

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

ВАХУЛА
Андрій Романович



УДК 547.7+547.72

**ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬДЕГІДІВ ФУРАНОВОГО РЯДУ У
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЯХ**

02.00.03 – органічна хімія

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

Львів – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник:

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

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович,
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач лабораторії конденсованих
гетероциклічних сполук

доктор хімічних наук, доцент
Чорноус Віталій Олександрович,
Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", професор кафедри
медичної та фармацевтичної хімії

Захист відбудеться 6 травня 2019 р. о 14⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, Львів, пл. Св. Юра, 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

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

Автореферат розісланий "___" квітня 2019 р.

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



О.Г. Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 ^1H , ^{13}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), Угі–Дільса-Альдера (взаємодія 5-арил-2-пропеналів з ароматичним аміном, ізонітрилом і малеїнамідом з утворенням фууро[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); 10th 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 55th 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.

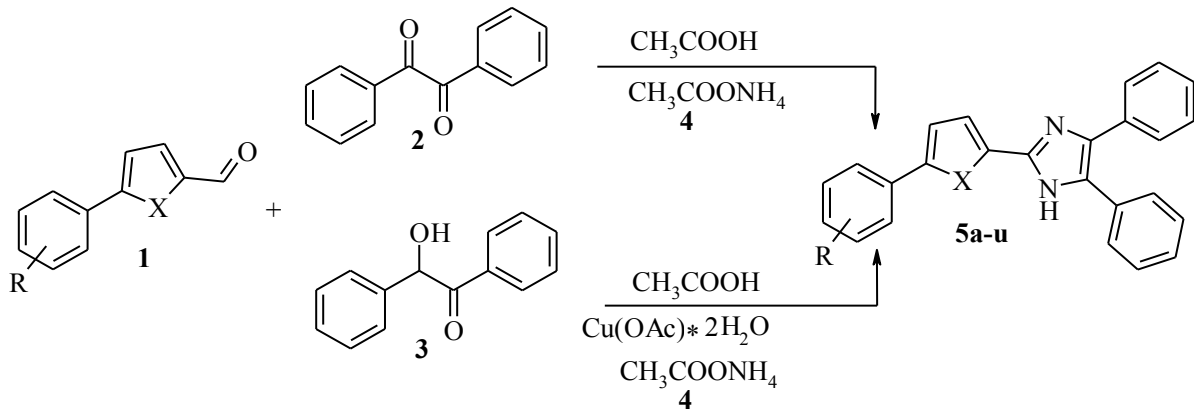
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Мультикомпонентні реакції (MCR, МКР) відіграють важливу роль у розвитку органічного синтезу та комбінаторної хімії. Такі реакції дозволяють одержувати широкий спектр органічних сполук за одну стадію без змін умов реакції; при цьому значно спрощується очистка цільових продуктів взаємодії. Мультикомпонентні реакції є зручним інструментом у конструюванні складних сполук, у т.ч. гібридних структур з гетероциклічними фрагментами для скринінгу на біологічну активність. Ми досліджували МКР за участю альдегідів арилфуранового ряду. Основними вихідними реагентами слугували 5-арилфуран-2-карбальдегіди та 3-(5-арил-2-

фурил)пропеналі. Їх одержували арилюванням арендіазонієвими солями фурфуролу, який є найдоступнішим серед фуранових сполук, та 3-(2-фурил)акролеїну.

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

Однією з перспективних МКР за участю альдегідів є їхня взаємодія з α,β -дикарбонільними сполуками і аміаком з одержанням імідазолів (реакція Радзішевського). Ми дослідили взаємодію 5-арилфуран-2-карбальдегідів **1** з бензилом **2** або бензоїном **3** та ацетатом амонію **4**. З'ясовано, що при використанні бензилу **2** реакція проходить гладко з утворенням 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1H-імідазолів (**5a-p**, 60–80%). У разі ж застосування бензоїну **3** потрібен окисник – ацетат міді(II), а виходи продуктів реакції нижчі – 30–40%.



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

5: R = 4-SO₂NH₂ (**a**), 4-Bu (**b**), 4-CH₃ (**c**), 4-F (**d**), 2-NO₂ (**e**), 4-NO₂ (**f**), 2,3-Cl₂ (**g**), 3,4-Cl₂ (**h**), 2-Br-4-CH₃ (**i**), 4-Cl (**j**), 2-Br (**k**), 3-CH₃-4-Cl (**l**), 3-CF₃ (**m**), 2-Cl-4-NO₂ (**n**), 2-Cl-5-CF₃ (**o**), 4-COCH₃ (**p**), 4-F (**q**), 3-Br (**r**), 3-NO₂ (**s**), 4-NO₂ (**t**), 2,5-Cl₂ (**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.

Запропонований спосіб дає змогу одержувати заміщені 2-(5-арил-2-гетарил)-4,5-діарил-1H-імідазоли **5a-u**, використовуючи доступні вихідні реагенти, за одну стадію, не застосовуючи при цьому складних синтетичних процедур.

Цікаво, що для сполуки **5n** вдалося отримати кристалосольвати з диметилформамідом та диметилсульфоксидом (рис. 1, 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.

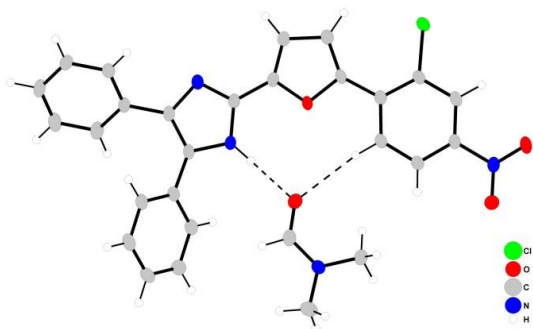


Рис. 1. Молекулярна структура кристалосольвату 2-[5-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолу **5n** з ДМФА за даними РСА

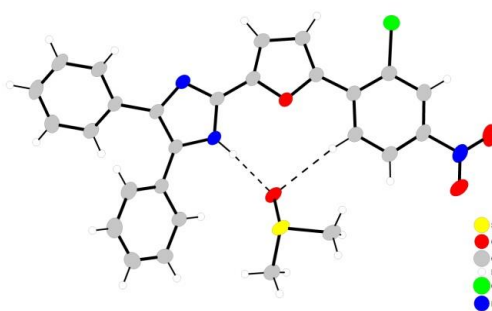
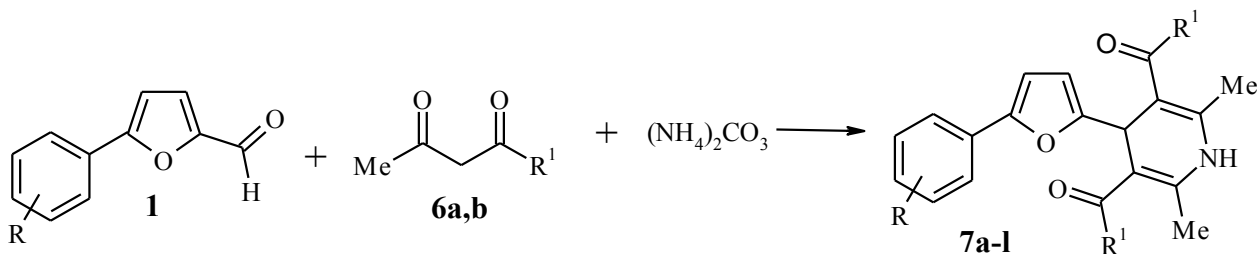


Рис. 2. Молекулярна структура кристалосольвату 2-[5-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазолу **5n** з ДМСО за даними РСА

Для синтезованих речовин проведено фотофізичні дослідження та термічний аналіз. Сполуки **5** абсорбують світло в ультрафіолетовій області, а випромінюють – у ближньому ультрафіолеті (**5e**, **5n**, **5s**) або у синій ділянці видимого спектру (**5b–5d**, **5q**). Квантові виходи флуоресценції для сполук **5b–5d** є доволі високими (66–70%), натомість для сполук **5e**, **5n**, **5s** – низькими. Для інтерпретації фотофізичної поведінки синтезованих сполук проводили квантовохімічні обрахунки рівноважної геометрії молекул та розподілу молекулярних орбіталей. Загалом, 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли виявляють практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості.

Варіанти реакції Ганча

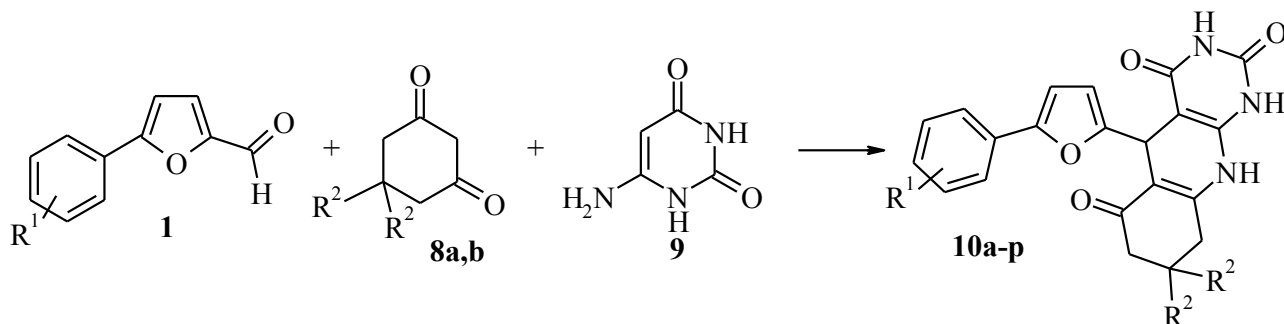
Реакція Ганча (трикомпонентна циклоконденсація за участю 1,3-дикарбонільної сполуки, альдегиду і аміної компоненти) є зручним методом побудови гетероциклічних систем, що містять 1,4-дигідропіридиновий фрагмент. Ми дослідили синтетичний потенціал 5-арилфурфуролів **1** у цій реакції. З'ясовано, що вони 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**:



7 — $R^1 = \text{OEt}$: $R = 2\text{-Cl}$ (**a**), 3-Cl (**b**), 4-Cl (**c**), 3-CF_3 (**d**), 2-Cl-5-CF_3 (**e**), 4-Br (**f**), $2,4\text{-Cl}_2$ (**g**), $3\text{-CF}_3\text{-4-Cl}$ (**h**), $2,5\text{-Cl}_2$ (**i**); $R^1 = \text{CH}_3$: $R = 2,5\text{-Cl}_2$ (**j**), 4-Br (**k**), H (**l**).

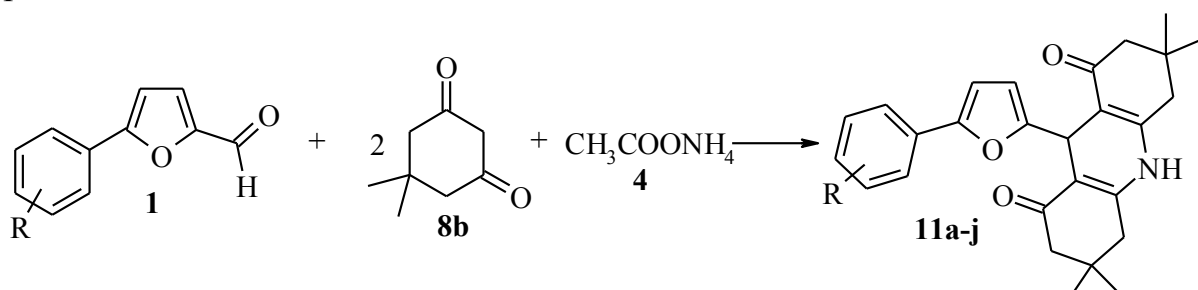
Із вищими виходами продукти циклізації утворюються при використанні у реакції ацетооцтового естеру **6a** (73–85%).

Ще одна модифікація реакції Ганча, яку ми здійснили – 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%). Серед сполук такого типу є протиракові, протимікробні та антигіпертензивні препарати.



10 — $R^2 = H$: $R^1 = H$ (**a**), 3- CF_3 (**b**), 2,3- Cl_2 (**c**), 2- NO_2 , (**d**); $R^2 = CH_3$: $R^1 = 2,5-Cl_2$ (**e**), 4-Br (**f**), 4-F (**g**), 3- NO_2 (**h**), 4- NO_2 (**i**), 4-Cl, (**j**), 2-Cl-4- NO_2 , (**k**), 2,4 Cl_2 (**l**), 3- CF_3 -4-Cl (**m**), 4- CH_3 (**n**), 2-Cl (**o**), 4- $COOEt$ (**p**).

За подібною схемою реакцію можна провести і з подвійним надлишком димедону **8b**, якщо додати ацетат амонію. У літературі описана подібна циклізація, яка відбувається при дії мікрохвильового випромінювання. Ми з'ясували, що 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-гексагідро-акридин-1,8(2*H*,5*H*)-діони **11a-j** (70–83%). Як відомо, багато сполук з частково гідрованим акридиновим остовом виявляють біологічну активність; їх також застосовують у промисловості як барвники і флуоресцентні матеріали.



11: $R = 4-Br$ (**a**), 3- NO_2 (**b**), 3- CF_3 -4-Cl (**c**), 4- NO_2 (**d**), 2-Br-4- CH_3 (**e**), 2,4- Cl_2 (**f**), 2,5- Cl_2 (**g**), 2-Cl-4- NO_2 (**h**), 4- $COOEt$ (**i**), 2- NO_2 -4-OMe (**j**).

У спектрах 1H ЯМР сполук **11** є два синглети метильних груп, а протони кожної з метиленових груп нееквівалентні і проявляються двома дублетами з КССВ 16–17 Гц. Дані рентгеноструктурного аналізу семи сполук **11** підтверджують їхню будову (рис. 3).

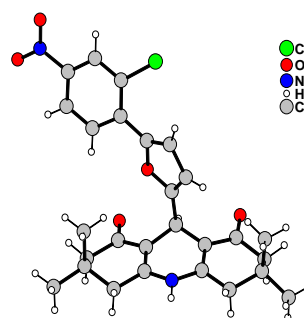
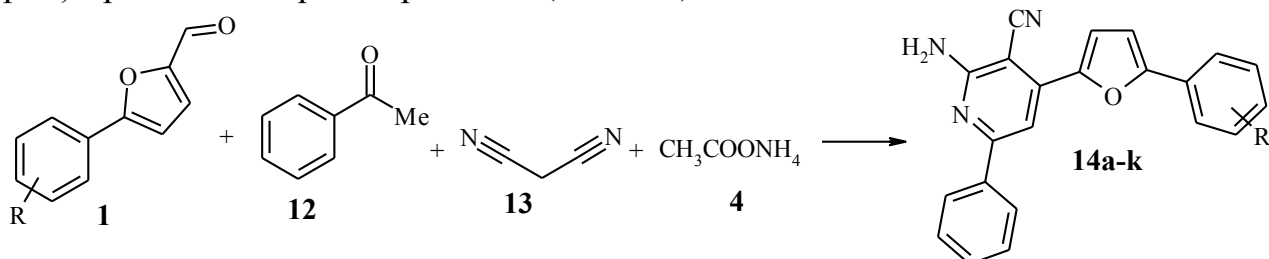


Рис. 3. Молекулярна структура 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(2-хлор-4-нітрофеніл-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **11h** за даними РСА

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. Серед них знайдено нові ІКК- β -інгібітори, антагоністи рецепторів аденозину А2А, інтегрази ВІЛ-1, а також сполуки, що виявляють антивірусну, антибактеріальну та фунгіцидну активність. 2-Аміно-3-ціанопіридини використовують як структурні блоки в органічному синтезі, виробництві фармпрепаратів. Ми розробили новий однореакторний варіант чотирикомпонентної реакції для синтезу таких сполук з використанням 5-арилфуран-2-карбальдегідів **1**. Ці альдегіди реагують з ацетофеноном, малондинітрилом та ацетатом амонію з утворенням 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)піридино-3-карбонітрилів **14** (70–85%).

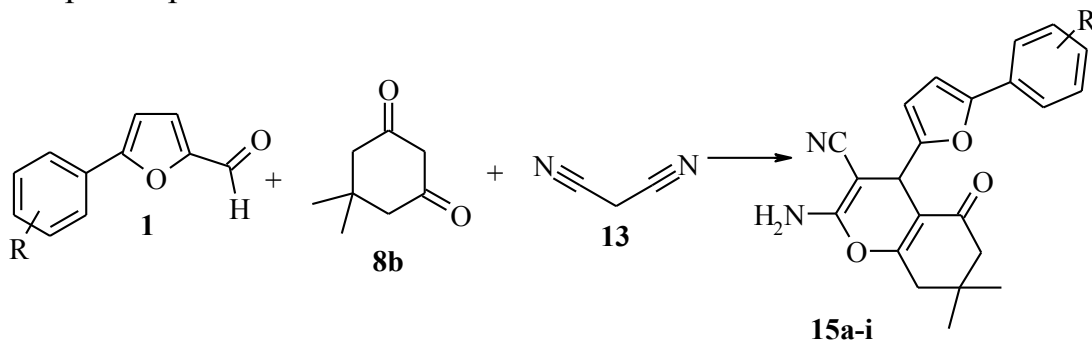


14: R = 2-Cl (**a**), 2-Cl-5-CF₃ (**b**), 4-Br (**c**), 2,4-Cl₂ (**d**), 2,3-Cl₂ (**e**), 2,5-Cl₂ (**f**), 4-F (**g**), 2-Cl-4-NO₂ (**h**), 2-NO₂-4-OMe (**i**), 4-NO₂ (**j**), 3-CF₃-4-Cl (**k**).

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

Одержання 2-аміно-3-ціано-4H-хромен-5-онів

Гетероциклічні сполуки з 4H-хроменовим остовом належать до привілейованих структурних мотивів у медичній хімії. Серед різних видів хроменових похідних виділяють 2-аміно-4H-хромени, оскільки цей фрагмент є у лікарських засобах і у багатьох біологічно активних речовинах. Ми дослідили можливість одержання 2-аміно-4H-хроменів з 5-арил-2-фурильними замісниками трикомпонентною циклізацією 5-арилфурфуролів **1** з димедоном **8b** і малондинітрилом. З'ясовано, що така взаємодія відбувається при кількогодінному нагріванні реагентів в органічному розчиннику. При цьому з високими виходами утворюються 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромен-3-карбонітрили **15a-i**:



15: R = 4-Cl (**a**), 2-NO₂-4-OCH₃ (**b**), 2,5-Cl₂ (**c**), 4-NO₂ (**d**), 4-COOH (**e**), 2-NO₂ (**f**), 2-NO₂-4-CH₃ (**g**), 4-Br (**h**), 2,4-Cl₂ (**i**).

Будову трьох сполук **15** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 4).

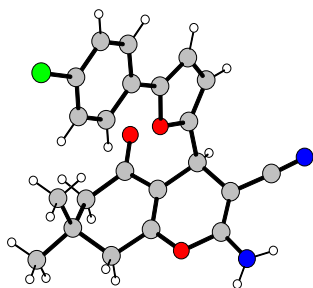


Рис. 4. Молекулярна структура 2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2*H*-3-хроменокарбонітрилу **15a** за даними РСА

5-Арилфурфуроли у реакції Біджинеллі

Піримідиновий фрагмент, у тому числі частково гідрований, є важливою складовою біологічно активних сполук. Зручний метод для синтезу функціоналізованих тетрагідропіримідинів – реакція Біджинеллі, яка набула значного поширення в останні десятиліття. Поєднання піримідинового і арилфуранового фрагментів є перспективним у контексті медичної хімії. З цією метою ми детально вивчили поведінку 5-арилфуран-2-карбальдегідів у трикомпонентній циклізації з сечовиною або тіосечовиною і ацетооцтовим естером чи ацетилацетоном в умовах реакції Біджинеллі.

Ми з'ясували, що альдегіди **1** реагують з ацетооцтовим естером **6a** і сечовиною **16a** за наявності каталізатора – $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в етанолі при кип'ятінні протягом 6 год, внаслідок чого були отримані етил 4-[5-(арил-2-фурил)]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати **17a–k** (рис. 5) з виходами 59–79%. Застосування тіосечовини **16b** і ацетилацетону **6b**, а також інших каталізаторів (HCl , ZnCl_2) дало гірші результати; виходи сполук **17** зменшувались. Загалом, 5-арилфурфуроли виявились менш активними у реакції Біджинеллі, ніж бензальдегіди.

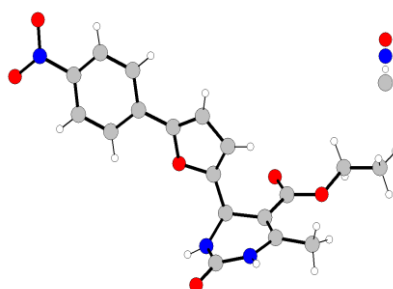
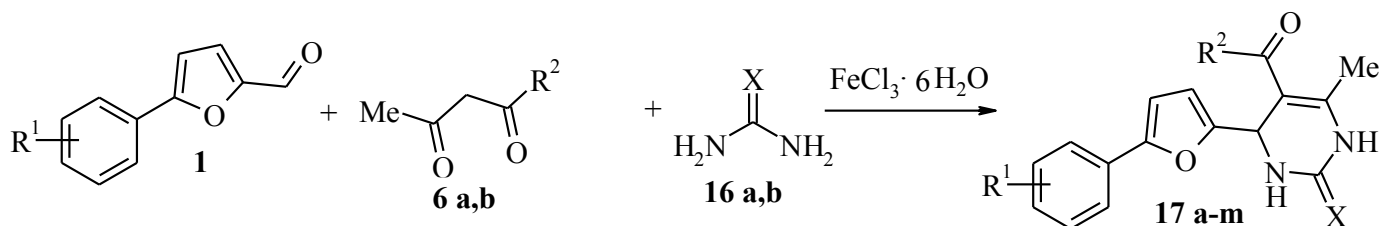


Рис. 5. Молекулярна структура 5-(4-нітрофеніл-2-фурил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **17f** за даними РСА

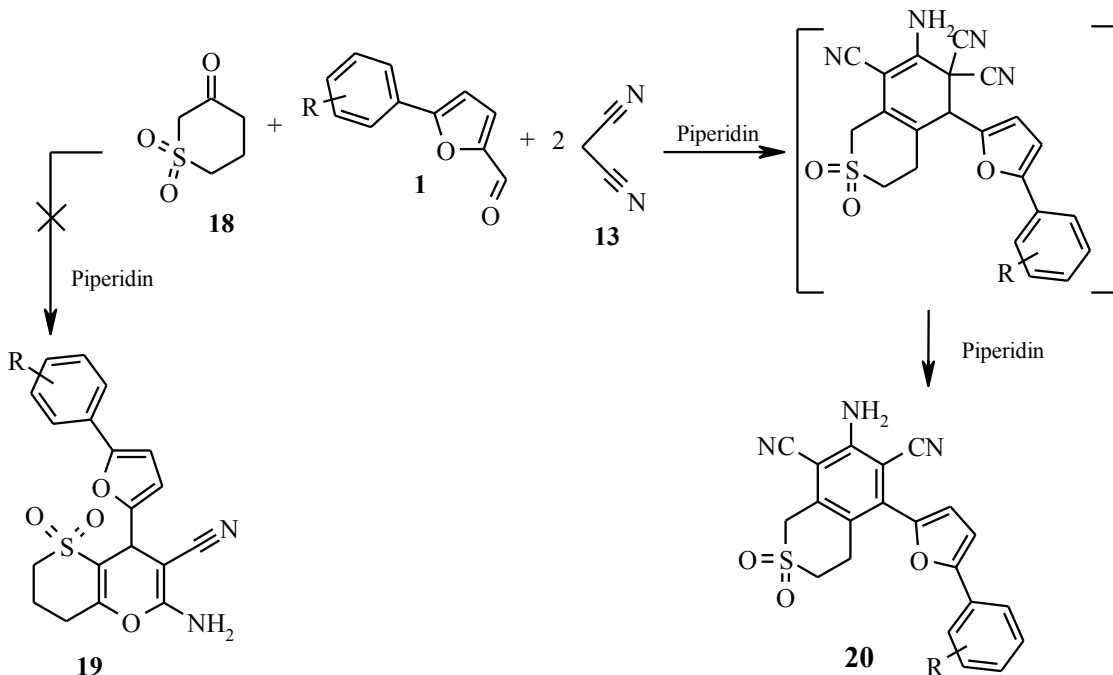


17 — $\text{X}=\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$: $\text{R}^1 = 4\text{-F}$ (**a**), 4-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2-NO_2 (**d**), 3-NO_2 (**e**), 4-NO_2 (**f**), $2,3\text{-Cl}_2$ (**g**), $2,5\text{-Cl}_2$ (**h**), 2-Cl-5-CF_3 (**i**), $3\text{-CF}_3\text{-4-Cl}$ (**j**), $2\text{-NO}_2\text{-4-OCH}_3$ (**k**);
 $\text{X} = \text{S}$, $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2$ (**l**); $\text{X}=\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = 4\text{-Br}$ (**m**).

Взаємодія 5-арилфурфуролів з циклічним β -кетосульфоном і малондинітрилом

β -Кетосульфони є корисними універсальними реагентами для конструювання різноманітних класів сірковмісних сполук. Циклічний сульфонний фрагмент входить до складу багатьох біологічно активних молекул. Ми досліджували взаємодію альдегідів **1** з дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксидом **18** та малондинітрилом **13** з метою одержання тіопірано[3,2-*b*]піранів **19**. Але виявилось, що пірановий цикл у цій реакції не утворюється, натомість одержано сполуки **20**. При співвідношенні реагентів 1:1:1 їх виходи складали 34–46%. Зважаючи на стехіометрію реакції, ми проводили синтези із співвідношенням реагентів **18:1:13** = 1:1:2, в результаті чого продукти **20** вдалося отримати з виходами до 88%. У спектрах ^1H ЯМР сполук **20** протони CH_2 -груп тіопіранового кільця виявляються двома триплетами при ~ 3.25 і 3.40 м.ч та синглетом при 4.6 м.ч Така картина спектру свідчить про те, що одна з CH_2 -груп є ізольованою і знаходиться між двома акцепторними групами.

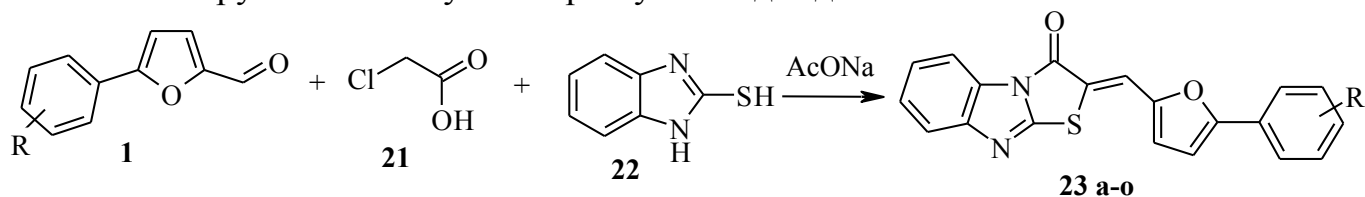
Загалом, утворення амінодиціанобензенів у подібних реакціях відоме, причому йдеться про два регіоізмери тіохроменонів. Виняткова регіоселективність нашого варіанту цієї реакції не є очевидною. Оскільки 5-арилфурфуроли менш реакційноздатні у порівнянні з бензальдегідами, то, мабуть, у реакційному середовищі за реакцією Кневенагеля паралельно утворюються диціановініліденові похідні сульфокетону **18** та арилфурфуролу **1**, що і є причиною утворення диціаноанілінів **20** замість сполук **19**. На наступній стадії відбувається приєднання за Міхаелем: з диціановініліденового похідного сульфокетону генерується карбоаніонний центр на атомі C4, який взаємодіє з продуктом конденсації малондинітрилу і арилфурфуролу. Відбувається каскад реакцій Торпа/елімінування з утворенням сполук **20**. Аніон може генеруватися не лише на атомі C4, а й у положенні C2. Але він буде слабшим нуклеофілом через екранування електронами атомів кисню сульфогрупи, які не знаходяться у площині системи зв'язків $\text{SO}_2\text{-CH-C}=\text{C}(\text{CN})_2$, що, у свою чергу, створює стеричні перешкоди до утворення перехідного стану з електрофілом.



20: R = 4-Cl (**a**), 2,4-Cl₂ (**b**), 4-NO₂ (**c**), 2-NO₂ (**d**), 2-NO₂-4-CH₃ (**e**), 4-Br (**f**), 4-COOH (**g**), 4-CH₃ (**h**).

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** 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**:



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

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]tiazоло [3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)-они **25** та 2-[5-арил-2-фурил]метилен-5,6-дифенілїмідазо [2,1-*b*][1,3]tiazол-3-они **27** відповідно з виходами 65–75%.

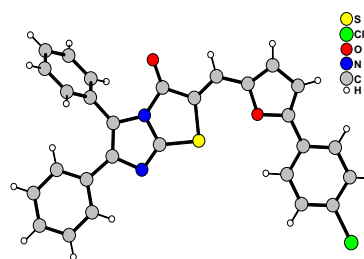
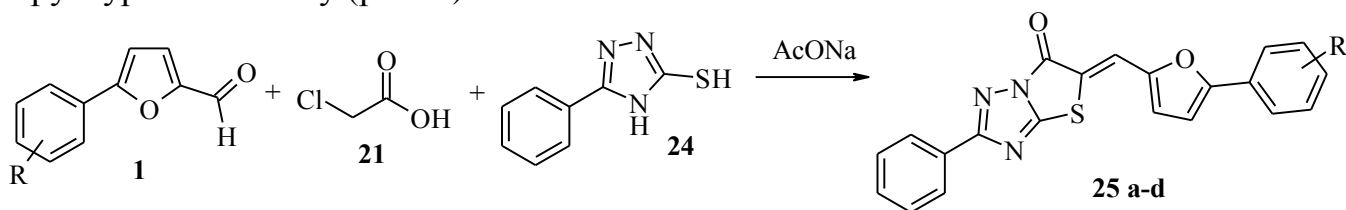
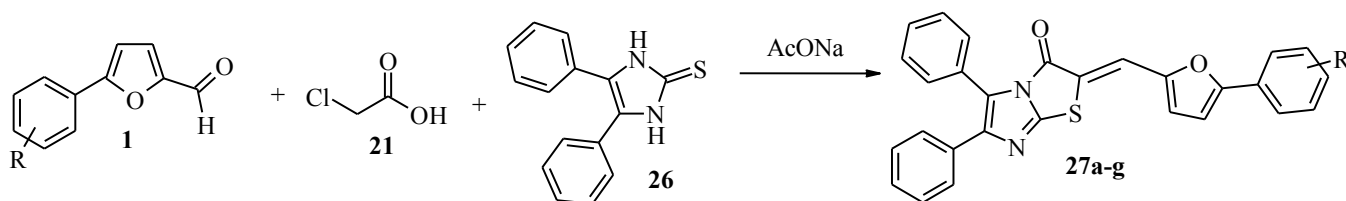


Рис. 6. Молекулярна структура 2-[5-(4-хлорофеніл)-2 фурил]метилен-5,6-дифенілїмідазо[2,1-*b*][1,3]tiazол-3-ону **27a** за даними РСА

У спектрах ¹H ЯМР сполук **23**, **25**, **27** сигнал екзоциклічного протона (CH=) проявляється при ~ 7.9 м.ч. Будову сполуки **27a** підтверджено даними рентгено-структурного аналізу (рис. 6).



25: R=3-NO₂ (**a**), 4-Cl (**b**), 2,5-Cl₂ (**c**), 2-Cl-5-CF₃ (**d**).



27: R= 4-Cl (**a**), 2-Cl (**b**), 4-Br (**c**), 2-NO₂-4-CH₃ (**d**), 2,4-Cl₂ (**e**), 2-NO₂ (**f**), 4-SO₂NH₂ (**g**).

Застосування 5-арилфуруролів у реакції Грьобке

Ізонітрили є одними з реагентів низки мультикомпонентних реакцій, які все ширше використовують в органічному синтезі. До таких належить трикомпонентна реакція Грьобке (Groebeke): взаємодія альдегіду з ізонітрилом і аміноазолом чи амідиновим фрагментом. Утворюються функціонально заміщені анельовані імідазоли, які внаслідок широкої варіативності подальших трансформацій знаходять застосування у комбінаторній та медичній хімії.

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**. Встановлено, що реакція відбувається при 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** (рис. 7) та N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-амін **31** з арилфурановими замісниками. Можливі для цієї реакції регіоізмери не утворюються.

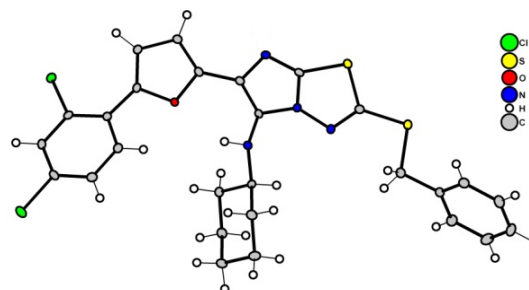
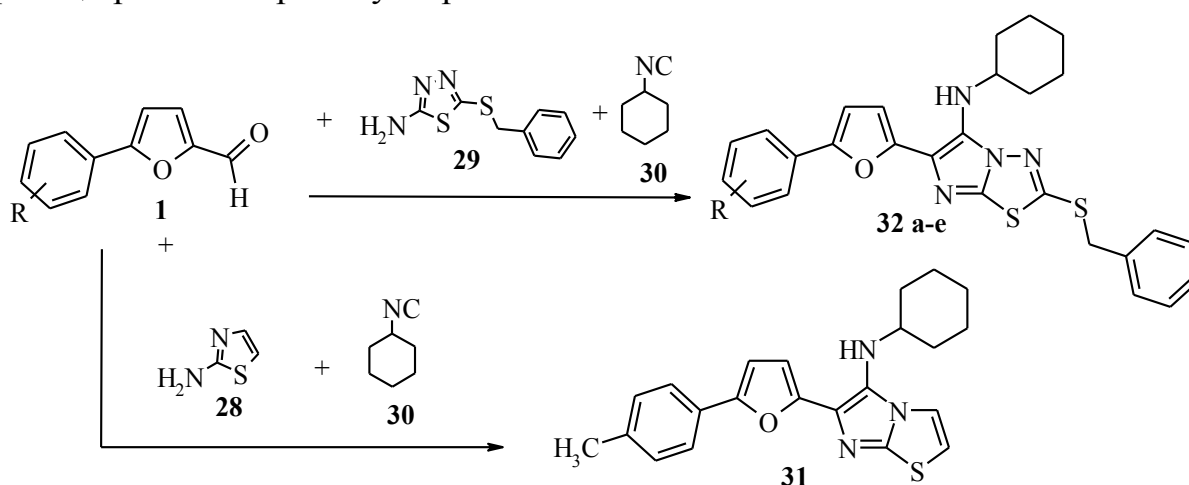


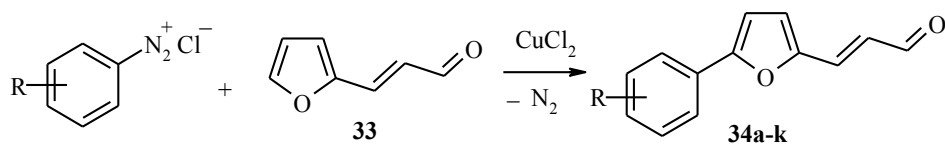
Рис. 7. Молекулярна структура 2-бензилсульфаніл-*N*-циклогексил-6-[5-(2,4-дихлорфеніл-2-фурил)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміну **32b** за даними РСА



32: R= 4-Cl (**a**), 2,4-Cl₂ (**b**), 2,5-Cl₂ (**c**), 4-Br (**d**), 2-Cl-5-CF₃ (**e**)

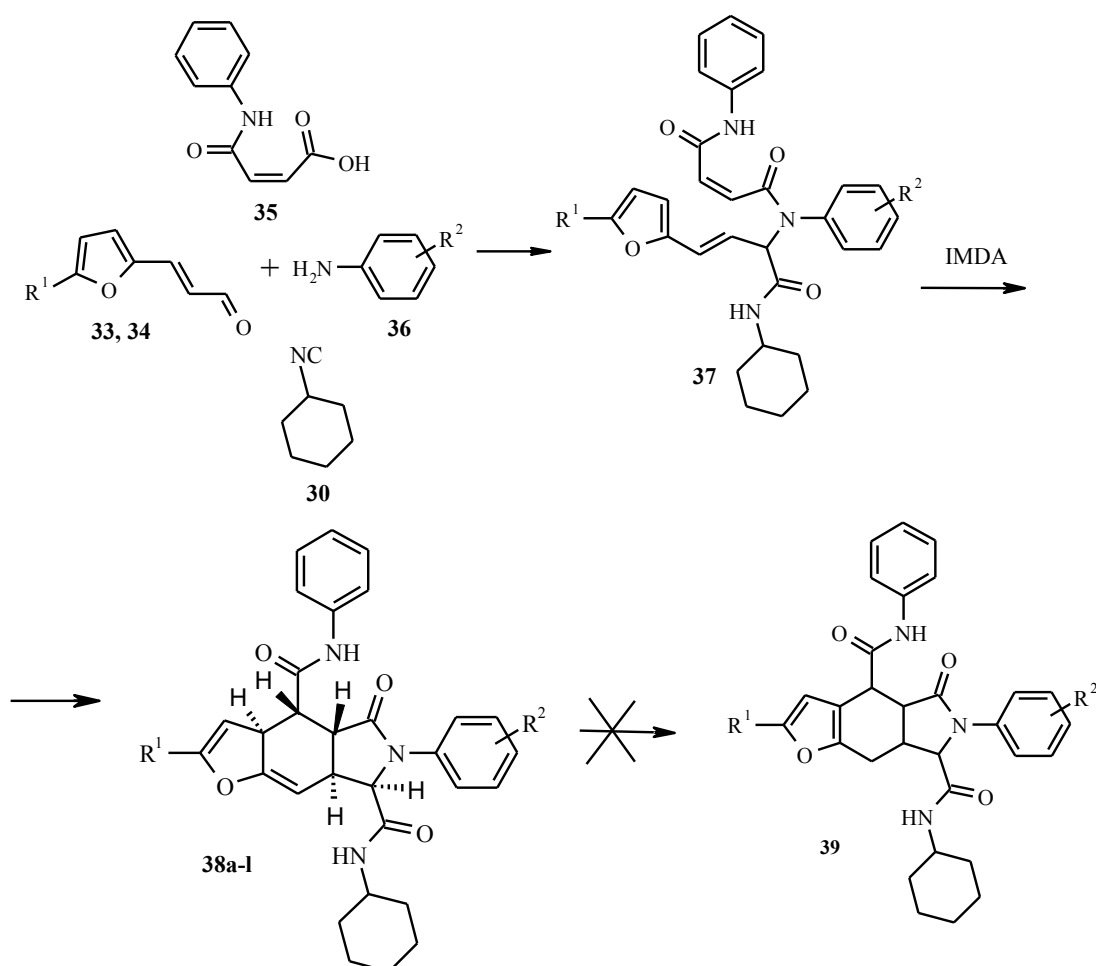
3-(5-*R*-2-Фурил)пропеналі у мультикомпонентних реакціях. Тандемна циклізація Угі–Дільса-Альдера

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. У цій реакції ми випробували 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни **34**, маючи на меті здійснити внутрішньомолекулярне [4+2]-циклоприєднання, одержавши продукт реакції Угі. Альдегіди **34** отримували взаємодією 3-(2-фурил)пропеналю **33** з солями арендіазонію в умовах реакції Меєрвейна. Будову сполук **34** підтверджували даними ЯМР ¹H та ¹³C спектроскопії.



34: R = 2-F, 3-CF₃, 2-CF₃, 2,4-Cl₂, 4-NO₂, 2-Cl, 2-Cl-4-NO₂, 2,5-Cl₂, 2-Cl-5-CF₃, 2-NO₂-4-Cl.

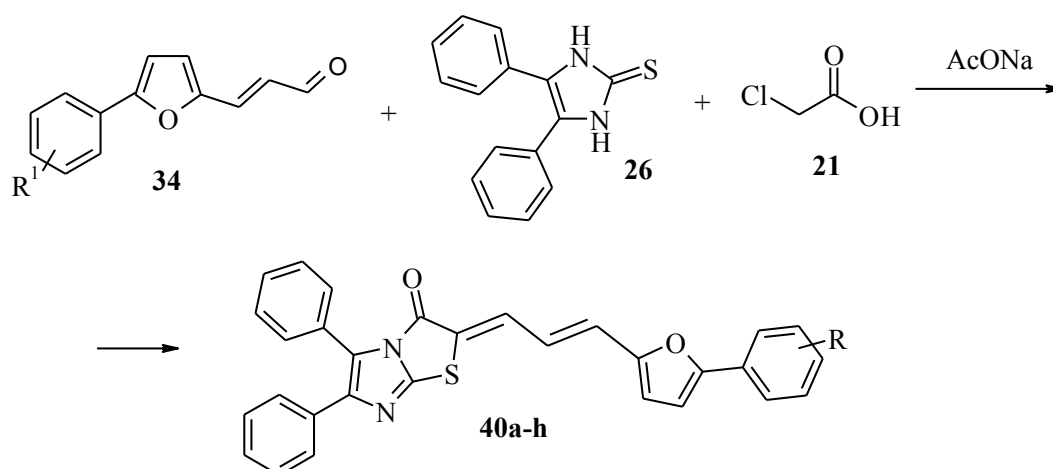
З'ясувалося, що альдегіди **33** і **34** взаємодіють з циклогексилізонітрилом **30**, моноанлідом малеїнової кислоти **35** та ароматичними амінами **36** за схемою реакції Угі. Проте продукт цієї реакції **37** виявився лише інтермедіатом. Сполуки **37** містять і дієновий, і дієнофільний фрагменти для інтрамолекулярної реакції Дільса-Альдера (IMDA) і в тих самих умовах, що й реакція Угі, відбувається також [4+2]-циклоприєднання з утворенням фууроізоіндолів **38a-l**. 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: R¹ = H, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-FC₆H₄, 2-Cl-4-NO₂C₆H₃, 3-CF₃C₆H₄;
R² = 4-Me, 4-C(O)Me, 4-OMe, 4-COOEt, 4-Cl.

Відзначимо, що первинний, кінетичний продукт реакції циклоприєднання не трансформується у термодинамічний (**39**), тобто ароматизації з формуванням фуранового кільця, як це трапляється у подібних реакціях, не відбувається. Таким чином, нам вдалося здійснити тандемну реакцію Угі-Дільса-Альдера, яка до того ж відбувається у м'яких умовах: при нетривалому нагріванні в етиловому спирті. Дотепер було описано лише кілька прикладів подібної тандемної реакції.

З'ясовано, що альдегіди **34** реагують з хлорцтовою 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**:



40: R=2,5- Cl_2 (**a**), 2- Cl -5- CF_3 (**b**), 2,4- Cl_2 (**c**), 2- Cl (**d**), 4- NO_2 (**e**), 2- CF_3 (**f**), 2- NO_2 -4- Cl (**g**), 2- Cl -4- NO_2 (**h**).

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-арилфурфури 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 бензілом 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-Арилфурфури реагують з димедоном і малондинітрилом, 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-арилфурфуrolів, ацетофенону, малондинітрилу та ацетату амонію.
5. З'ясовано, що 5-арил-2-фуранкарбальдегіди реагують з ацетоцтовим 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 малонодитрилом 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 фуру[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]тріазол-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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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-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: 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-4Н-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-1Н-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-4Н-фуоро[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 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. – № 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, C07C 47/542, C07D 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 C07D 311/00, C07D 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.
21. 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.
22. 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 55th 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Вахула А.Р. Однореакторний чотирикомпонентний синтез тризаміщених нітрилів ніотинової 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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 // 10th International Conference «Electronic processes in organic and inorganic materials» / Book of Abstracts, 23–27 May, 2016. – Ternopil. – P. 121.

35. 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.
36. Вахула А.Р. Синтез тризаміщених нітрилів ніотинової 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.
37. 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.

АНОТАЦІЯ

Вахула А.Р. Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» (102 – Хімія). – Національний університет «Львівська Політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертація присвячена 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 вивченню властивостей одержаних сполук.

Розширено межі застосування реакції Радзішевського (одержання полізаміщених імідазолів з арилфурановим фрагментом), Ганча (синтез заміщених 4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридинів), Біджинеллі (синтез 4-[5-арил-2-фурил]-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідинів), Грьобке (одержання похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу та імідазо[2,1-*b*]тіазолу), Угі–Дільса–Альдера (взаємодія ізонітрилу з ненасиченою кислотою, аміном (ароматичним або аліфатичним) та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнами). Досліджено взаємодію заміщених 5-арилфуран-2-карбальдегідів з димедоном та 6-аміноурацилом і одержано конденсовані гетероцикли – 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони. З'ясовано, що 5-арилфуран-2-карбальдегіди реагують з подвійним надлишком димедону та ацетатом амонію з утворенням 3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діонів. Розроблено спосіб синтезу 4,6-дизаміщених 2-аміно-3-ціанопіридинів чотирикомпонентною циклізацією – 5-арилфурфуроли, ароматичного кетону, малондинітрилу і ацетату амонію. Показано, що 5-арилфурфуроли можна застосовувати для конструювання 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів. Застосовуючи трикомпонентну циклізацію, розроблено способи синтезу похідних 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1*H*-ізотіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів. Як реагенти використали альдегіди арилфуранового ряду, динітрил маленової кислоти та 3-оксотетрагідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксид. Розроблено загальну методику конструювання гібридних структур з фрагментами тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів та імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів трикомпонентною реакцією 5-арилфурфуролів чи 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів з хлороцтовою кислотою та меркаптоазолами.

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, а 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифеніл-1*H*-імідазоли – практично корисні для органічної електроніки фотофізичні властивості.

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

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. 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 pharmacophore 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 reaction (synthesis of 4-[5-(aryl-2-furyl)-2-oxo(thio)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines), Groebke reaction (preparation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives), Ugi–Diels-Alder reaction (interaction of isonitrile with unsaturated acid, amines (aromatic or aliphatic) and 3-(5-aryl-2-furyl)acroleins) were disclosed. Reaction of substituted 5-arylfuran-2-carbaldehydes 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-oxotetrahydro-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, heterocyclization, cycloaddition.

АННОТАЦИЯ

Вахула А.Р. Применение альдегидов фуранового ряда в мультикомпонентных реакциях – На правах рукописи.

Диссертация посвящена разработке способов получения гетероциклов различных классов с арилфурановыми фрагментами мультикомпонентными реакциями, используя в качестве исходных реагентов 5-арилфурфуролы и 3-(5-арил-2-фурил)акролеины, а также изучению свойств полученных соединений.

Расширены границы применения реакции Радзишевского (получение полизамещенных имидазолов с арилфурановыми фрагментами), Ганча (синтез замещенных 4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигидропиридинов), Биджинелли (синтез 4-[5-арил-2-фурил]-2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов), Грёмке (получение производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и имидазо[2,1-*b*]тиазола), Уги–Дильса–Альдера (взаимодействие изонитрила с ненасыщенной кислотой, амином (ароматическим или алифатическим) и 3-(5-арил-2-фурил)акролеином). Исследовано взаимодействие замещенных 5-арилфуран-2-карбальдегидов с димедоном и 6-аминоурацилом и получены конденсированные гетероциклы – 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-2,4,6-трионы. Установлено, что 5-арилфуран-2-карбальдегиды реагируют с двойным избытком димедона и ацетатом аммония с образованием 3,3,6,6-тетраметил-9-(5-арил-2-фурил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8-(2*H*,5*H*)-дионов. Разработан способ синтеза 4,6-дизамещенных 2-амино-3-цианопиридинов четырехкомпонентной циклизацией – 5-арилфурфурола, ароматического кетона, малонодинитрила и ацетата аммония. Показано, что 5-арилфурфуролы можно применять для конструирования 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Применяя трехкомпонентную циклизацию, разработаны способы синтеза производных 7-амино-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигидро-1*H*-изотиохромен-6,8-дикарбонитрил-2,2-диоксидов. В качестве реагентов использовали альдегиды арилфуранового ряда, малонодинитрил и 3-оксотетрагидро-2*H*-тиопиран-1,1-диоксид. Разработана общая методика конструирования гибридных структур с фрагментами тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазол-6-онов и имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-онов трехкомпонентной реакцией 5-арилфурфуролов или 3-(5-арил-2-фурил)акролеинов с хлоруксусной кислотой и меркаптоазолами.

Некоторые из синтезированных 3,3,6,6-тетраметил-9-[5-(арил-2-фурил)]-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8-(2*H*,5*H*)-дионов проявляют люминесценцию, а 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазолы – практически полезные для органической электроники фотофизические свойства.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, 5-арилфурфуролы, 3-(5-арил-2-фурил)акролеины, гетероциклизации, циклоприсоединение.

Підписано до друку 03.04.19
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №03/04-1
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.