0.9500	C10-C11-C6	118.97(12)
C21-H21A	0.9800	C10-C11-C22	120.83(13)
C21-H21B	0.9800	O30-C22-C11	111.68(12)
C21-H21C	0.9800	O23-C22-O30	121.67(13)
C29-H29A	0.9800	O23-C22-C11	126.64(13)
C29-H29B	0.9800	C18-C7-C6	116.63(12)
C29-H29C	0.9800	C8-C7-C6	118.49(12)
C32-H32A	0.9800	C8-C7-C18	124.70(13)
C32-H32B	0.9800	N9-C10-C21	113.58(12)



C32-H32C	0.9800	C11-C10-N9	118.61(13)
C25-F33B	1.302(12)	C11-C10-C21	127.79(13)
C25-F26B	1.355(10)	O30-C31-H31A	110.1
C25-F34B	1.310(10)	O30-C31-H31B	110.1
		O30-C31-C32	108.12(12)
		H31A-C31-H31B	108.4
		C32-C31-H31A	110.1
		C32-C31-H31B	110.1
		H20A-C20-H20B	109.5
		H20A-C20-H20C	109.5
		H20B-C20-H20C	109.5
		C8-C20-H20A	109.5
		C8-C20-H20B	109.5
		C8-C20-H20C	109.5
		C16-C15-H15	120.6
		C14-C15-C16	118.81(14)
		C14-C15-H15	120.6
		C10-C21-H21A	109.5
		C10-C21-H21B	109.5
		C10-C21-H21C-	109.5
		H21A-C21-H21B	109.5
		H21A-C21-H21C	109.5
		H21B-C21-H21C	109.5
		C28-C29-H29A	109.5
		C28-C29-H29B	109.5
		C28-C29-H29C	109.5
		H29A-C29-H29B	109.5
		H29A-C29-H29C	109.5
		H29B-C29-H29C	109.5
		N9-C8-C20	113.14(12)
		C7-C8-N9	118.68(13)
		C7-C8-C20	128.16(13)
		C31-C32-H32A	109.5
		C31-C32-H32B	109.5
		C31-C32-H32C	109.5
		H32A-C32-H32B	109.5
		H32A-C32-H32C	109.5
		H32B-C32-H32C	109.5
		F34A-C25-C16	111.8(5)
		F34A-C25-F33A	103.2(8)
		F26A-C25-F34A	104.2(7)
		F26A-C25-C16	116.4(7)
		F26A-C25-F33A	106.9(11)
		F33A-C25-C16	113.2(6)
		F33B-C25-C16	112.4(6)

F33B–C25–F26B	103.9(11)
F33B–C25–F34B	108.7(10)
F26B–C25–C16	109.9(6)
F34B–C25–C16	114.3(5)
F34B–C25–F26B	107.0(7)

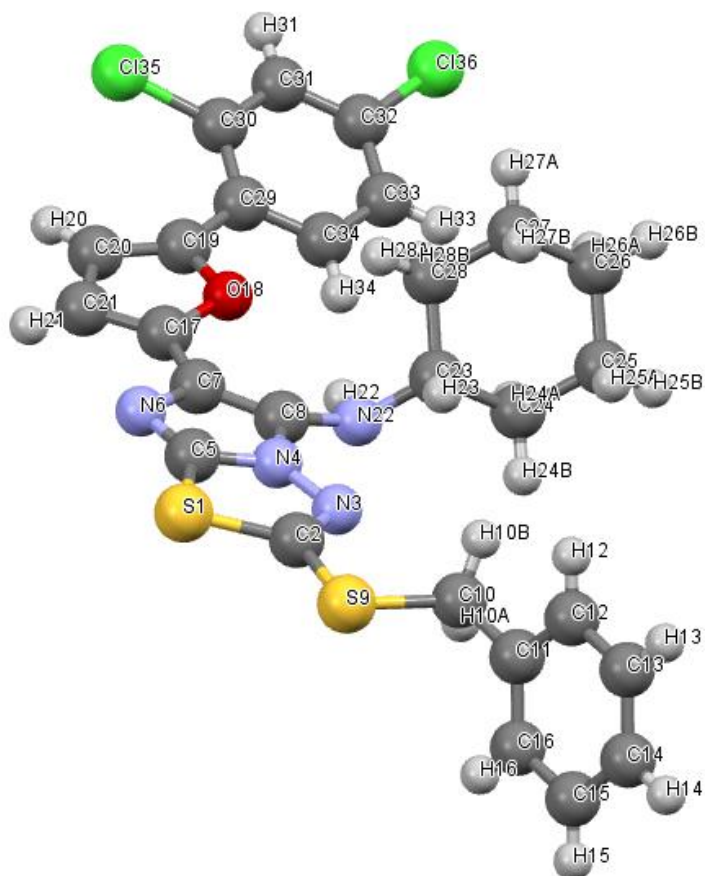


Рис. Б3 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **32b**

Табл. Б5 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки № **32b**

Брутто-формула	$C_{27}H_{24}C_{12}N_4OS_2$
Формульна маса, г/моль	556.53
Температура, К	89.9(3)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1}$ (2)
Параметри комірки	
$a$ , Å	10.610(4)
$b$ , Å	11.658(5)
$c$ , Å	11.867(5)
$\alpha$ , °	85.35(3)
$\beta$ , °	64.68(3)

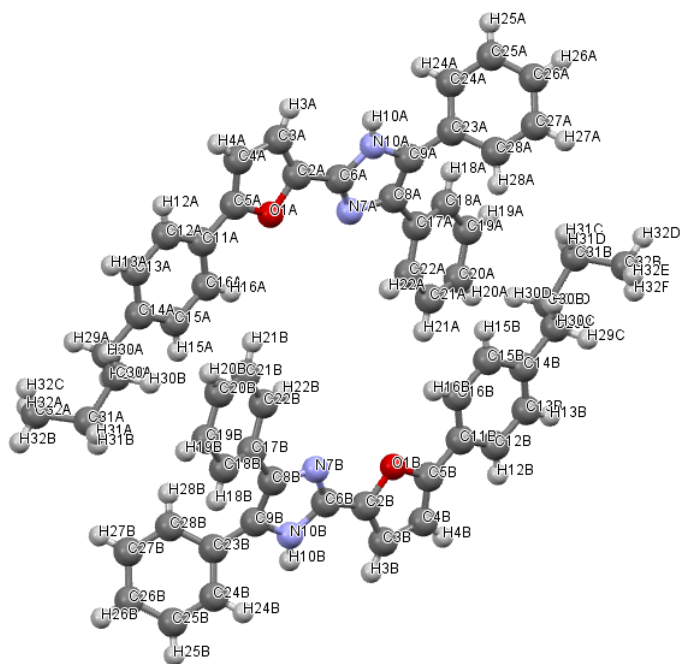
$\gamma, ^\circ$	73.13(3)
$V, \text{Å}^3$	1268.1(10)
$Z$	2
$\rho, \text{г/см}^3$	1.458
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.451
$F(000)$	578
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	28.81
Розмір кристалу, $\text{мм}^3$	0.78 × 0.38 × 0.29
Колір	безбарвний
Відбиття виміряні	9966
Відбиття незалежні	5726
Число параметрів, що підлягають уточненню	328
$S, \text{Goof}$	1.023
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0373, wR_1 = 0.0809$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0492, wR_2 = 0.0876$

Табл. Б6 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці **32b**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
Cl35–C30	1.7404(19)	C5–S1–C2	87.74(9)
S1–C2	1.774(2)	C2–S9–C10	98.48(9)
S1–C5	1.7425(19)	C17–O18–C19	106.93(13)
S9–C2	1.7339(19)	C2–N3–N4	107.86(15)
S9–C10	1.830(2)	N3–N4–C8	133.49(15)
Cl36–C32	1.736(2)	C5–N4–N3	118.87(14)
O18–C17–	1.377(2)	C5–N4–C8	107.63(15)
O18–C19–	1.385(2)	C5–N6–C7	103.15(15)
N3–N4	1.375(2)	C8–N22–H22	106.8(14)
N3–C2	1.302(2)	C8–N22–C23	116.63(15)
N4–C8	1.383(2)	C23–N22–H22	110.7(13)
N4–C5	1.371(2)	N6–C7–C17	120.06(16)
N6–C7	1.404(2)	C8–C7–N6	112.11(15)
N6–C5	1.307(2)	C8–C7–C17	127.83(16)
N22–H22	0.87(2)	O18–C17–C7	115.89(15)
N22–C8	1.396(2)	C21–C17–O18	110.06(15)
N22–C23	1.484(2)	C21–C17–C7	134.04(17)
C7–C17	1.444(2)	C30–C31–H31	120.4
C7–C8	1.382(2)	C32–C31–H31	120.4
C17–C21	1.355(3)	C32–C31–C30	119.16(17)
C31–H31	0.9500	O18–C19–C29	114.10(15)
C31–C30	1.388(3)	C20–C19–O18	108.93(15)
C31–C32	1.385(3)	C20–C19–C29	136.95(17)

C19–C29	1.461(2)	C31–C30–C135	116.71(14)
C19–C20	1.362(3)	C31–C30–C29	121.89(17)
C30–C29	1.400(2)	C29–C30–C135	121.36(14)
C11–C16	1.393(3)	S9–C2–S1	118.97(11)
C11–C12	1.391(3)	N3–C2–S1	116.83(14)
C11–C10	1.505(3)	N3–C2–S9	124.20(14)
C29–C34	1.405(3)	C16–C11–C10	120.66(18)
C33–H33	0.9500	C12–C11–C16	118.98(17)
C33–C32	1.383(3)	C12–C11–C10	120.35(17)
C33–C34	1.383(3)	N4–C8–N22	121.54(16)
C15–H15	0.9500	C7–C8–N4	103.69(15)
C15–C16	1.381(3)	C7–C8–N22	134.36(16)
C15–C14	1.386(3)	C30–C29–C19	124.02(16)
C21–H21	0.9500	C30–C29–C34	116.82(16)
C21–C20	1.423(2)	C34–C29–C19	119.11(16)
C34–H34	0.9500	C32–C33–H33	120.4
C16–H16	0.9500	C32–C33–C34	119.16(17)
C28–H28A	0.9900	C34–C33–H33	120.4
C28–H28B	0.9900	C16–C15–H15	120.0
C28–C27	1.531(3)	C16–C15–C14	120.07(19)
C28–C23	1.528(2)	C14–C15–H15	120.0
C27–H27A	0.9900	N4–C5–S1	108.68(13)
C27–H27B	0.9900	N6–C5–S1	137.90(14)
C27–C26	1.526(3)	N6–C5–N4	113.39(15)
C23–H23	1.0000	C17–C21–H21	126.7
C23–C24	1.527(3)	C17–C21–C20	106.59(16)
C12–H12	0.9500	C20–C21–H21	26.7
C12–C13	1.383(3)	C31–C32–C136	118.99(14)
C20–H20	0.9500	C33–C32–C136	120.09(15)
C26–H26A	0.9900	C33–C32–C31	120.92(17)
C26–H26B	0.9900	C29–C34–H34	119.0
C26–C25	1.525(3)	C33–C34–C29	122.02(17)
C24–H24A	0.9900	C33–C34–H34	119.0
C24–H24B	0.9900	C11–C16–H16	119.8
C24–C25	1.533(3)	C15–C16–C11	120.50(19)
C10–H10A	0.9900	C15–C16–H16	119.8
C10–H10B	0.9900	H28A–C28–H28B	107.9
C13–H13	0.9500	C27–C28–H28A	109.3
C13–C14	1.381(3)	C27–C28–H28B	109.3
C25–H25A	0.9900	C23–C28–H28A	109.3
C25–H25B	0.9900	C23–C28–H28B	109.3
C14–H14	0.9500	C23–C28–C27	111.77(15)
		C28–C27–H27A	109.5
		C28–C27–H27B	109.5
		H27A–C27–H27B	108.1

C26-C27-C28	110.88(16)
C26-C27-H27A	109.5
C26-C27-H27B	109.5
N22-C23-C28	111.75(14)
N22-C23-H23	108.3
N22-C23-C24	109.20(15)
C28-C23-H23	108.3
C24-C23-C28	110.87(15)
C24-C23-H23	108.3
C11-C12-H12	119.8
C13-C12-C11	120.36(19)
C13-C12-H12	119.8
C19-C20-C21	107.48(16)
C19-C20-H20	126.3
C21-C20-H20	126.3
C27-C26-H26A	109.5
C27-C26-H26B	109.5
H26A-C26-H26B	108.0
C25-C26-C27	110.92(15)
C25-C26-H26A	109.5
C25-C26-H26B	109.5
C23-C24-H24A	109.4
C23-C24-H24B	109.4
C23-C24-C25	111.32(16)
H24A-C24-H24B	108.0
C25-C24-H24A	109.4
C25-C24-H24B	109.4
S9-C10-H10A	109.8
S9-C10-H10B	109.8
C11-C10-S9	109.27(13)
C11-C10-H10A	109.8
C11-C10-H10B	109.8
H10A-C10-H10B	108.3
C12-C13-H13	119.9
C14-C13-C12	120.27(19)
C14-C13-H13	119.9
C26-C25-C24	110.90(16)
C26-C25-H25A	109.5
C26-C25-H25B	109.5
C24-C25-H25A	109.5
C24-C25-H25B	109.5
H25A-C25-H25B	108.0
C15-C14-H14	120.1
C13-C14-C15	119.82(19)
C13-C14-H14	120.1

Рис. Б4 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **5b**Табл. Б7 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки № **5b**

Брутто-формула	$C_{29}H_{26}N_2O$
Формульна маса, г/моль	418.52
Температура, К	110(2)
Довжинахвилі, Å	1.54184
Сингонія, просторова група	Ромбічна, $Pna21$
Параметри комірки	
$a$ , Å	9.205(4)
$b$ , Å	11.351(5)
$c$ , Å	43.078(9)
$\alpha$ , °	90
$\beta$ , °	90
$\gamma$ , °	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	4501(3)
$Z$	8
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.235
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	1776
$F(000)$	484
$\theta_{max}$ , °	80.172
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.78×0.087×0.04
Колір	безбарвний
Відбиття виміряні	12047

Відбиття незалежні	6626
Число параметрів, що підлягають уточненню	580
$S, Goof$	1.131
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1=0.1162, wR_1=0.3097$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2=0.1579, wR_2=0.3932$

Табл. Б8 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці № 5b

Міжатомні відстані		Валентні кути	
O1A–C2A	1.369(12)	C2A–O1A–C5A	107.4(8)
O1A–C5A	1.378(13)	C2B–O1B–C5B	107.6(8)
O1B–C5B	1.380(13)	C9A–N10A–H10A	126.4
O1B–C2B	1.370(11)	C6A–N10A–H10A	126.4
N10A–H10A	0.8800	C6A–N10A–C9A	107.2(9)
N10A–C9A	1.402(15)	C9B–N10B–H10B	125.3
N10A–C6A	1.365(14)	C6B–N10B–H10B	125.3
N10B–H10B	0.8800	C6B–N10B–C9B	109.3(9)
N10B–C9B	1.385(15)	C6A–N7A–C8A	104.7(9)
N10B–C6B	1.383(13)	C6B–N7B–C8B	106.3(9)
N7A–C6A	1.324(16)	N10B–C9B–C8B	104.1(8)
N7A–C8A	1.389(14)	N10B–C9B–C23B	120.7(9)
N7B–C8B	1.387(13)	C8B–C9B–C23B	135.1(11)
N7B–C6B	1.345(15)	N10A–C9A–C23A	119.9(10)
C9B–C8B	1.404(15)	C8A–C9A–N10A	104.4(9)
C9B–C23B	1.425(14)	C8A–C9A–C23A	135.6(12)
C9A–C23A	1.440(14)	C12B–C11B–C5B	122.1(11)
C9A–C8A	1.375(17)	C12B–C11B–C16B	116.8(10)
C11B–C5B	1.438(13)	C16B–C11B–C5B	121.1(11)
C11B–C12B	1.380(17)	N7B–C8B–C9B	110.5(10)
C11B–C16B	1.399(17)	N7B–C8B–C17B	119.1(10)
C8B–C17B	1.473(17)	C9B–C8B–C17B	130.3(10)
C23B–C24B	1.380(15)	C24B–C23B–C9B	122.1(11)
C23B–C28B	1.397(16)	C24B–C23B–C28B	117.6(10)
C6B–C2B	1.411(15)	C28B–C23B–C9B	120.3(10)
C17B–C18B	1.380(15)	N10B–C6B–C2B	122.7(10)
C17B–C22B	1.388(16)	N7B–C6B–N10B	109.6(9)
C24B–H24B	0.9500	N7B–C6B–C2B	127.8(9)
C24B–C25B	1.385(16)	C18B–C17B–C8B	122.6(11)
C2A–C6A	1.451(16)	C18B–C17B–C22B	118.4(11)
C2A–C3A	1.360(18)	C22B–C17B–C8B	119.0(10)
C5B–C4B	1.355(17)	C23B–C24B–H24B	119.4
C27B–H27B	0.9500	C23B–C24B–C25B	121.1(12)
C27B–C28B	1.390(14)	C25B–C24B–H24B	119.4

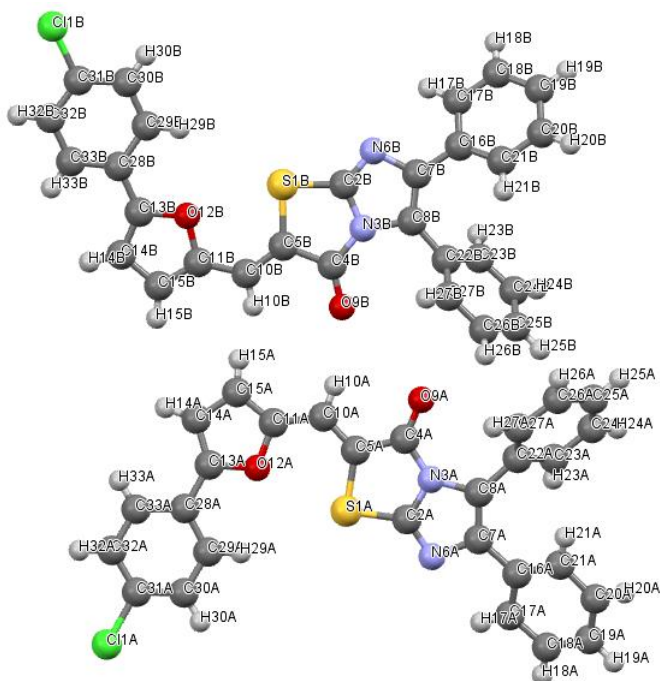
C27B–C26B	1.393(18)	O1A–C2A–C6A	116.0(10)
C2B–C3B	1.380(17)	C3A–C2A–O1A	110.8(9)
C12B–H12B	0.9500	C3A–C2A–C6A	133.1(10)
C12B–C13B	1.383(15)	O1B–C5B–C11B	117.5(10)
C28B–H28B	0.9500	C4B–C5B–O1B	108.3(8)
C15B–H15B	0.9500	C4B–C5B–C11B	134.0(11)
C15B–C16B	1.388(15)	C28B–C27B–H27B	119.9
C15B–C14B	1.402(18)	C28B–C27B–C26B	120.2(12)
C20B–H20B	0.9500	C26B–C27B–H27B	119.9
C20B–C21B	1.360(17)	O1B–C2B–C6B	117.3(10)
C20B–C19B	1.374(17)	O1B–C2B–C3B	110.5(9)
C23A–C24A	1.390(17)	C3B–C2B–C6B	132.2(10)
C23A–C28A	1.401(18)	C11B–C12B–H12B	118.6
C3A–H3A	0.9500	C11B–C12B–C13B	122.9(12)
C3A–C4A	1.440(17)	C13B–C12B–H12B	118.6
C11A–C16A	1.407(16)	C23B–C28B–H28B	119.2
C11A–C5A	1.433(14)	C27B–C28B–C23B	121.7(11)
C11A–C12A	1.395(16)	C27B–C28B–H28B	119.2
C18B–H18B	0.9500	N10A–C6A–C2A	119.6(11)
C18B–C19B	1.399(17)	N7A–C6A–N10A	112.3(10)
C22B–H22B	0.9500	N7A–C6A–C2A	128.0(10)
C22B–C21B	1.413(18)	C16B–C15B–H15B	119.3
C24A–H24A	0.9500	C16B–C15B–C14B	121.3(12)
C24A–C25A	1.390(15)	C14B–C15B–H15B	119.3
C16A–H16A	0.9500	C21B–C20B–H20B	120.3
C16A–C15A	1.404(15)	C21B–C20B–C19B	119.5(12)
C8A–C17A	1.496(17)	C19B–C20B–H20B	120.3
C14A–C29A	1.496(15)	C24A–C23A–C9A	121.5(12)
C14A–C13A	1.382(18)	C24A–C23A–C28A	116.3(11)
C14A–C15A	1.380(18)	C28A–C23A–C9A	122.0(11)
C18A–H18A	0.9500	C2A–C3A–H3A	127.4
C18A–C17A	1.375(15)	C2A–C3A–C4A	105.1(10)
C18A–C19A	1.395(19)	C4A–C3A–H3A	127.4
C5A–C4A	1.359(18)	C16A–C11A–C5A	120.9(11)
C26B–H26B	0.9500	C12A–C11A–C16A	117.8(10)
C26B–C25B	1.393(19)	C12A–C11A–C5A	121.3(11)
C16B–H16B	0.9500	C17B–C18B–H18B	119.5
C29A–H29A	0.9900	C17B–C18B–C19B	121.1(11)
C29A–H29B	0.9900	C19B–C18B–H18B	119.5
C29A–C30A	1.554(17)	C17B–C22B–H22B	120.0
C28A–H28A	0.9500	C17B–C22B–C21B	119.9(11)
C28A–C27A	1.357(16)	C21B–C22B–H22B	120.0
C25B–H25B	0.9500	C23A–C24A–H24A	119.1
C12A–H12A	0.9500	C25A–C24A–C23A	121.8(13)
C12A–C13A	1.391(15)	C25A–C24A–H24A	119.1



C25A–H25A	0.9500	C11A–C16A–H16A	120.1
C25A–C26A	1.370(19)	C15A–C16A–C11A	119.7(11)
C4B–H4B	0.9500	C15A–C16A–H16A	120.1
C4B–C3B	1.432(15)	N7A–C8A–C17A	120.8(11)
C14B–C13B	1.378(18)	C9A–C8A–N7A	111.4(11)
C14B–C29B	1.501(17)	C9A–C8A–C17A	127.8(10)
C13A–H13A	0.9500	C13A–C14A–C29A	122.8(12)
C21B–H21B	0.9500	C15A–C14A–C29A	119.2(12)
C17A–C22A	1.391(18)	C15A–C14A–C13A	118.1(10)
C15A–H15A	0.9500	C17A–C18A–H18A	119.6
C22A–H22A	0.9500	C17A–C18A–C19A	120.8(13)
C22A–C21A	1.385(19)	C19A–C18A–H18A	119.6
C19B–H19B	0.9500	O1A–C5A–C11A	118.2(10)
C4A–H4A	0.9500	C4A–C5A–O1A	108.7(9)
C19A–H19A	0.9500	C4A–C5A–C11A	133.1(11)
C19A–C20A	1.40(2)	C27B–C26B–H26B	121.1
C27A–H27A	0.9500	C25B–C26B–C27B	117.8(11)
C27A–C26A	1.37(2)	C25B–C26B–H26B	121.1
C13B–H13B	0.9500	C11B–C16B–H16B	119.6
C26A–H26A	0.9500	C15B–C16B–C11B	120.8(12)
C21A–H21A	0.9500	C15B–C16B–H16B	119.6
C21A–C20A	1.36(2)	C14A–C29A–H29A	109.2
C3B–H3B	0.9500	C14A–C29A–H29B	109.2
C31A–H31A	0.9900	C14A–C29A–C30A	112.0(10)
C31A–H31B	0.9900	H29A–C29A–H29B	107.9
C31A–C32A	1.52(2)	C30A–C29A–H29A	109.2
C31A–C30A	1.533(18)	C30A–C29A–H29B	109.2
C20A–H20A	0.9500	C23A–C28A–H28A	119.1
C32A–H32A	0.9800	C27A–C28A–C23A	121.8(12)
C32A–H32B	0.9800	C27A–C28A–H28A	119.1
C32A–H32C	0.9800	C24B–C25B–C26B	121.5(11)
C30A–H30A	0.9900	C24B–C25B–H25B	119.2
C30A–H30B	0.9900	C26B–C25B–H25B	119.2
C29B–H29C	0.9900	C11A–C12A–H12A	119.4
C29B–H29D	0.9900	C13A–C12A–C11A	121.2(11)
C29B–C30B	1.45(2)	C13A–C12A–H12A	119.4
C30B–H30C	0.9900	C24A–C25A–H25A	120.3
C30B–H30D	0.9900	C26A–C25A–C24A	119.4(12)
C30B–C31B	1.56(3)	C26A–C25A–H25A	120.3
C31B–H31C	0.9900	C5B–C4B–H4B	125.4
C31B–H31D	0.9900	C5B–C4B–C3B	109.1(11)
C31B–C32B	1.46(3)	C3B–C4B–H4B	125.4
C32B–H32D	0.9800	C15B–C14B–C29B	119.7(12)
C32B–H32E	0.9800	C13B–C14B–C15B	117.6(11)
C32B–H32F	0.9800	C13B–C14B–C29B	122.6(12)

C14A-C13A-C12A	121.3(12)
C14A-C13A-H13A	119.4
C12A-C13A-H13A	119.4
C20B-C21B-C22B	120.8(12)
C20B-C21B-H21B	119.6
C22B-C21B-H21B	119.6
C18A-C17A-C8A	120.6(11)
C18A-C17A-C22A	119.1(12)
C22A-C17A-C8A	120.3(11)
C16A-C15A-H15A	119.0
C14A-C15A-C16A	121.9(11)
C14A-C15A-H15A	119.0
C17A-C22A-H22A	120.1
C21A-C22A-C17A	119.9(12)
C21A-C22A-H22A	120.1
C20B-C19B-C18B	120.1(11)
C20B-C19B-H19B	119.9
C18B-C19B-H19B	119.9
C3A-C4A-H4A	126.0
C5A-C4A-C3A	107.9(12)
C5A-C4A-H4A	126.0
C18A-C19A-H19A	120.2
C18A-C19A-C20A	119.7(12)
C20A-C19A-H19A	120.2
C28A-C27A-H27A	119.6
C28A-C27A-C26A	120.7(13)
C26A-C27A-H27A	119.6
C12B-C13B-H13B	119.7
C14B-C13B-C12B	120.6(11)
C14B-C13B-H13B	119.7
C25A-C26A-H26A	120.0
C27A-C26A-C25A	119.9(12)
C27A-C26A-H26A	120.0
C22A-C21A-H21A	119.2
C20A-C21A-C22A	121.5(13)
C20A-C21A-H21A	119.2
C2B-C3B-C4B	104.4(10)
C2B-C3B-H3B	127.8
C4B-C3B-H3B	127.8
H31A-C31A-H31B	107.7
C32A-C31A-H31A	108.9
C32A-C31A-H31B	108.9
C32A-C31A-C30A	113.3(14)
C30A-C31A-H31A	108.9
C30A-C31A-H31B	108.9

C19A–C20A–H20A	120.5
C21A–C20A–C19A	119.1(13)
C21A–C20A–H20A	120.5
C31A–C32A–H32A	109.5
C31A–C32A–H32B	109.5
C31A–C32A–H32C	109.5
H32A–C32A–H32B	109.5
H32A–C32A–H32C	109.5
H32B–C32A–H32C	109.5
C29A–C30A–H30A	109.1
C29A–C30A–H30B	109.1
C31A–C30A–C29A	112.5(11)
C31A–C30A–H30A	109.1
C31A–C30A–H30B	109.1
H30A–C30A–H30B	107.8
C14B–C29B–H29C	107.4
C14B–C29B–H29D	107.4
H29C–C29B–H29D	107.0
C30B–C29B–C14B–	119.5(13)
C30B–C29B–H29C	107.4
C30B–C29B–H29D	107.4
C29B–C30B–H30C	108.2
C29B–C30B–H30D	108.2
C29B–C30B–C31B	116.2(15)
H30C–C30B–H30D	107.4
C31B–C30B–H30C	108.2
C31B–C30B–H30D	108.2
C30B–C31B–H31C	109.9
C30B–C31B–H31D	109.9
H31C–C31B–H31D	108.3
C32B–C31B–C30B	109.0(17)
C32B–C31B–H31C	109.9
C32B–C31B–H31D	109.9
C31B–C32B–H32D	109.5
C31B–C32B–H32E	109.5
C31B–C32B–H32F	109.5
H32D–C32B–H32E	109.5
H32D–C32B–H32F	109.5
H32E–C32B–H32F	109.5

Рис. Б5 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **27a**Табл. Б9 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки № **27a**

Брутто-формула	$C_{28}H_{17}N_2O_2SCl$
Формульна маса, г/моль	480.94
Температура, К	110(2)
Довжина хвилі, Å	1.54184
Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1}$ (2)
Параметри комірки	
$a$ , Å	6.986(4)
$b$ , Å	17.773(6)
$c$ , Å	18.735(7)
$\alpha$ , °	107.20(3)
$\beta$ , °	96.55(3)
$\gamma$ , °	94.62(3)
$V$ , Å <sup>3</sup>	2191.4(17)
$Z$	4
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.458
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	2.682
$F(000)$	992
$\theta_{max}$ , °	78.082
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.31 × 0.09 × 0.02
Колір	безбарвний

Відбиття виміряні	14596
Відбиття незалежні	14596
Число параметрів, що підлягають уточненню	614
$S, Goof$	0.711
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0867, wR_1 = 0.1750$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.2357, wR_2 = 0.2228$

Табл. Б10 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці № 27а

Міжатомні відстані		Валентні кути	
S1B–C2B	1.757(9)	C2B–S1B–C5B	89.4(4)
S1B–C5B	1.761(8)	C2A–S1A–C5A	89.0(4)
S1A–C2A	1.752(9)	C13B–O12B–C11B	106.6(6)
S1A–C5A	1.771(9)	C13A–O12A–C11A	106.2(6)
C11A–C31A	1.738(10)	C2B–N3B–C8B	104.8(7)
C11B–C31B	1.758(9)	C4B–N3B–C8B	138.1(7)
O12B–C13B	1.375(10)	C4B–N3B–C2B	116.7(8)
O12B–C11B	1.391(9)	C2A–N3A–C8A	105.3(7)
O12A–C13A	1.367(10)	C2A–N3A–C4A	116.1(8)
O12A–C11A	1.376(9)	C4A–N3A–C8A	138.3(8)
O9B–C4B	1.239(9)	C2B–N6B–C7B	103.5(7)
O9A–C4A	1.239(10)	C2A–N6A–C7A	102.9(7)
N3B–C8B	1.425(10)	O12A–C13A–C28A	115.4(7)
N3B–C2B	1.372(9)	O12A–C13A–C14A	109.7(8)
N3B–C4B	1.370(11)	C14A–C13A–C28A	134.9(9)
N3A–C8A	1.419(11)	N6B–C7B–C16B	119.1(7)
N3A–C2A	1.354(10)	C8B–C7B–N6B	111.7(8)
N3A–C4A	1.383(11)	C8B–C7B–C16B	129.2(8)
N6B–C7B–	1.418(10)	N3B–C8B–C22B	123.1(8)
N6B–C2B–	1.275(10)	C7B–C8B–N3B	104.5(7)
N6A–C7A	1.424(11)	C7B–C8B–C22B	132.4(9)
N6A–C2A	1.297(10)	C16B–C17B–H17B	119.7
C13A–C28A	1.433(11)	C18B–C17B–H17B	119.7
C13A–C14A	1.370(10)	C18B–C17B–C16B	120.6(9)
C7B–C8B	1.356(11)	N3B–C2B–S1B	113.2(6)
C7B–C16B	1.459(11)	N6B–C2B–S1B	131.3(7)
C8B–C22B	1.487(11)	N6B–C2B–N3B	115.5(8)
C17B–H17B	0.9500	N6A–C7A–C16A	117.6(8)
C17B–C16B	1.410(11)	C8A–C7A–N6A	111.1(8)
C17B–C18B	1.381(11)	C8A–C7A–C16A	131.3(9)
C7A–C8A	1.366(11)	N3A–C8A–C22A	122.4(8)
C7A–C16A	1.478(12)	C7A–C8A–N3A	105.0(8)
C8A–C22A	1.485(12)	C7A–C8A–C22A	132.6(8)

C16B–C21B	1.364(11)	N3A–C2A–S1A	113.1(6)
C5B–C10B	1.326(11)	N6A–C2A–S1A	131.1(8)
C5B–C4B	1.504(12)	N6A–C2A–N3A	115.7(8)
C28A–C33A	1.405(12)	C17B–C16B–C7B	118.7(8)
C28A–C29A	1.411(11)	C21B–C16B–C7B	124.1(8)
C14B–H14B	0.9500	C21B–C16B–C17B	117.2(9)
C14B–C13B	1.355(11)	C10B–C5B–S1B	126.3(7)
C14B–C15B	1.394(12)	C10B–C5B–C4B	121.9(8)
C5A–C4A	1.451(12)	C4B–C5B–S1B	111.8(7)
C5A–C10A	1.331(11)	C33A–C28A–C13A	120.4(8)
C33A–H33A	0.9500	C33A–C28A–C29A	117.1(9)
C33A–C32A	1.366(11)	C29A–C28A–C13A	122.5(9)
C13B–C28B	1.458(11)	C13B–C14B–H14B	126.6
C17A–H17A	0.9500	C13B–C14B–C15B	106.8(8)
C17A–C16A	1.380(11)	C15B–C14B–H14B	126.6
C17A–C18A	1.388(11)	C4A–C5A–S1A	112.1(6)
C22A–C23A	1.394(11)	C10A–C5A–S1A	126.7(8)
C22A–C27A	1.386(11)	C10A–C5A–C4A	121.0(9)
C10B–H10B	0.9500	C28A–C33A–H33A	119.4
C10B–C11B	1.412(11)	C32A–C33A–C28A	121.2(9)
C28B–C29B	1.411(11)	C32A–C33A–H33A	119.4
C28B–C33B	1.382(11)	O12B–C13B–C28B	117.0(8)
C29B–H29B	0.9500	C14B–C13B–O12B	109.3(7)
C29B–C30B	1.394(11)	C14B–C13B–C28B	133.6(9)
C23B–H23B	0.9500	C16A–C17A–H17A	120.5
C23B–C22B	1.412(11)	C16A–C17A–C18A	119.1(9)
C23B–C24B	1.362(11)	C18A–C17A–H17A	120.5
C15B–H15B	0.9500	C23A–C22A–C8A	118.3(9)
C15B–C11B	1.334(12)	C27A–C22A–C8A	121.7(8)
C33B–H33B	0.9500	C27A–C22A–C23A	119.9(9)
C33B–C32B	1.397(11)	C5B–C10B–H10B	114.8
C14A–H14A	0.9500	C5B–C10B–C11B	130.4(9)
C14A–C15A	1.389(11)	C11B–C10B–H10B	114.8
C21B–H21B	0.9500	C29B–C28B–C13B	121.7(8)
C21B–C20B	1.393(12)	C33B–C28B–C13B	120.0(9)
C10A–H10A	0.9500	C33B–C28B–C29B	118.3(9)
C10A–C11A	1.444(11)	C28B–C29B–H29B	119.1
C21A–H21A	0.9500	C30B–C29B–C28B	121.8(9)
C21A–C16A	1.414(11)	C30B–C29B–H29B	119.1
C21A–C20A	1.401(11)	C22B–C23B–H23B	119.8
C11A–C15A	1.366(11)	C24B–C23B–H23B	119.8
C27B–H27B	0.9500	C24B–C23B–C22B	120.3(9)
C27B–C22B	1.382(10)	C14B–C15B–H15B	125.5
C27B–C26B	1.398(11)	C11B–C15B–C14B	108.9(8)
C23A–H23A	0.9500	C11B–C15B–H15B	125.5

C23A–C24A	1.403(11)	O9B–C4B–N3B	127.0(9)
C32B–H32B	0.9500	O9B–C4B–C5B	124.3(9)
C32B–C31B	1.349(12)	N3B–C4B–C5B	108.6(8)
C18A–H18A	0.9500	O9A–C4A–N3A	124.4(9)
C18A–C19A	1.388(12)	O9A–C4A–C5A	126.0(8)
C27A–H27A	0.9500	N3A–C4A–C5A	109.6(8)
C27A–C26A	1.397(12)	O12B–C11B–C10B	115.6(8)
C31A–C30A	1.360(12)	C15B–C11B–O12B	108.4(8)
C31A–C32A	1.386(12)	C15B–C11B–C10B	136.0(9)
C31B–C30B–	1.390(12)	C28B–C33B–H33B	119.7
C30A–H30A	0.9500	C28B–C33B–C32B	120.5(9)
C30A–C29A	1.365(12)	C32B–C33B–H33B	119.7
C15A–H15A	0.9500	C13A–C14A–H14A	126.4
C29A–H29A	0.9500	C13A–C14A–C15A	107.3(8)
C18B–H18B	0.9500	C15A–C14A–H14A	126.4
C18B–C19B	1.360(12)	C16B–C21B–H21B	119.0
C20B–H20B	0.9500	C16B–C21B–C20B	122.1(9)
C20B–C19B	1.387(12)	C20B–C21B–H21B	119.0
C25B–H25B	0.9500	C5A–C10A–H10A	116.4
C25B–C24B	1.374(11)	C5A–C10A–C11A	127.1(9)
C25B–C26B	1.371(12)	C11A–C10A–H10A	116.4
C24B–H24B	0.9500	C16A–C21A–H21A	121.1
C32A–H32A	0.9500	C20A–C21A–H21A	121.1
C26A–H26A	0.9500	C20A–C21A–C16A	117.8(9)
C26A–C25A	1.371(12)	O12A–C11A–C10A	116.6(7)
C24A–H24A	0.9500	C15A–C11A–O12A	109.8(7)
C24A–C25A	1.361(11)	C15A–C11A–C10A	133.6(8)
C19B–H19B	0.9500	C17A–C16A–C7A	120.0(9)
C20A–H20A	0.9500	C17A–C16A–C21A	119.9(8)
C20A–C19A	1.350(12)	C21A–C16A–C7A	120.0(8)
C19A–H19A	0.9500	C22B–C27B–H27B	120.0
C26B–H26B	0.9500	C22B–C27B–C26B	120.0(9)
C30B–H30B	0.9500	C26B–C27B–H27B	120.0
C25A–H25A	0.9500	C22A–C23A–H23A	120.3
		C22A–C23A–C24A	119.5(9)
		C24A–C23A–H23A	120.3
		C33B–C32B–H32B	120.5
		C31B–C32B–C33B	119.0(9)
		C31B–C32B–H32B	120.5
		C17A–C18A–H18A	118.8
		C19A–C18A–C17A	122.3(9)
		C19A–C18A–H18A	118.8
		C22A–C27A–H27A	120.6
		C22A–C27A–C26A	118.9(9)
		C26A–C27A–H27A	120.6

C30A–C31A–C11A	119.1(8)
C30A–C31A–C32A	121.2(9)
C32A–C31A–C11A	119.6(8)
C32B–C31B–C11B	118.5(7)
C32B–C31B–C30B	123.8(9)
C30B–C31B–C11B	117.6(7)
C31A–C30A–H30A	120.1
C31A–C30A–C29A	119.8(9)
C29A–C30A–H30A	120.1
C14A–C15A–H15A	126.5
C11A–C15A–C14A	106.9(8)
C11A–C15A–H15A	126.5
C28A–C29A–H29A	119.4
C30A–C29A–C28A	121.2(9)
C30A–C29A–H29A	119.4
C17B–C18B–H18B	119.3
C19B–C18B–C17B	121.4(9)
C19B–C18B–H18B	119.3
C23B–C22B–C8B	118.1(8)
C27B–C22B–C8B	123.1(8)
C27B–C22B–C23B	118.8(8)
C21B–C20B–H20B	120.1
C19B–C20B–C21B	119.9(9)
C19B–C20B–H20B	120.1
C24B–C25B–H25B	119.7
C26B–C25B–H25B	119.7
C26B–C25B–C24B	120.5(9)
C23B–C24B–C25B	120.4(9)
C23B–C24B–H24B	119.8
C25B–C24B–H24B	119.8
C33A–C32A–C31A	119.4(9)
C33A–C32A–H32A	120.3
C31A–C32A–H32A	120.3
C27A–C26A–H26A	119.4
C25A–C26A–C27A	121.3(10)
C25A–C26A–H26A	119.4
C23A–C24A–H24A	119.8
C25A–C24A–C23A	120.5(9)
C25A–C24A–H24A	119.8
C18B–C19B–C20B	118.7(9)
C18B–C19B–H19B	120.6
C20B–C19B–H19B	120.6
C21A–C20A–H20A	118.4
C19A–C20A–C21A	123.2(10)
C19A–C20A–H20A	118.4



C18A–C19A–H19A	121.2
C20A–C19A–C18A	117.6(9)
C20A–C19A–H19A	121.2
C27B–C26B–H26B	120.1
C25B–C26B–C27B	119.9(9)
C25B–C26B–H26B	120.1
C29B–C30B–H30B	121.8
C31B–C30B–C29B	116.4(9)
C31B–C30B–H30B	121.8
C26A–C25A–H25A	120.0
C24A–C25A–C26A	119.9(9)
C24A–C25A–H25A	120.0

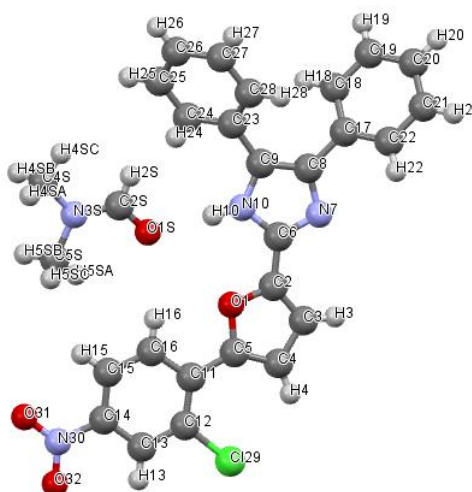


Рис. Б6 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **5n**  
(кристалосольват з ДМФА)

Табл Б11 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **5n**

Брутто-формула	$C_{25}H_{16}ClN_3O_3$ , $C_3H_7NO$ $C_{28}H_{23}ClN_4O_4$
Формульна маса, г/моль	514.95
Температура, К	100(2)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Триклінна, $P\bar{1}$ (2)
Параметри комірки	
$a$ , Å	8.488(3)
$b$ , Å	11.281(4)
$c$ , Å	13.610(3)

$\alpha, ^\circ$	108.19(3)
$\beta, ^\circ$	91.02(3)
$\gamma, ^\circ$	105.86(3)
$V, \text{Å}^3$	1183.4(7)
$Z$	2
$\rho, \text{г/см}^3$	1.445
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.207
$F(000)$	536
$\theta_{\text{max}}, ^\circ$	36.923
Розмір кристалу, $\text{мм}^3$	$0.66 \times 0.32 \times 0.17$
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	12214
відбиття незалежні	12214
Число параметрів, що підлягають уточненню	337
$S, \text{Goof}$	1.143
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0820, wR_1 = 0.2436$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1268, wR_2 = 0.2651$

Табл Б12 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці **5n**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
C129–C12	1.729(2)	C2–O1–C5	107.45(18)
O1–C5	1.377(3)	O31–N30–C14	117.8(2)
O1–C2	1.362(3)	O32–N30–O31	123.8(2)
O1S–C2S	1.229(3)	O32–N30–C14	118.4(2)
O31–N30	1.228(3)	C6–N7–C8	105.0(2)
O32–N30	1.223(3)	C6–N10–H10	126.4
N30–C14	1.459(3)	C6–N10–C9	107.12(19)
N7–C6	1.329(3)	C9–N10–H10	126.4
N7–C8	1.375(3)	C2S–N3S–C5S	121.0(2)
N10–H10	0.8800	C2S–N3S–C4S	121.2(2)
N10–C6	1.361(3)	C5S–N3S–C4S	117.7(2)
N10–C9	1.376(3)	C24–C23–C9	120.8(2)
N3S–C2S	1.330(3)	C24–C23–C28	118.9(2)
N3S–C5S	1.439(3)	C28–C23–C9	120.2(2)
N3S–C4S	1.450(3)	C23–C24–H24	119.8
C23–C24	1.387(3)	C23–C24–C25	120.5(2)
C23–C9	1.464(3)	C25–C24–H24	119.8
C23–C28	1.399(3)	C11–C16–H16	119.1
C24–H24	0.9500	C15–C16–H16	119.1
C24–C25	1.392(4)	C15–C16–C11	121.9(2)

C16-H16	0.9500	C18-C17-C8	120.8(2)
C16-C11	1.409(3)	C22-C17-C18	118.9(2)
C16-C15	1.382(3)	C22-C17-C8	120.2(2)
C17-C18	1.394(4)	C21-C20-H20	120.2
C17-C8	1.467(3)	C19-C20-H20	120.2
C17-C22	1.392(3)	C19-C20-C21	119.7(2)
C20-H20	0.9500	N7-C6-N10	112.2(2)
C20-C21	1.383(4)	N7-C6-C2	124.2(2)
C20-C19	1.380(4)	N10-C6-C2	123.6(2)
C6-C2	1.435(3)	C16-C11-C5	118.7(2)
C11-C5	1.450(3)	C12-C11-C16	116.8(2)
C11-C12	1.403(3)	C12-C11-C5	124.4(2)
C5-C4	1.372(3)	O1-C5-C11	114.21(19)
C12-C13	1.384(3)	C4-C5-O1	108.6(2)
C9-C8	1.389(3)	C4-C5-C11	137.0(2)
C14-C15	1.384(3)	C11-C12-C129	121.95(17)
C14-C13	1.384(3)	C13-C12-C129	115.75(17)
C2-C3	1.359(3)	C13-C12-C11	122.3(2)
C25-H25	0.9500	N10-C9-C23	121.9(2)
C25-C26	1.381(4)	N10-C9-C8	105.37(19)
C28-H28	0.9500	C8-C9-C23	132.5(2)
C28-C27	1.384(4)	C15-C14-N30	119.6(2)
C15-H15	0.9500	C15-C14-C13	121.9(2)
C18-H18	0.9500	C13-C14-N30	118.5(2)
C18-C19	1.387(4)	O1-C2-C6	116.6(2)
C26-H26	0.9500	C3-C2-O1	110.4(2)
C26-C27	1.386(4)	C3-C2-C6	132.9(2)
C27-H27	0.9500	C24-C25-H25	119.8
C4-H4	0.9500	C26-C25-C24	120.3(2)
C4-C3	1.420(3)	C26-C25-H25	119.8
C13-H13	0.9500	C23-C28-H28	119.9
C21-H21	0.9500	C27-C28-C23	120.2(2)
C21-C22	1.390(3)	C27-C28-H28	119.9
C19-H19	0.9500	C16-C15-C14	118.7(2)
C2S-H2S	0.9500	C16-C15-H15	120.7
C3-H3	0.9500	C14-C15-H15	120.7
C22-H22	0.9500	C17-C18-H18	119.9
C5S-H5SA	0.9800	C19-C18-C17	120.2(2)
C5S-H5SB	0.9800	C19-C18-H18	119.9
C5S-H5SC	0.9800	C25-C26-H26	120.2
C4S-H4SA	0.9800	C25-C26-C27	119.5(2)
C4S-H4SB	0.9800	C27-C26-H26	120.2
C4S-H4SC	0.9800	C28-C27-C26	120.6(2)
		C28-C27-H27	119.7
		C26-C27-H27	119.7

N7-C8-C17	121.2(2)
N7-C8-C9	110.3(2)
C9-C8-C17	128.4(2)
C5-C4-H4	126.4
C5-C4-C3	107.3(2)
C3-C4-H4	126.4
C12-C13-C14	118.4(2)
C12-C13-H13	120.8
C14-C13-H13	120.8
C20-C21-H21	119.9
C20-C21-C22	120.3(2)
C22-C21-H21	119.9
C20-C19-C18	120.5(3)
C20-C19-H19	119.7
C18-C19-H19	119.7
O1S-C2S-N3S	125.2(2)
O1S-C2S-H2S	117.4
N3S-C2S-H2S	117.4
C2-C3-C4	106.2(2)
C2-C3-H3	126.9
C4-C3-H3	126.9
C17-C22-H22	119.8
C21-C22-C17	120.4(2)
C21-C22-H22	119.8
N3S-C5S-H5SA	109.5
N3S-C5S-H5SB	109.5
N3S-C5S-H5SC	109.5
H5SA-C5S-H5SB	109.5
H5SA-C5S-H5SC	109.5
H5SB-C5S-H5SC	109.5
N3S-C4S-H4SA	109.5
N3S-C4S-H4SB	109.5
N3S-C4S-H4SC	109.5
H4SA-C4S-H4S-	109.5
H4SA-C4S-H4SC	109.5
H4SB-C4S-H4SC	109.5

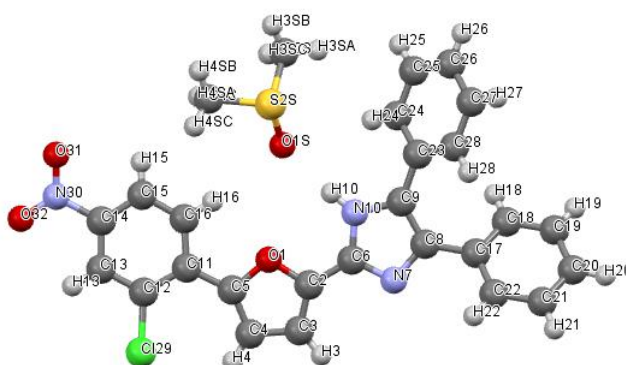


Рис. Б7 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **5n**  
(кристалосольват з ДМСО)

Табл Б13 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **5n**

Брутто-формула	$C_{25}H_{16}ClN_3O_3$ , $C_2H_6OS$ $C_{27}H_{22}ClN_3O_4S$
Формульна маса, г/моль	519.98
Температура, К	150(2)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P 1 21/n 1$
Параметри комірки	
$a$ , Å	10.591(4)
$b$ , Å	7.161(3)
$c$ , Å	32.436(7)
$\alpha$ , °	90
$\beta$ , °	96.56(3)
$\gamma$ , °	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	2443.8(15)
$Z$	4
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.413
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.282
$F(000)$	1080
$\theta_{max}$ , °	36.731

Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.38× 0.21× 0.17
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	50349
відбиття незалежні	11742
Число параметрів, що підлягають уточненню	327
<i>S</i> , <i>Goof</i>	1.028
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0648$ , $wR_1 = 0.1515$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1094$ , $wR_2 = 0.1799$

Табл Б14 Міжатомні відстані і валентні кути у сполучі **5n**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
C129–C12	1.7318(16)	O1S–S2S–C3S	106.82(8)
S2S–O1S	1.5116(12)	O1S–S2S–C4S	105.73(8)
S2S–C3S	1.7856(18)	C4S–S2S–C3S	96.90(8)
S2S–C4S	1.7829(19)	C2–O1–C5	107.45(11)
O1–C5	1.3784(18)	C6–N10–C9	107.24(11)
O1–C2	1.3628(17)	C6–N7–C8	105.10(11)
O32–N30	1.227(2)	O32–N30–O31	123.88(14)
N10–C6	1.3636(18)	O32–N30–C14	118.37(14)
N10–C9	1.3799(19)	O31–N30–C14	117.73(14)
O31–N30	1.233(2)	C24–C23–C9	121.50(14)
N7–C6	1.3301(18)	C28–C23–C9	119.83(14)
N7–C8	1.3787(19)	C28–C23–C24	118.68(14)
N30–C14	1.468(2)	O1–C5–C11	114.28(12)
C23–C9	1.464(2)	C4–C5–O1	108.64(13)
C23–C24	1.400(2)	C4–C5–C11	137.01(14)
C23–C28	1.391(2)	O1–C2–C6	117.05(12)
C5–C11	1.452(2)	O1–C2–C3	110.20(13)
C5–C4	1.374(2)	C3–C2–C6	132.74(13)
C2–C6	1.439(2)	N10–C6–C2	124.00(12)
C2–C3	1.363(2)	N7–C6–N10	112.12(13)
C11–C12	1.411(2)	N7–C6–C2	123.86(12)
C11–C16	1.409(2)	C12–C11–C5	124.69(13)
C22–C17	1.398(2)	C16–C11–C5	118.50(13)
C22–C21	1.395(2)	C16–C11–C12	116.81(13)
C8–C9	1.3938(19)	C21–C22–C17	120.12(15)
C8–C17	1.475(2)	N7–C8–C9	110.29(12)
C3–C4	1.417(2)	N7–C8–C17	120.61(12)
C17–C18	1.395(2)	C9–C8–C17	129.02(14)
C13–C12	1.387(2)	N10–C9–C23	122.83(12)
C13–C14	1.378(2)	N10–C9–C8	105.23(12)

C24–C25	1.393(2)	C8–C9–C23	131.89(14)
C18–C19	1.388(2)	C2–C3–C4	106.42(13)
C15–C16	1.386(2)	C22–C17–C8	121.10(14)
C15–C14	1.379(2)	C18–C17–C22	118.54(14)
C21–C20	1.388(3)	C18–C17–C8	120.33(13)
C28–C27	1.387(2)	C14–C13–C12	118.15(14)
C20–C19	1.387(3)	C25–C24–C23	119.84(16)
C25–C26	1.384(3)	C5–C4–C3	107.29(13)
C26–C27	1.377(3)	C19–C18–C17	121.05(14)
		C11–C12–C129	121.85(11)
		C13–C12–C129	116.07(12)
		C13–C12–C11	122.04(14)
		C14–C15–C16	118.36(14)
		C15–C16–C11	121.89(14)
		C20–C21–C22	120.71(15)
		C13–C14–N30	118.28(14)
		C13–C14–C15	122.73(14)
		C15–C14–N30	118.98(14)
		C27–C28–C23	120.69(16)
		C19–C20–C21	119.29(15)
		C20–C19–C18	120.27(16)
		C26–C25–C24	120.86(17)
		C27–C26–C25	119.24(16)
		C26–C27–C28	120.66(17)

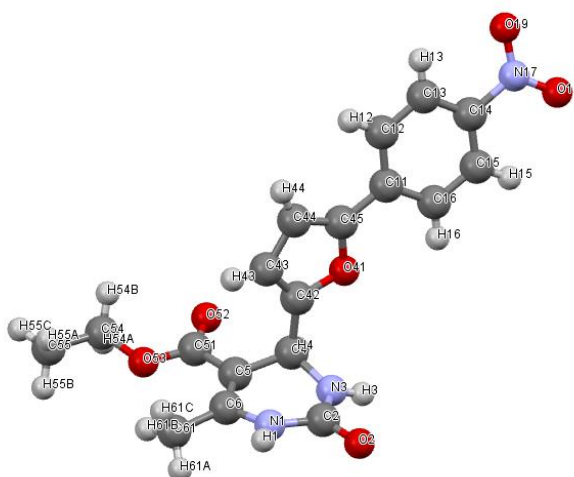


Рис. Б8 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **17f**

Табл Б15 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **17f**

Брутто-формула	$C_{18}H_{17}NO_6$
Формульна маса, г/моль	371.34
Температура, К	100.0(2)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P 1 21/n 1$
Параметри комірки	
$a$ , Å	7.556(3)
$b$ , Å	24.610(6)
$c$ , Å	9.777(3)
$\alpha$ , °	90
$\beta$ , °	109.14(3)
$\gamma$ , °	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	1717.6(10)
$Z$	4
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.436
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.110
$F(000)$	776
$\theta_{max}$ , °	29.348
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.23 × 0.15 × 0.08
Колір	безбарвний
відбиття вимірянні	8836
відбиття незалежні	8836
Число параметрів, що підлягають уточненню	247
$S$ , <i>Goof</i>	0.703
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0465$ , $wR_1 = 0.0851$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.1605$ , $wR_2 = 0.0988$

Табл Б16 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці **17f**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
O41–C42	1.382(3)	C42–O41–C45–	105.83(16)
O41–C45	1.386(3)	C51–O53–C54–	116.4(2)
O2–C2	1.246(3)	C2–N3–H3–	118.7
O53–C51	1.345(3)	C2–N3–C4–	122.6(2)
O53–C54	1.453(3)	C4–N3–H3–	118.7



O52–C51	1.220(3)	O18–N17–O19–	123.7(2)
O18–N17	1.223(3)	O18–N17–C14–	119.1(2)
O19–N17	1.236(3)	O19–N17–C14–	117.3(2)
N3–H3	0.8800	C6–N1–H1–	117.8
N3–C2	1.335(3)	C2–N1–H1–	117.8
N3–C4	1.467(3)	C2–N1–C6–	124.4(2)
N17–C14	1.463(3)	N1–C6–C61–	111.5(2)
N1–H1	0.8800	C5–C6–N1–	118.9(2)
N1–C6	1.393(3)	C5–C6–C61–	129.6(2)
N1–C2	1.377(3)	O2–C2–N3	123.6(2)
C6–C5	1.339(3)	O2–C2–N1	120.8(2)
C6–C61	1.502(3)	N3–C2–N1	115.5(2)
C11–C16	1.400(3)	C16–C11–C45	121.3(2)
C11–C45	1.448(3)	C16–C11–C12	119.2(2)
C11–C12	1.402(3)	C12–C11–C45	119.5(2)
C42–C43	1.338(3)	O41–C42–C4	115.65(19)
C42–C4	1.499(3)	C43–C42–O41	110.5(2)
C51–C5	1.464(4)	C43–C42–C4	133.9(2)
C16–H16	0.9500	O53–C51–C5	114.9(2)
C16–C15	1.381(3)	O52–C51–O53	122.2(3)
C5–C4	1.514(3)	O52–C51–C5	122.8(2)
C45–C44	1.354(3)	C11–C16–H16	119.6
C15–H15	0.9500	C15–C16–C11	120.7(2)
C15–C14	1.382(3)	C15–C16–H16	119.6
C43–H43	0.9500	C6–C5–C51	127.3(2)
C43–C44	1.411(3)	C6–C5–C4	118.9(2)
C61–H61A	0.9800	C51–C5–C4	113.4(2)
C61–H61B	0.9800	O41–C45–C11	116.28(19)
C61–H61C	0.9800	C44–C45–O41	109.3(2)
C13–H13	0.9500	C44–C45–C11	134.4(2)
C13–C12	1.374(3)	C16–C15–H15	120.9
C13–C14	1.380(3)	C16–C15–C14	118.2(2)
C12–H12	0.9500	C14–C15–H15	120.9
C4–H4	1.0000	C42–C43–H43	126.5
C54–H54A	0.9900	C42–C43–C44	107.0(2)
C54–H54B	0.9900	C44–C43–H43	126.5
C54–C55	1.506(3)	C6–C61–H61A	109.5
C44–H44	0.9500	C6–C61–H61B	109.5
C55–H55A	0.9800	C6–C61–H61C	109.5
C55–H55B	0.9800	H61A–C61–H61B	109.5
C55–H55C	0.9800	H61A–C61–H61C	109.5
		H61B–C61–H61C	109.5
		C12–C13–H13	120.7
		C12–C13–C14	118.6(2)
		C14–C13–H13	120.7

C11–C12–H12	119.7
C13–C12–C11	120.5(2)
C13–C12–H12	119.7
N3–C4–C42	110.8(2)
N3–C4–C5	110.4(2)
N3–C4–H4	108.6
C42–C4–C5	109.83(19)
C42–C4–H4	108.6
C5–C4–H4	108.6
O53–C54–H54A	110.3
O53–C54–H54B	110.3
O53–C54–C55	107.3(2)
H54A–C54–H54B	108.5
C55–C54–H54A	110.3
C55–C54–H54B	110.3
C45–C44–C43	107.4(2)
C45–C44–H44	126.3
C43–C44–H44	126.3
C15–C14–N17	118.3(2)
C13–C14–N17	118.9(2)
C13–C14–C15	122.8(2)
C54–C55–H55A	109.5
C54–C55–H55B	109.5
C54–C55–H55C	109.5
H55A–C55–H55B	109.5
H55A–C55–H55C	109.5
H55B–C55–H55C	109.5

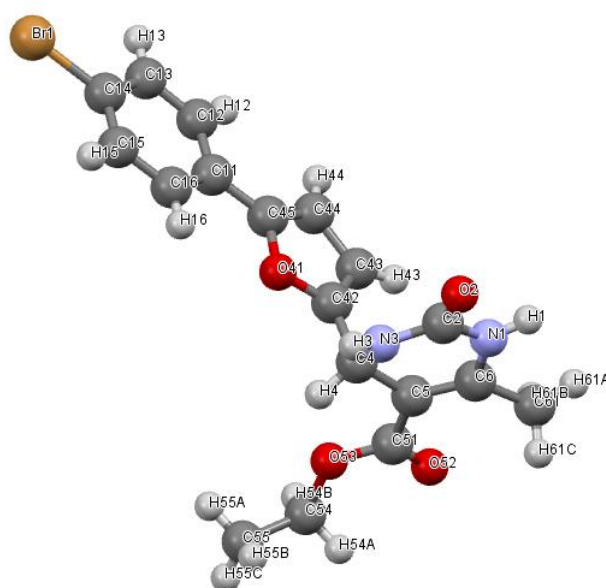


Рис. Б9 Незалежна частина і нумерація атомів структури сполуки **17c**

Табл Б17 Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки **17c**

Брутто-формула	$C_{18}H_{17}BrN_2O_4$
Формульна маса, г/моль	405.25
Температура, К	99.99(16)
Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	Гексагональна, $P6I$
Параметри комірки	
$a$ , Å	20.689(6)
$b$ , Å	20.689(6)
$c$ , Å	7.342(3)
$\alpha$ , °	90
$\beta$ , °	90
$\gamma$ , °	120
$V$ , Å <sup>3</sup>	2721.6(19)
$Z$	6
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.484
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	2.290
$F(000)$	1236
$\theta_{\max}$ , °	25.980
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.45 × 0.11 × 0.09
Колір	безбарвний
відбиття виміряні	18917
відбиття незалежні	3543
Число параметрів, що підлягають уточненню	229
$S$ , <i>Goof</i>	1.044
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0592$ , $wR_1 = 0.1149$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_2 = 0.0880$ , $wR_2 = 0.1233$

Табл Б18 Міжатомні відстані і валентні кути у сполуці **17c**

Міжатомні відстані		Валентні кути	
Br1–C14	1.895(9)	C42–O41–C45	106.8(7)
O41–C42	1.355(12)	C51–O53–C54	116.9(8)
O41–C45	1.380(9)	C2–N3–H3	118.8
O2–C2	1.234(9)	C2–N3–C4	122.4(7)

O53–C51–	1.332(11)	C4–N3–H3	118.8
O53–C54	1.455(9)	C6–N1–H1	118.3
N3–H3	0.8800	C2–N1–H1	118.3
N3–C2	1.345(11)	C2–N1–C6	123.4(7)
N3–C4	1.482(9)	N1–C6–C61	114.1(7)
N1–H1	0.8800	C5–C6–N1	118.6(8)
N1–C6	1.402(9)	C5–C6–C61	127.3(7)
N1–C2	1.388(11)	O2–C2–N3	122.8(8)
O52–C51	1.214(11)	O2–C2–N1	121.1(8)
C6–C5	1.343(12)	N3–C2–N1	116.1(7)
C6–C61	1.478(12)	O41–C42–C43	110.4(7)
C42–C43	1.365(12)	O41–C42–C4	117.8(7)
C42–C4	1.495(11)	C43–C42–C4	131.7(9)
C43–H43	0.9500	C42–C43–H43	127.5
C43–C44	1.427(12)	C42–C43–C44	105.0(8)
C4–H4	1.0000	C44–C43–H43	127.5
C4–C5	1.515(12)	N3–C4–C42	109.7(6)
C5–C51	1.495(11)	N3–C4–H4	108.7
C15–H15	0.9500	N3–C4–C5	109.4(6)
C15–C16	1.389(12)	C42–C4–H4	108.7
C15–C14	1.384(11)	C42–C4–C5	111.4(7)
C11–C16	1.384(13)	C5–C4–H4	108.7
C11–C12	1.393(11)	C6–C5–C4	120.0(7)
C11–C45	1.454(13)	C6–C5–C51	123.1(8)
C16–H16	0.9500	C51–C5–C4	116.9(7)
C14–C13	1.375(13)	C16–C15–H15	120.9
C61–H61A	0.9800	C14–C15–H15	120.8
C61–H61B	0.9800	C14–C15–C16	118.3(9)
C61–H61C	0.9800	C16–C11–C12	117.1(9)
C44–H44	0.9500	C16–C11–C45	122.9(7)
C44–C45	1.322(14)	C12–C11–C45	120.0(9)
C13–H13	0.9500	O53–C51–C5	111.0(8)
C13–C12	1.368(13)	O52–C51–O53	124.4(8)
C12–H12	0.9500	O52–C51–C5	124.6(9)
C54–H54A	0.9900	C15–C16–H16	119.0
C54–H54B	0.9900	C11–C16–C15	122.1(8)
C54–C55	1.532(15)	C11–C16–H16	119.0
C55–H55A	0.9800	C15–C14–Br1	119.2(8)
C55–H55B	0.9800	C13–C14–Br1	119.7(6)
C55–H55C	0.9800	C13–C14–C15	121.0(9)
		C6–C61–H61A	109.5
		C6–C61–H61B	109.5
		C6–C61–H61C	109.5
		H61A–C61–H61B	109.5
		H61A–C61–H61C	109.5

H61B–C61–H61C	109.5
C43–C44–H44	125.9
C45–C44–C43	108.2(8)
C45–C44–H44	125.9
C14–C13–H13	120.4
C12–C13–C14	119.2(8)
C12–C13–H13	120.4
C11–C12–H12	119.0
C13–C12–C11	122.1(9)
C13–C12–H12	119.0
O41–C45–C11	117.0(8)
C44–C45–O41	109.6(8)
C44–C45–C11	133.4(8)
O53–C54–H54A	110.4
O53–C54–H54B	110.4
O53–C54–C55	106.7(8)
H54A–C54–H54B	108.6
C55–C54–H54A	110.4
C55–C54–H54B	110.4
C54–C55–H55A	109.5
C54–C55–H55B	109.5
C54–C55–H55C	109.5
H55A–C55–H55B	109.5
H55A–C55–H55C	109.5
H55B–C55–H55C	109.5