

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”

ФАРАТ ОЛЕГ КОСТЯНТИНОВИЧ



УДК 547.835.867+547.854.3+547.757+547.556.92+547.556.93+547-386

**ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ ПЕРЕГРУПУВАННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ГЕМІНАЛЬНИМ РОЗТАШУВАННЯМ АТОМІВ
НІТРОГЕНУ І/АБО ОКСИГЕНУ ТА РЕАКЦІЇ ОДЕРЖАНИХ ПРОДУКТІВ**

02.00.03 – Органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Дніпро – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу “Український державний хіміко-технологічний університет” Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро.

**Науковий
консультант:**

доктор хімічних наук, професор

Марков Віктор Іванович

ДВНЗ “Український державний хіміко-технологічний університет” МОН України, м. Дніпро, професор кафедри фармації та технології органічних речовин

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор

Шермолович Юрій Григорович

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ, заступник директора, завідувач відділу хімії органічних сполук сірки

доктор хімічних наук, професор

Фокін Андрій Артурович

Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського” МОН України, м. Київ, завідувач кафедри органічної хімії та технології органічних речовин

доктор хімічних наук, професор

Журавель Ірина Олександрівна

“Харківська медична академія післядипломної освіти” МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації

Захист відбудеться «12» листопада 2020 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ “Український державний хіміко-технологічний університет” за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці Державного вищого навчального закладу “Український державний хіміко-технологічний університет” за адресою: 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, кімната 353.

Автореферат розісланий «06» жовтня 2020 року

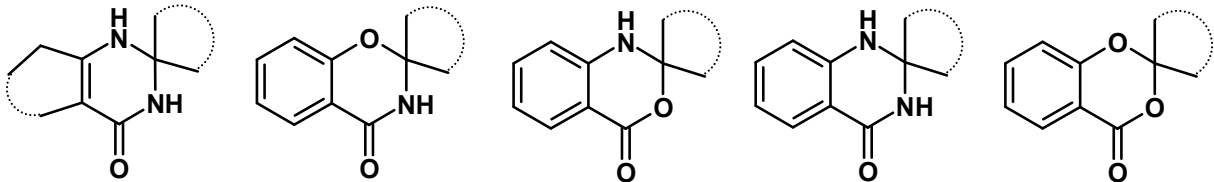
Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. В тенденціях розвитку сучасної органічної хімії спостерігається зменшення інтересу до фундаментальних досліджень, а все більше уваги приділяється отриманню практичних результатів. Яскравим прикладом є розвиток застосування металокаталізу для синтезу широкого спектру біологічно-активних сполук. При цьому класичній синтетичній органічній хімії, на жаль, приділяється все менше і менше уваги. Збагачення синтетичного інструментарію органічної хімії новими реакціями може поєднати в собі фундаментально значимі результати з практично корисними властивостями. Саме до таких досліджень відноситься вивчення електрофільних перегруповань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.



Початком для систематичного дослідження електрофільних перегруповань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню стало відкрите під керівництвом проф. Маркова В.І. перегруповання 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайера-Хаака з отриманням двох похідних гідроакридину. Наукові положення сформульовані під час виконання даної дисертаційної роботи не лише внесуть суттєвий вклад у розвиток хімії гетероциклічних сполук, а й можуть бути використані для подальшого прогнозування реакційної здатності гемінальних дигетероатомних систем (O-C-N, N-C-N, O-C-O) під дією реагенту Вільсмайера-Хаака. У світлі вищезазначеного, даний напрямок дослідження є затребуваним, перспективним та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводились у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетних тем № держреєстрації 0112U002060 «Закономірності утворення нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегруповання в умовах реакції Вільсмайера» (2012–2014 рр.) та № держреєстрації 0115U003159 «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (2015–2017 рр.).

Мета і завдання дослідження. Основною метою роботи є встановлення фундаментальних основ електрофільних перегруповань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів. А також дослідити хімічні, оптичні та фармакологічні властивості одержаних продуктів.

Досягнення основної мети включало вирішення наступних завдань:

– встановити закономірності перебігу та межі застосування перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Дослідити вплив розміру аліфатичних анельованих та спіроциклів до піримідинового каркасу на умови і результати електрофільного перегрупування;

– дослідити перегрупування заміщених 1,3-бенз(нафт)оксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака і встановити вплив замісників в анельованому ароматичному фрагменті та розміру спіроциклів на перебіг реакції;

– вивчити закономірності перегрупування ізомерної гемінальної системи – 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;

– встановити закономірності формлювання хіназолон-4-онів та підібрати оптимальні умови для електрофільного перегрупування під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;

– розробити метод синтезу нового класу похідних ксантенів – *N*-[(9-хлор-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метиле]-*N*-метилметанамініум перхлоратів, перегрупуванням 1,3-бензодіоксин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака;

– синтезувати і дослідити оптичні властивості ксантенових барвників з амідиним фрагментом та встановити вплив останнього на їх спектральні характеристики;

– дослідити реакційну здатність похідних гідроакридину та циклогексан-2-карбоксаміду з електрофільними реагентами за *sp*³-гібридним атомом карбону;

– вивчити електрофільне перегрупування заміщених тетрагідро-1,3-бензоксазинів в оцтовій кислоті до похідних 2-піридону;

– з'ясувати профіль фармакологічної активності деяких отриманих сполук в серіях *in silico*, *in vitro* та *in vivo* тестів.

Об'єкт дослідження: гетероциклічні системи похідних піримідин-4-онів, заміщених хіназолон-4-онів, похідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів, спіро[3,1-бензоксазин-1,2'-циклогексан]-4(1*H*)-ону та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

Предмет дослідження: електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксигену і/або нітрогену, хімічні, оптичні та фармакологічні властивості одержаних сполук.

Методи дослідження: хімічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, ГХ-МС, ВЕРХ-МС, УФ, ІЧ-спектроскопія та спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ¹H та ¹³C, гомо- та гетеро кореляційна спектроскопія COSY, NOESY, HSQC, HMBC та DEPT, флуоресцентна спектрофотометрія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний і елементний аналіз, а також віртуальний молекулярний докінг, біохімічне тестування *in vitro* із використанням радіоактивно міченого ³²P-АТФ та фармакологічні дослідження *in vivo*. Проведено квантово-хімічні розрахунки методами DFT та TD-DFT.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації вперше:

– сформульовано необхідні вимоги до структури вихідних шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксигену і/або нітрогену (2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів) для перебігу електрофільних перегрупувань під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака до різноманітних гетероциклічних сполук, а саме – наявність гемінальної дигетероатомної системи

(O-C-N, N-C-N, O-C-O), карбонільної групи, що утворює з одним із гемінальних гетероатомів лактамну чи лактону групу, а також атом карбону гемінальної системи в sp^3 -гібридному стані, який має ще два замісники, що не є атомами гідрогену та, як мінімум, один з них має бути аліфатичним;

- доведено та пояснено вплив розміру анельованого та спіроциклів до піримідин-4-ону на умови перебігу та утворення продуктів перегрупування (біс-анельованого піридину) під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;

- встановлено залежність легкості електрофільного перегрупування під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака від електронегативності замісників в α -положенні до атому кисню в 1,3-бензоксазинах до похідних 4-форміл-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл-*N,N*-диметилімідоформаміду;

- розглянуто залежність електрофільного перегрупування 1,3-бенз(нафт)оксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака від розміру спіроциклів;

- показано, що 1,3-нафтоксазини під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака трансформуються до похідних бензоксантенів, аналогічно перегрупуванню 1,3-бензоксазинів;

- відкрито нове електрофільне перегрупування спірохіназолон-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака до 1-циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1*H*)-онів;

- відкрито нове перегрупування похідних 1,3-бензодіоксин-4-онів під дією хлорімінієвої солі до похідних хлороксантенів;

- синтезовано нові барвники на основі 4-форміл-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл-*N,N*-диметилімідоформаміду за реакціями Кньовенагеля та Шиффа, а також вивчено їх оптичні характеристики в різних органічних розчинниках;

- встановлено вплив амідинового фрагменту на спектральні характеристики ксантенових барвників враховуючи відсутність класичного спряження між амідиним та ксантеновим каркасом;

- за допомогою оптичних спектрів та квантово-хімічних розрахунків було встановлено, що протонування барвників, отриманих за реакцією Кньовенагеля, трифтороцтовою кислотою відбувається за амідиним фрагментом, що приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання. Барвники, синтезовані за реакцією Шиффа, проявляють позитивний ацидохромізм, що викликано протонуванням атому нітрогену азометинової групи;

- функціоналізовано похідні гідроакридину за sp^3 -гібридним атомом карбону, розташованому в α -положенні до атому нітрогену різними електрофільними реагентами;

- спрогнозовано *in silico* та проведено біохімічне тестування *in vitro* та *in vivo* деяких синтезованих сполук.

Практичне значення отриманих результатів: Розроблено препаративні методики синтезу нового класу ксантенових барвників, що містять амідиний фрагмент. Діапазон застосування синтезованих ксантенових барвників широкий – від органічних флуорофорів та світлофільтрів до люмінофорів в ближній ІЧ області, які розповсюджені у біохімічній візуалізації, наприклад, як онкомаркери. Не обмежуючись чим, сполуки можуть знайти застосування у якості лазерних барвників, сенсibilізаторів в сонячних батареях, хемосенсорів для виявлення малих молекул, маркери для діагностування різноманітних захворювань. За умови отримання

позитивних результатів тестувань можуть бути запропоновані в якості фотостабільних, низькотоксичних, недорогих флуоресцентних зондів для лабораторних експериментів.

Розроблено препаративні методики синтезу ряду нових шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів кисню і/або нітрогену (2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів), частина яких в тестах *in vivo* виявила біологічну активність (протиракову, антибактеріальну та нейротропну).

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах наукового дослідження і полягає у визначенні наукового напрямку дисертаційної роботи, виборі об'єктів дослідження, генерації ідей, постановці експериментальних задач та узагальненні експериментальних даних. Експериментальні дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано особисто автором або за його безпосередньою участю. Здобувачем також проведено попередній та поточний детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних наукометричних систем та баз даних, таких як Scopus, The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), SciFinder та Reaxys, який визначив найперспективніші напрямки подальших досліджень.

Автор висловлює щирю вдячність науковому консультанту проф., д.х.н. Маркову В.І. за постійну увагу, цінні консультації, участь в постановці задач та змістовні обговорення отриманих результатів, а також за натхнення.

Експерименти ЯМР проводились с.н.с., к.х.н. Борисовою Н.Є. (МГУ, м. Москва). Рентгеноструктурні дослідження та частину квантово-хімічних розрахунків було виконано с.н.с., к.х.н. Ананєвим І.В. (ІНЕОС РАН, м. Москва), а мас-спектральні аналізи – завідувачем лабораторією, к.х.н. Мазепою О.В. (ФХІ ім. О.В. Богатського, м. Одеса). Частину оптичних спектрів записано у співпраці з завідувачем відділу барвників та люмінесцентних матеріалів, к.х.н. Татарцем А.Л. (НТК “Інститут монокристалів”, м. Харків). Частину експериментальної роботи дисертант виконав у співпраці з к.х.н. Варениченко С.А. (УДХТУ, м. Дніпро) та к.х.н. Залізною К.В. (УДХТУ, м. Дніпро). Усім колегам автор висловлює щирю подяку.

І на останок, але лише в порядку перерахування, а не за значенням, автор висловлює особливу подяку своїй сім'ї, а насамперед мамі – Фарат В.В., за постійну допомогу та натхнення, без яких цієї роботи б не було.

Апробації результатів дисертації. Результати роботи представлені на міжнародних і національних конференціях: VI International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2012); VI і VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2013 і 2015); XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry (Riga, 2013); XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013); VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы» (Одесса, 2013); VIII Всеукраїнській конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2014); Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-

Петербургу, 2014); VI, VII, VIII, IX Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 2014, 2015, 2016, 2017); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014); XII, XIII, XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014, 2015, 2016); VII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2015); Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю «Наукова Україна» (Дніпропетровськ, 2015); Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists» (Дніпропетровськ, 2015); XXIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016); II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 2016); Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 2017); VIII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2018); XVII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених (Львів, 2019); XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 2019).

Публікації. Результати роботи опубліковано у 58 наукових працях, в тому числі у 12 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних (4 статті в журналах, віднесених до Q2; 7 статей, віднесених до Q3, а також 1 стаття, віднесена до Q4), 8 статтях у журналах з переліку наукових фахових видань України і 38 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), шести розділів обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури (423 найменування). Роботу представлено на 463 сторінках машинописного тексту, основний текст містить 171 схему, 84 рисунків та 29 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ містить огляд літератури, присвячений реагенту Вільсмайєра-Хаака та електрофільним перегрупованням шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів кисню і/або нітрогену. Аналіз літератури показав, що на теперішній час описано дуже мало прикладів електрофільних перегруповань цих гетероциклів. Тому літературний огляд складається з двох частин: аналізу даних стосовно побудови гетероциклічних сполук за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака та електрофільним рециклізаціям гетероциклів. Електрофільні перегруповання шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням гетероатомів (O-C-N, N-C-N, O-C-O) під дією формілюючого агента в літературі

взагалі не описані (окрім відкритої раніше на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ реакції з глибокою перебудовою карбонового остову (схема 1)), тому встановлення закономірностей таких рециклізацій є перспективною задачею.

Другий розділ, присвячений результатам досліджень перегрупування гідрованих похідних гемінальних азинів під дією реагенту Вільсмайера-Хаака та хлорокису фосфору, починається зі встановлення закономірностей впливу розміру аліфатичних циклів, як анельованих так і спіро, до піримідин-4-ону на перебіг реакції. Зміна розміру аліфатичних циклів на одну метиленову групу, у порівнянні зі сполукою **1**, приводить переважно до утворення аналогів одного з двох продуктів перегрупування зі схеми 1.

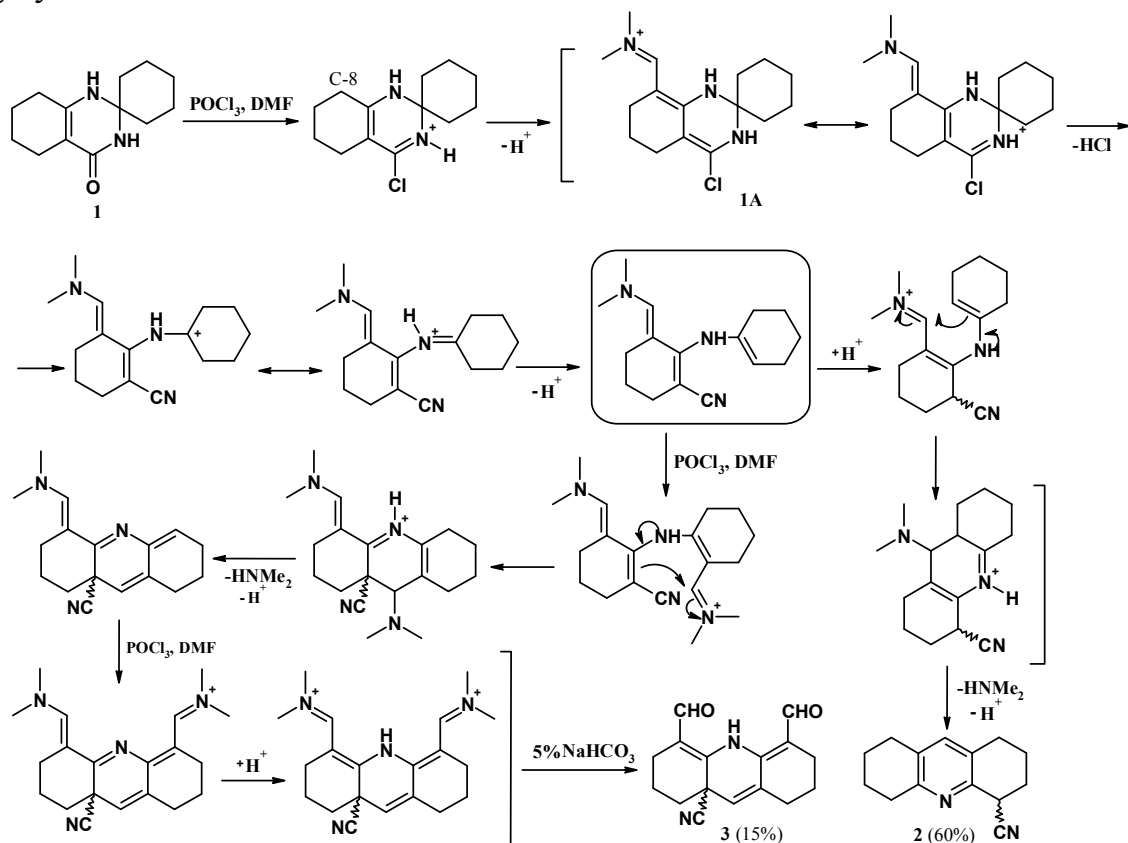


Схема 1

У випадку формілювання 1',5',6',7',8',9'-гексагідроспіро[циклопептан-1,2'-циклопепта[*d*]піримідин]-4'(3'*H*)-ону **4** за кімнатної температури утворюється діальдегід **5** (схема 2). У той час, як взаємодія 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклопептан-1,2'-циклопепта[*d*]піримідин]-4'(3'*H*)-ону **6** та 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопепта[*d*]піримідин]-4'(3'*H*)-ону **8** з реагентом Вільсмайера-Хаака при 110°C впродовж 2-х годин приводить до утворення *біс*-анельованого піридину **7** та діальдегіду **9**, відповідно (схема 2 та 3).

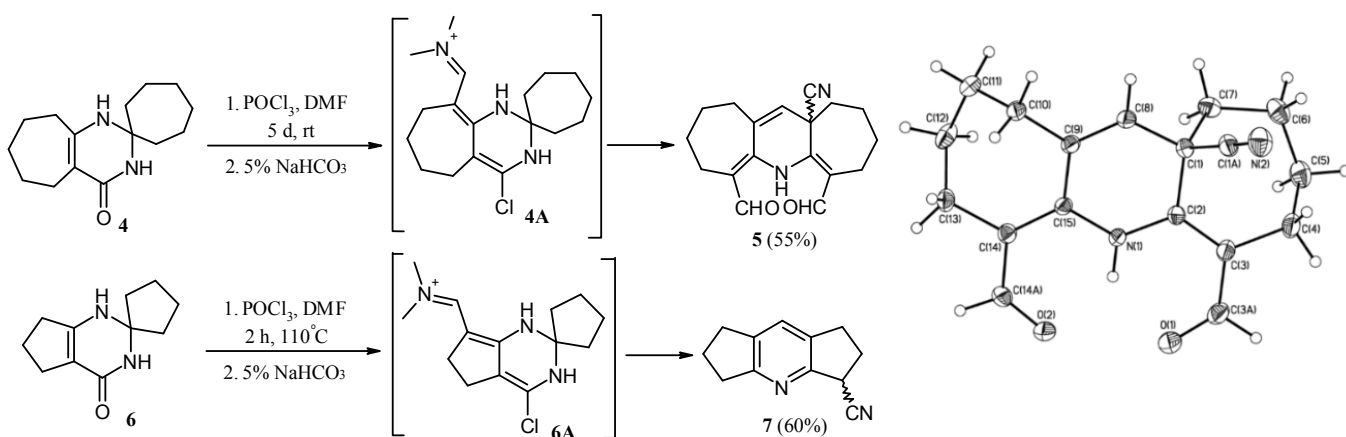


Рис. 1. Будова сполуки **5** за даними РСД

Схема 2

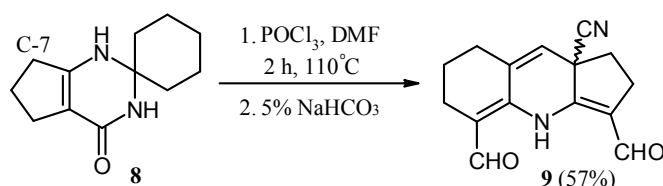


Схема 3

Проведення реакції формілювання сполук **6** та **8** за кімнатної температури не приводить до перегрупування, а відбувається лише введення диметиламіноетинової групи для спірану **6** та формільної групи для спірану **8** за положенням С-7.

Для пояснення причин такої різної поведінки спіросполук **1**, **4** та **6** при формілюванні реагентом Вільсмайера-Хаака необхідно розглянути структуру первинних інтермедіатів цих реакцій (схема 4). В літературному огляді наведено вірогідну схему перетворення спірану **1** при формілюванні до похідних гідроакридину (схема 1). Нові дані, отримані під час цього дослідження, не суперечать наведеному механізму реакції, тому на даний момент його можна вважати достовірним. На першій стадії реакції утворюється сіль імідоїлхлориду, яка завдяки депротонуванню метиленової групи С-8 робить активним це положення для атаки електрофілом. Після цього за цим положенням відбувається друга атака сіллю хлорімінію з утворенням первинного продукту Вільсмаєйра-Хаака. Саме на цьому етапі починаються відмінності в реакційній здатності сполук **1**, **4** та **6**.

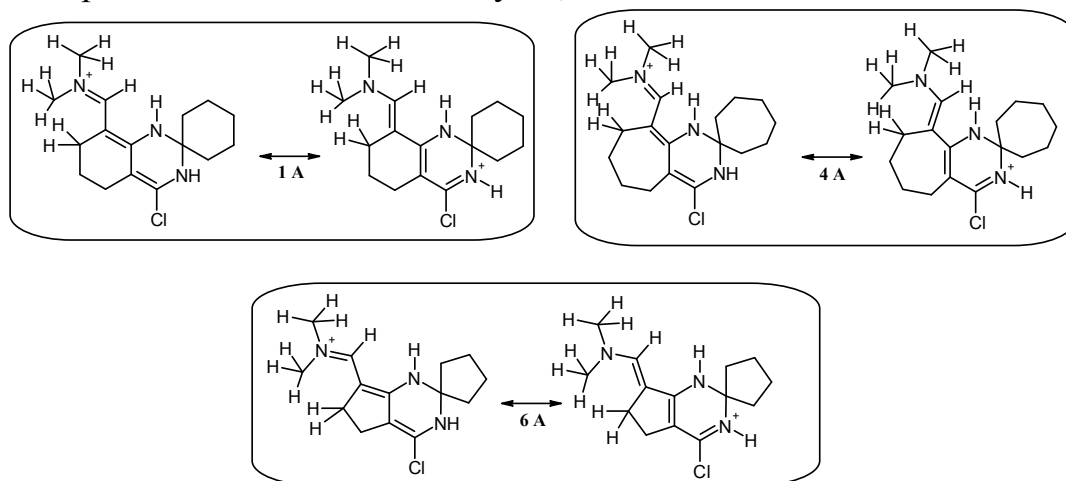


Схема 4

Для інтермедіатів **1A**, **4A** та **6A** можна записати межові структури, в яких позитивний заряд знаходиться на ендоциклічному атомі нітрогену хлорімінієвої групи або на атомі нітрогену диметилімінієвої групи. Для більш легкого перебігу реакції позитивний заряд повинен знаходитись на атомі нітрогену хлорімінієвої групи, бо саме цей атом нітрогену входить до складу зв'язку C-N, що розривається в ході реакції. Вірогідно, що розташування позитивного заряду на атомі нітрогену диметилімінієвої групи в цих інтермедіатах має бути більш вигідним, оскільки він додатково стабілізується за рахунок електронів σ -зв'язків СН двох метильних груп (ефект надспряження). Ефективному розташуванню позитивного заряду на цьому атомі може завадити лише некопланарність хромофорної системи диметилімінієвої групи та заміщеного піримідину. У випадку інтермедіатів **1A** та **4A** відбувається міжатомне відштовхування між атомами гідрогену метиленової та метильних груп, що приводить до розвороту диметилімінієвої групи відносно каркасу заміщеного піримідину та виводом цієї групи з ефективного π -спряження з хлорімінієвою групою. Тобто, виражаючись в термінах спряження – вклад межової структури з розташуванням позитивного заряду на атомі нітрогену хлорімінієвої групи для інтермедіатів **1A** та **4A** є більш вагомим. Додатковою причиною порушення ефективного π -спряження між диметилімінієвою та імінієвою групами є міжатомне відштовхування між атомами гідрогену СН та NH. У випадку же інтермедіату **6A** невеликий 5-ти членний анельований до піримідину цикл не викликає серйозних просторових перешкод для копланарного розташування диметилімінієвої та хлорімінієвої груп, тому в цьому інтермедіаті знаходження позитивного заряду на атомі нітрогену диметилімінієвої групи є більш вигідним, і для перебігу перегруповування необхідно більше енергії, що досягається нагрівом при 110°C.

Розмір аліфатичних анельованих та спіроциклів до піримідинового каркасу впливає не лише на умови реакції, а й на утворення продуктів. Так, спіросполука **1**, утворена 6-ти членними анельованим та спіроциклами, під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака перегруповується у суміш двох похідних гідроакридину **2** та **3**. Тоді як сполука **4**, утворена 7-ми членними анельованим та спіроциклами, в аналогічних умовах трансформується до діальдегдів **5**. Сполука **6**, утворена 5-ти членними анельованим та спіроциклами, при нагріві 110°C протягом 2-х годин рециклізується до *bis*-анельованого піридину **7**. Невеликий розмір аліфатичних циклів (5-ти членні) сприяє швидкій циклізації між первинним продуктом формілювання та енаміновим фрагментом (див. механізм реакції на схемі 1) до піридинового циклу (ентропійний фактор). Збільшення розміру аліфатичних циклів до 7-ми членних заважає швидкій аналогічній циклізації, що спричинює формілювання енамінового фрагменту з подальшою циклізацією і формілюванням до диформілпохідного *bis*-анельованого піридину **5**. У випадку 6-ти членних аліфатичних циклів спостерігається утворення суміші двох продуктів з переважанням продукту з ароматичним піридиновим циклом. Наявність в піримідоні **8** аліфатичних циклів різного розміру, вірогідно, має приводити до утворення суміші продуктів, але було виділено лише діальдегід **9**.

Як і було спрогнозовано, сполуки **10–15** перегруповуються в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака при підвищеній температурі з утворенням заміщених піридинів **16–19** (схема 5).

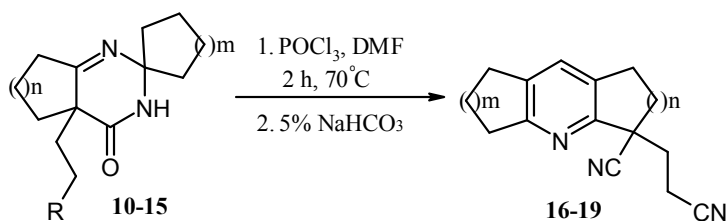


Схема 5

10 – $n=2$, $m=2$ $R=\text{CN}$; **11** – $n=2$, $m=2$ $R=\text{CONH}_2$; **12** – $n=2$, $m=1$ $R=\text{CN}$; **13** – $n=2$, $m=1$ $R=\text{CONH}_2$; **14** – $n=1$, $m=1$ $R=\text{CN}$; **15** – $n=1$, $m=2$ $R=\text{CN}$;
16 – $m=2$, $n=2$ (55% із **10** та 43% із **11**); **17** – $m=1$, $n=2$ (50% із **12** та 38% із **13**); **18** – $m=2$, $n=1$ (30%);
19 – $m=1$, $n=1$ (35%)

Екзоциклічні карбоксамідні групи в сполуках **11** та **13** в умовах реакції дегідратуються до нітрильних груп.

Зменшення температури реакції для сполуки **14** дозволило виділити продукт **20**, який є проміжним інтермедіатом на шляху утворення заміщеного піридину **19** (схема 6).

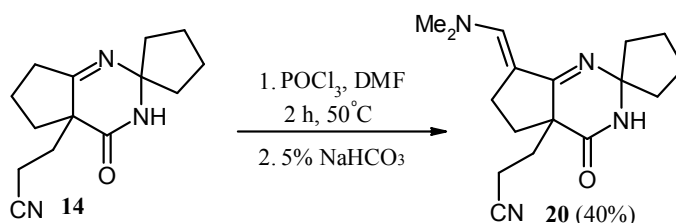


Схема 6

Отримані результати дали можливість запропонувати вірогідну схему перетворення **10–14**→**16–19**, яка представлена на прикладі утворення заміщеного піридину **18** (схема 7).

На схемі 7 представлені принципові моменти перебігу реакції, також аніони не наведені з метою не перевантажувати схему перетворення для більшої наочності.

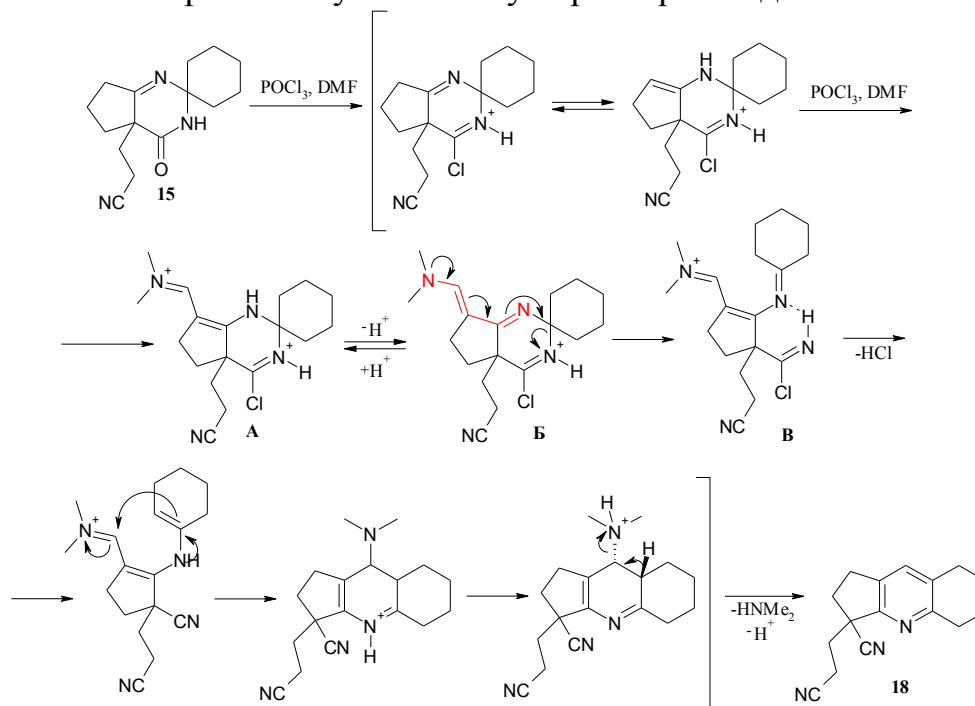


Схема 7

Першим актом реакції є взаємодія хлорімінієвої солі (реагент Вільсмайєра-Хаака) з карбонільним атомом оксигену карбоксамідної групи з утворенням відповідної солі імідоїлхлориду. Далі відбувається імін-єнамінна ізомеризація з утворенням нуклеофільного єнамінного центру, який реагує з другою молекулою хлорімінієвої солі з утворенням інтермедіату **A**. Депротонування аміногрупи в цьому інтермедіаті приводить до незарядженого спряженого єнамін-імінного фрагменту в інтермедіаті **B** (на схемі виділено червоним кольором). В інтермедіаті **B** неподілена електронна пара азометинового атому нітрогену, яка розташована на sp^2 -гібридній орбіталі, атакує σ^* -орбіталь C-N⁺, що приводить до руйнування цього зв'язку і утворення інтермедіату **B'** (на схемі одразу показано перенос позитивного заряду на диметиламіно-групу). Після ізомеризації іміну до єнаміну відбувається внутрішньомолекулярна циклізація, і після відщеплення диметиламіну та протону утворюється сполука **18**.

Подальшим кроком дослідження електрофільних перегруповань під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака було формілювання спіранів **21** та **22**, в яких активне положення С-5 вільне для атаки електрофілом. Проведення формілювання сполуки **21** з еквівалентною кількістю реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до введення формільної групи за цим положенням, а збільшення кількості формілюючого агента вдалось отримати продукти перегруповання (схема 8). Слід зазначити, що при реакції з формілюючим агентом сполуки **21** вдалось виділити не лише амід **23**, а й імід **24**, тоді як єдиним продуктом перегруповання спірану **22** був амід **25**.

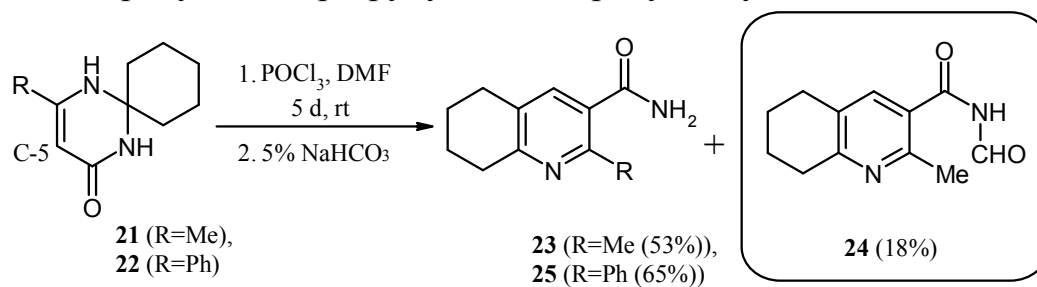


Схема 8

Загалом механізм перегруповань реакцій на схемах 5 та 8 є аналогічним, лише за одним ключовим винятком – замість нітрильної групи утворюються карбоксамідна та імідна групи. Розглянемо механізм цього перетворення на прикладі реакції сполуки **21**.

Першою стадією реакції є утворення солі імідоїлхлориду, яка потім формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака з утворенням відповідного інтермедіату **A** (схема 9). Відщеплення протону від групи NH приводить до інтермедіату **B**, в якому по аналогії зі схемою 6 хромоформна система виділена червоним кольором. Розкриття піримідинового циклу відбувається аналогічно раніше наведеним механізмам (схема 6). Після чого утворюється інтермедіат **B'**, який за рахунок таутомерії переходить до єнаміну **B''**. Слід зауважити, що в інтермедіаті **B'** присутні протилежні функціональні фрагменти (нуклеофільний єнамін та електрофільна хлорімінієва група (на схемі виділені синім кольором) у *Z*-конфігурації, але їх циклізація не відбувається. Імовірно, це пов'язано з конформацією циклогексенового фрагменту, розташованого далеко від хлорімінієвого фрагменту (як показано на

схемі). Інтермедіат **В'** представляє собою класичний пуш-пульний енамін, за рахунок чого відбувається зміна замісників біля подвійного зв'язку (перехід **В'**→**Г'**) зі зміною розташування циклогексенового фрагменту. В інтермедіаті **Г'** функціональні фрагменти розташовані у безпосередній близькості, що і приводить до циклізації з утворенням ароматичного піридинового циклу (інтермедіат **Д**).

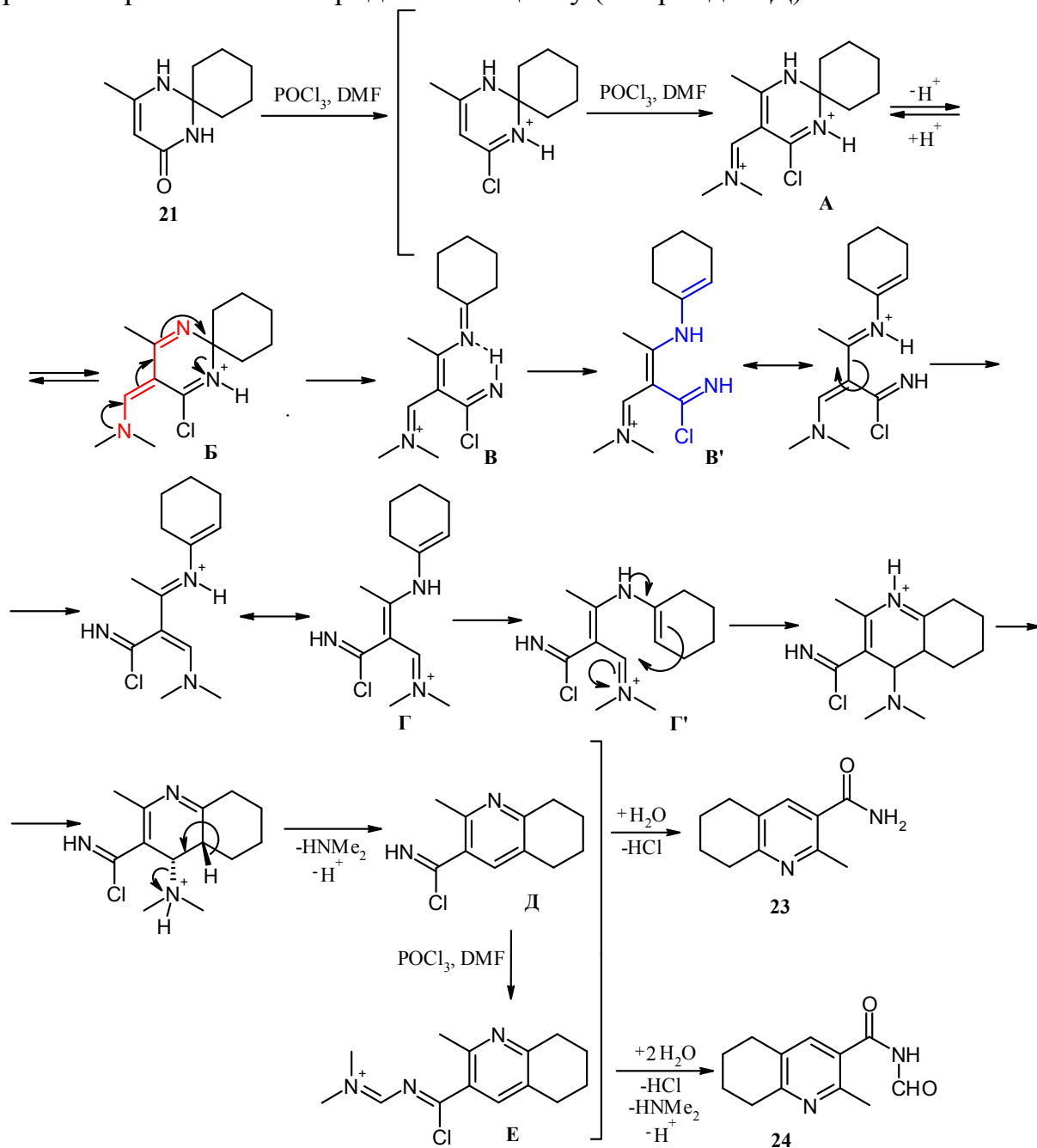


Схема 9

Хлорімінієва група, в структурі інтермедіату **Д**, не зазнає перетворення до нітрильної групи, за рахунок стабілізації ароматичним піридиновим циклом. Ця група в основному гідролізується водою, під час нейтралізації реакційної суміші, з утворенням хіноліну **23**, але частково і формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака до проміжної сполуки **Е**, яка після гідролізу перетворюється на імід **24**. Саме

спряженням хлорімінієвої групи з ароматичним піридиновим циклом пояснюється утворення амідної та імідної груп у складі продуктів **23**, **25** та **24**.

Ще одним прикладом електрофільного перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, розглянутим в цьому розділі, є реакція сполук **26–29** з хлорокисом фосфору в толуені, в результаті якого синтезовано раніше невідомі похідні 4-амінопіридину **30–33** (схема 10).

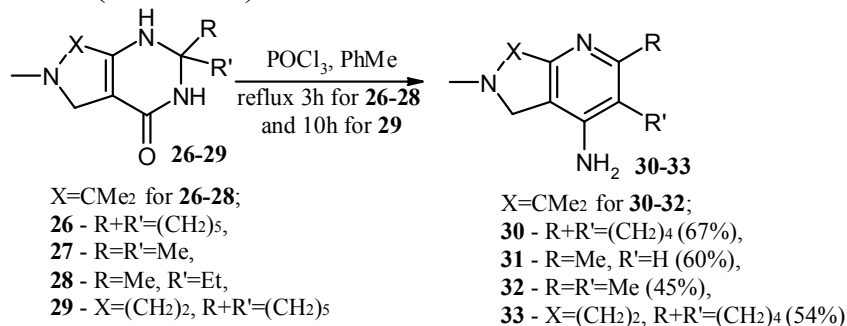


Схема 10

У **третьому розділі** розглянуто принципово нові перегрупування 1,3-бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, які приводять до утворення похідних ксантенів та акридинів, відповідно.

Спіропохідні 1,3-бенз(нафт)оксазинів **34** зі середнім розміром спіроциклу (5–8-ми членні) перегруповуються під дією формілюючого агента в похідні ксантену **35**, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів з подальшим лужним гідролізом до формілпохідних ксантенів **36** (схема 11). Класичне виділення продуктів реакції Вільсмайєра-Хаака нейтралізацією реакційної суміші лужним агентом, в наведеному вище перегрупуванні не бажано, оскільки це приводить до значного зниження виходу та осмолення продуктів. На умови перебігу цього перегрупування впливають електронні фактори. Так, незаміщені в ароматичному циклі або с ізопропільними групами в положеннях С-6 та С-8, а також з атомом брому при С-6, 1,3-бензоксазини та незаміщені і с ізопропільними замісниками в ароматичному фрагменті 1,3-нафтоксазини перегруповуються до похідних ксантену в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака при 80°C протягом 1.5 год. Аналогічна реакція для йод- та бром- дизаміщених в положеннях С-6 та С-8 1,3-бензоксазинів, а також спіро-1,3-бензоксазину, утвореного з 1-пропілпіперидин-4-ону, потребують більш жорстких умов проведення реакції – нагріву при 100°C протягом 11 год. Загальний характер цієї реакції доведено на 41-ому прикладі, але на схемі 11 показано узагальнену схему перетворення, щоб її не перенавантажувати.

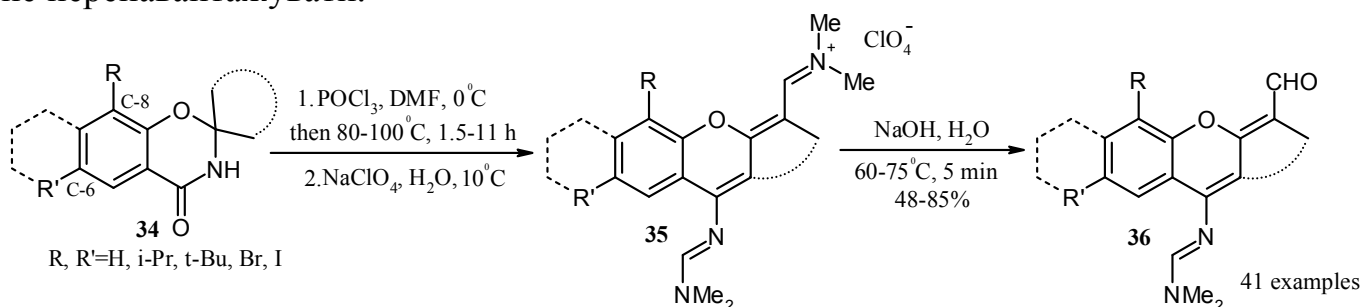


Схема 11

Будову синтезованих сполук надійно доведено за допомогою мультіядерної одномірної та двовимірної спектроскопії (ЯМР ^1H та ^{13}C , COSY, HSQC), мас-спектрометрії, а також рентгеноструктурного дослідження (рис. 2, 4 та 7).

Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3*H*)-он, із-за напруження в малому спіроциклі, не реагує з реагентом Вільсмайєра-Хаака навіть тривалим нагрівом при 100°C , а 1,3-бензоксазин **37** в подібних умовах формілюється за атомом нітрогену з утворенням іміду **38** (Схема 12).

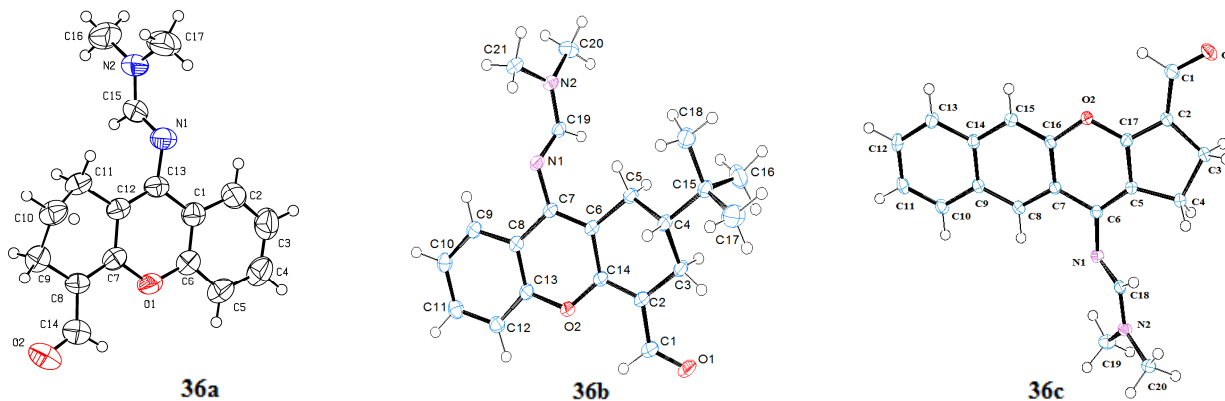


Рис. 2. Будова сполук **36a**, **b**, **c** за даними РСД

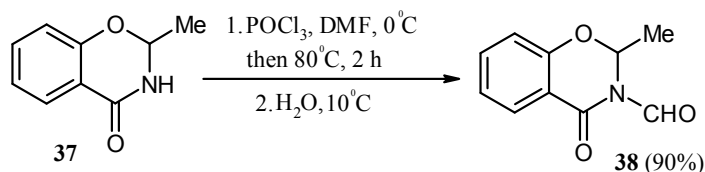


Схема 12

Подальшим кроком дослідження цієї нетривіальної реакції було вивчення взаємодії 1,3-бенз(нафт)оксазинів **39**, які мають два метильні замісники біля вузлового атому карбону, з реагентом Вільсмайєра-Хаака. Як і очікувалось, сполуки **39** в зазначених умовах реагують глибше з утворенням діальдегідів **41–43** після лужного гідролізу солей **40** (схема 13). Головною відмінністю цієї реакції від перегруповання зі схеми 11 є лужний гідроліз диметиламідинового фрагменту за рахунок полярируючої дії двох формільних груп.

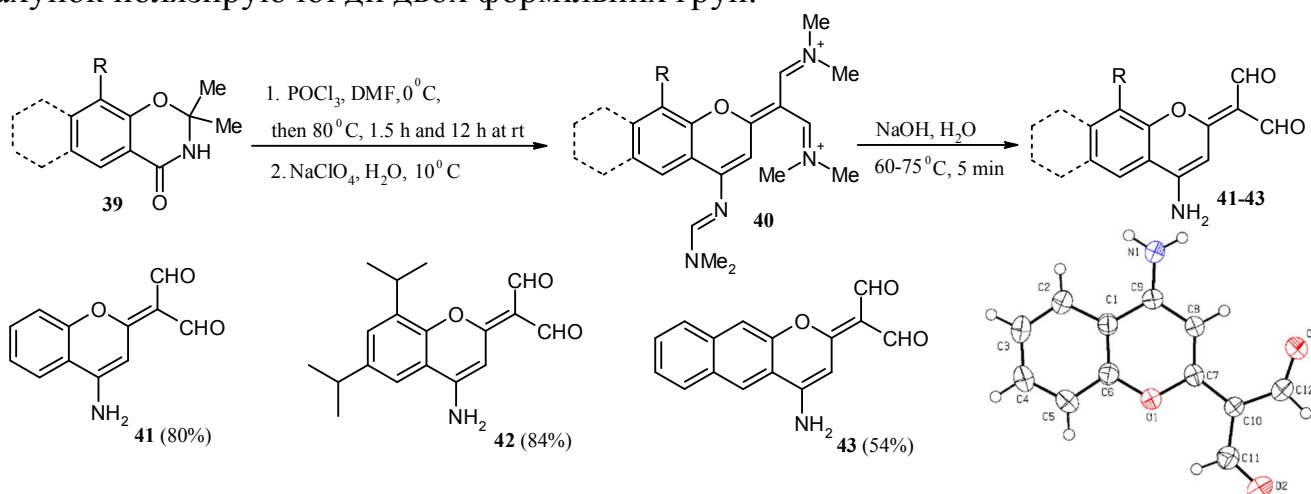


Рис. 3. Будова сполуки **41** за даними РСД

Схема 13

Структуру солей **40** та альдегідів **41–43** надійно доведено спектральними методами аналізу з додатковим залученням рентгеноструктурного дослідження для сполуки **41** (рис. 3). Отримані в ході дослідження експериментальні дані дозволили запропонувати механізм цієї реакції (схема 14).

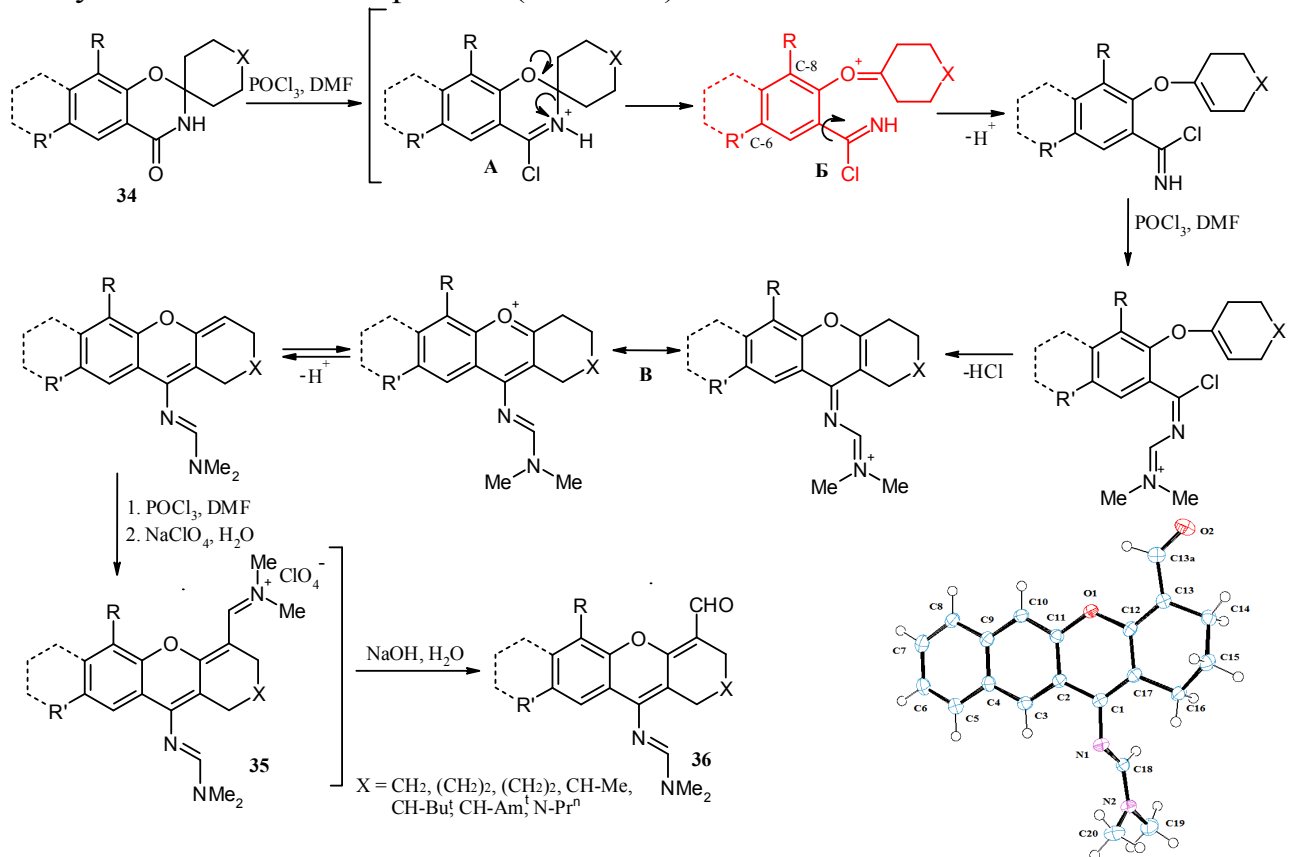


Рис. 4. Будова сполуки **36d** за даними РСД

Схема 14

Ключовою стадією даної реакції є електрофільне розкриття оксазінового циклу імідоїлхлориду **A** з утворенням оксонієвого катіону **B** (схема 14). В імідоїлхлориді **A**, який утворюється при взаємодії оксазіну з реагентом Вільсмайєра-Хаака, неподілена електронна пара атому кисню атакує σ^* -орбіталь C-N, тобто реалізується аномерний ефект, що приводить до руйнування цього зв'язку та утворення оксонієвого катіону **B**. Після відщеплення протону від α -метиленової групи утворюється вініловий етер, який формілюється за імінієвим атомом нітрогену реагентом Вільсмайєра-Хаака з подальшою циклізацією до піранового циклу. Для солі **V**, що утворилась, можливо написати декілька межових структур, зокрема структуру пірилієвої солі. Відщеплення протону від останньої веде до формування ендочиклічного вінілового етеру, який далі формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака за атомом карбону з утворенням первинного продукту заміщення. Після лужного гідролізу останнього утворюється альдегід.

Більш жорсткі умови для перебігу цього перегрупування для заміщених 1,3-бензоксазінів з атомами йоду та бромру при C-6 та C-8, а також з піперидином, в якості спіроциклу, обумовлені електронегативністю цих атомів. Атом йоду, а тим паче атом бромру, в положенні C-8 дестабілізує оксонієвий катіон **B** за рахунок негативного індуктивного ефекту атомів галогену, що і приводить до більш жорстких умов реакції для відповідних похідних. Наявність одного атому бромру в положенні C-6 у

відповідних спіранах суттєво не впливає на легкість перебігу цієї реакції, тому що електронегативний атом галогену знаходиться далеко від атому оксигену і не може дестабілізувати оксонієвий катіон **Б** за рахунок негативного індуктивного ефекту.

Наведений механізм реакції пояснює інертність спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3*H*)-ону в описаних умовах, оскільки розкриття оксазинового циклу приведе до зміни гібридизації вузлового атому С-2 з sp^3 на sp^2 , що в малому циклі є енергетично не вигідним. Сполука **37** також не зазнає перегрупування в умовах реакції Вільсмайера-Хаака, так як містить лише один алкільний замісник, який за рахунок ефекту надспряження не може ефективно стабілізувати катіон в інтермедіаті **Б**.

Безсумнівно, було цікаво дослідити реакційну здатність 1,3-бензоксазину **44** під дією формілюючого агента, оскільки в ньому одним замісником у атома С-2 є фенільна група, яка буде добре стабілізувати карбокатион, а також блокувати міграцію подвійного зв'язку. Результатом такої взаємодії є утворення пірану **45**, який в результаті лужного гідролізу трансформується до іміну **46** (схема 15).

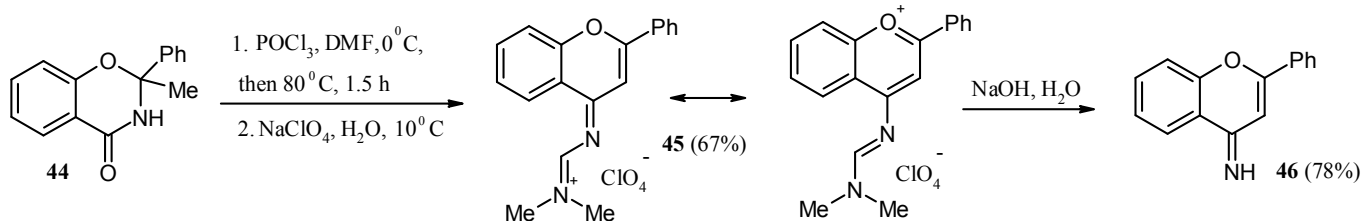


Схема 15

Формілювання часткового насиченого 1,3-безоксазину **47** за кімнатної температури не викликало перегрупування, а було виділено лише продукт первинної атаки хлорімінієвої солі у вигляді органічного перхлорату **48**. Цікаво, що лужний гідроліз солі **48** не приводить до гідролізу імідоїлхлоридної групи, а лише викликає депротонування зазначеної солі до сполуки **49** (схема 16).

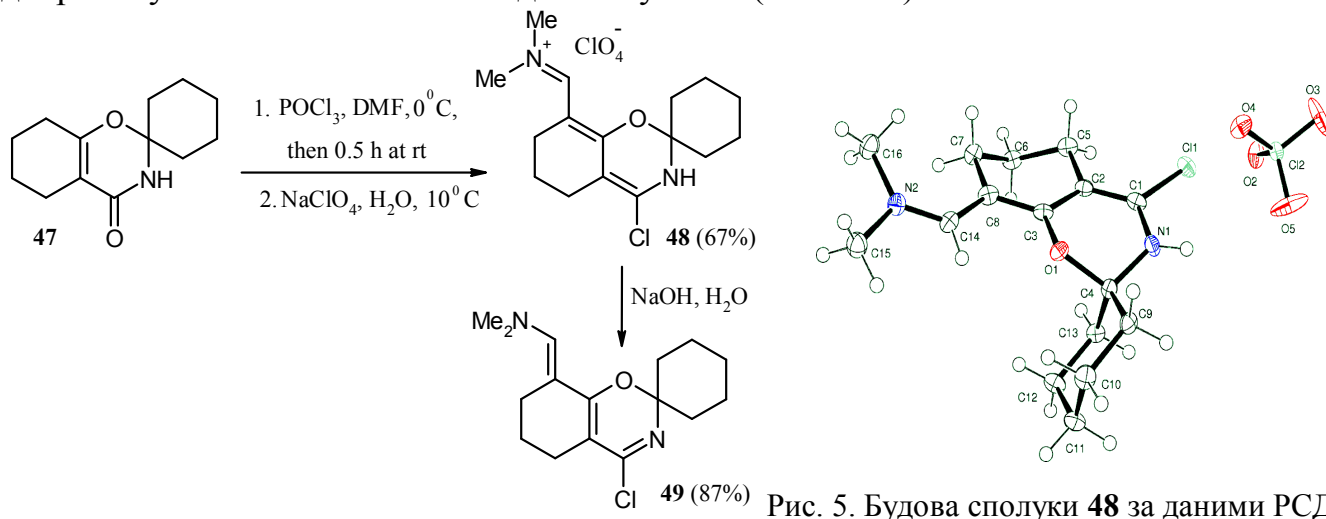


Схема 16

Подальшими дослідженнями було встановлено, що 3,1-бензоксазини **50–52** з еквімольною кількістю реагенту Вільсмайера-Хаака впродовж 0.5 год за кімнатної температури перегрупуються до заміщених гідроакридонів **53–55** з кількісним виходом. Збільшення кількості формілюючого агента до 3-х кратного мольного надлишку, а часу реакції до 1 год приводить до утворення 9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридинів **56–58** також з кількісним виходом. Очевидно, що акридини **56–**

58 утворюються через акридоні **53–55**, тому в реакцію формілювання були введені і останні. Як і очікувалось, з 2-х кратним мольним надлишком реагенту Вільсмайера-Хаака акридоні **53–55** трансформуються в акридині **56–58** за 0.5 год також з кількісним виходом (схема 17).

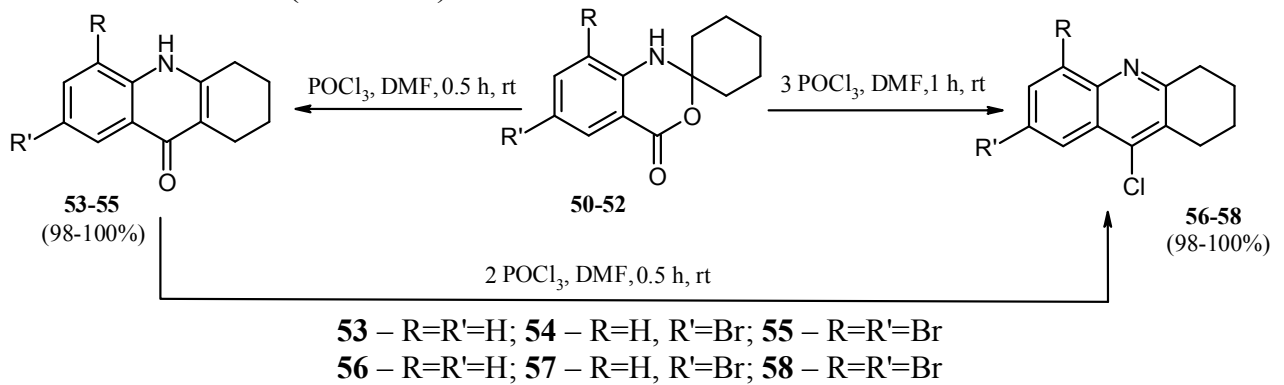


Схема 17

Було запропоновано наступну схему перегрупування (схема 18). На першій стадії відбувається приєднання електрофілу за атомом кисню С=О зв'язку оксазинового циклу, але на відміну від схеми перегрупування 1,3-бензоксазинів (схема 14), замість імідоїлхлориду відбувається утворення нестійкого інтермедіату **A**. Стабілізація відбувається за рахунок впливу аномерного ефекту атому нітрогену, що приводить до розкриття зв'язку С-О з утворенням стабільного катіону, відщеплення протону від якого та подальша циклізація веде до синтезу стійкої трициклічної ароматичної системи. Результатом взаємодії новоутвореної трициклічної системи з надлишком формілюючого агента є утворення хлоракридинів.

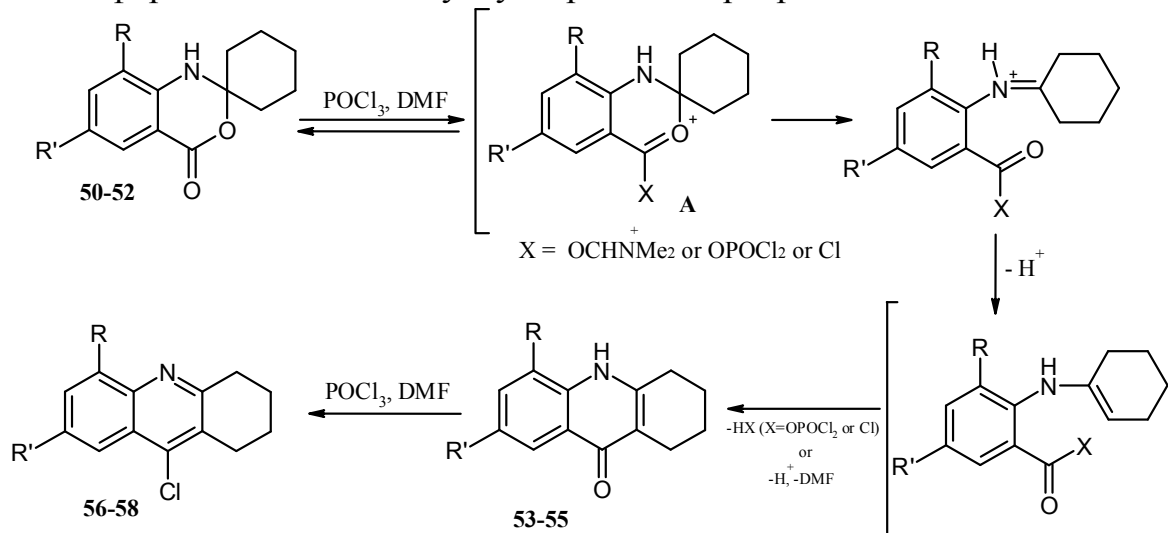


Схема 18

Незважаючи на те, що утворення інтермедіату **A** (схема 18) більш ускладнено у порівнянні з утворенням імідоїлхлориду **A** (схема 14), реакція 3,1-бензоксазинів з реагентом Вільсмайера-Хаака перебігає значно легше ніж з похідними 1,3-бенз(нафт)оксазинів. Причиною цього явища є стійкість проміжних катіонів. В разі похідних 3,1-бензоксазинів катіон стабілізується атомом нітрогену, що є значно ефективнішою стабілізацією, ніж атомом кисню у випадку 1,3-бензоксазинів. Стабілізація проміжного катіону атомом нітрогену настільки ефективна, що навіть

наявність електронегативних атомів броду в похідному **52** значною мірою не впливає на легкість перебігу реакції.

У **четвертому розділі** продовжено вивчення реакційної здатності гемінальних (N-C-N та O-C-O) гетероциклічних систем в умовах реакції Вільсмайера-Хаака на прикладах похідних хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

В якості модельних сполук для вивчення формілювання хіназолон-4-онів було обрано сполуку **59** та спіран **60**. Хіназолон **59** в умовах реакції Вільсмайера-Хаака за кімнатної температури протягом 5 днів зазнає суттєвих трансформацій структури з утворенням сполуки **61**, яка утворилась внаслідок розкриття піримідонового циклу з подальшим формілюванням проміжного інтермедіату (схема 19). При нагріванні спіросполуки **60** з формілюючим агентом в результаті міжмолекулярної взаємодії проміжних інтермедіатів утворюється амід **62** (схема 19).

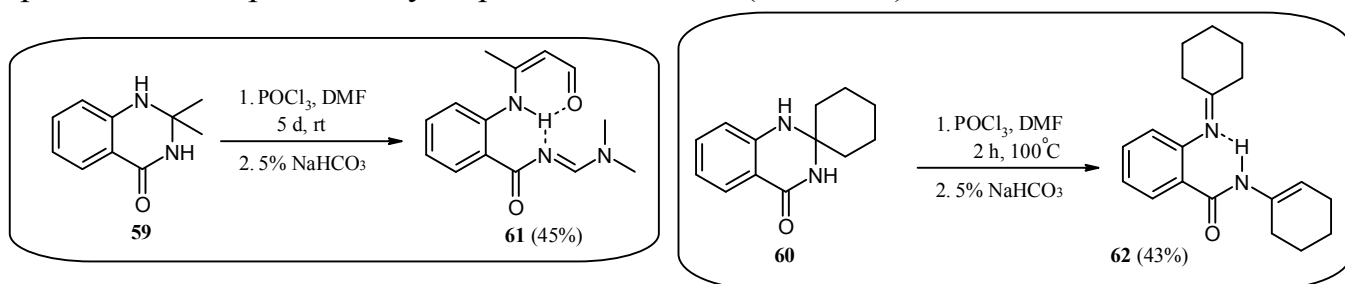


Схема 19

Зменшенням температури реакції до 40°C для спіросполук **60** та **63**, а також збільшенням реагенту Вільсмайера-Хаака було синтезовано очікувані заміщені хіназолони **64** та **65** з хорошими виходами (схема 20).

Неможливість міграції подвійного зв'язку після утворення імідоїлхлориду в сполуці **26** (як це відбувається на схемі 1) робить її структурно дуже схожою з ароматичним хіназолоном **60**. При формілюванні сполуки **26** в умовах реакції Вільсмайера-Хаака за кімнатної температури впродовж 4 днів з низьким виходом була виділена сполука **66** (схема 20).

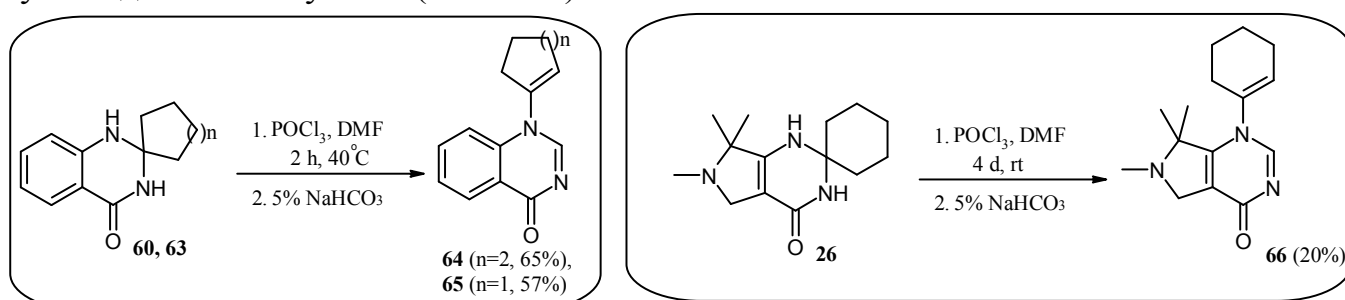


Схема 20

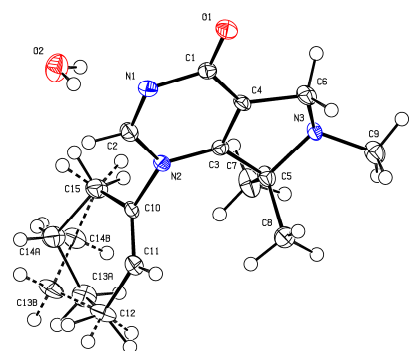


Рис. 6. Будова сполуки **66** за даними РСД

На прикладі утворення сполуки **64** розглянемо механізм цієї реакції (схема 21). На першій стадії взаємодії реагенту Вільсмайера-Хаака зі сполукою **60** утворюється сіль імідоїлхлориду, яка розкривається за зв'язком C-N до інтермедіату **А**. Після відщеплення протону і формілювання за атомом нітрогену імідоїлхлориду утворюється інтермедіат **Б**. Просторова близькість неподіленої електронної пари імінного атому нітрогену та

позитивно зарядженого амідинового фрагменту приводить до циклізації, і після переносу протону утворюється проміжна сполука **В**. При нейтралізації реакційної суміші розчином соди відбувається гідроліз лабільних груп з утворенням кінцевого продукту **64**.

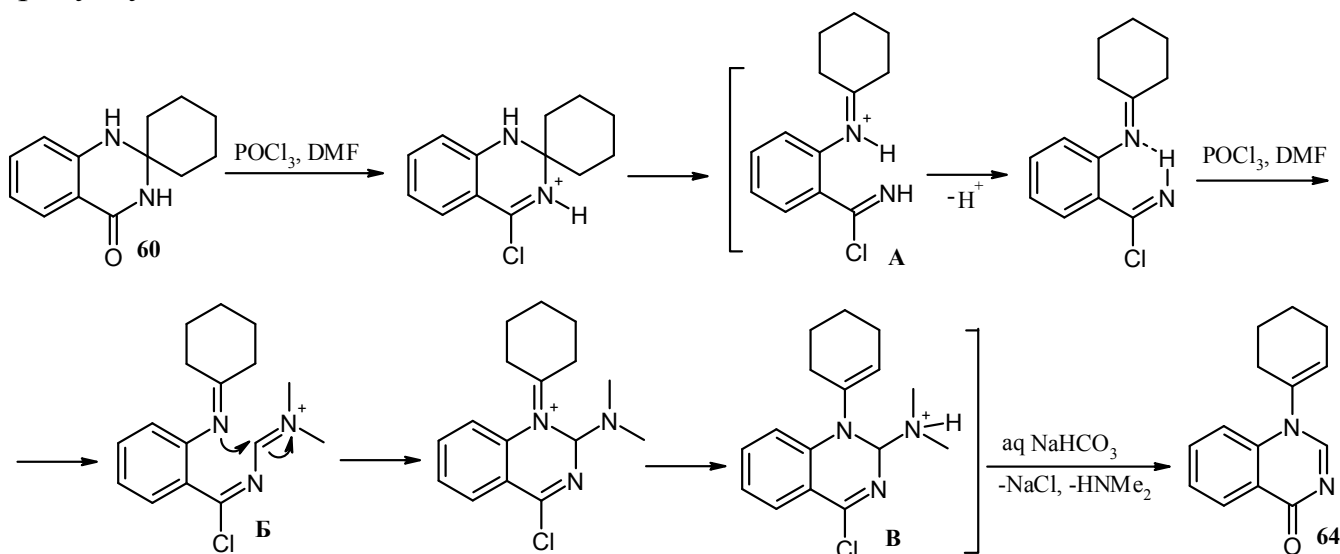


Схема 21

Аналізуючи механізм реакції, представлений вище (схема 21), становиться зрозумілим інертність енамінового фрагменту до дії формілюючого агента. Це пояснюється розташуванням циклогексенового циклу відносно біциклічного фрагменту в інтермедіаті **В**. Відштовхування між атомами гідрогену циклогексенового циклу та диметиламіногрупи розвертає циклогексеновий цикл із планарного розташування з біциклічним фрагментом в інтермедіаті **В**, тим самим порушує спряження між неподіленою електронною парою атому нітрогену та подвійним зв'язком.

Взаємодією 1,3-діоксанів **67–69** з 3-х кратним надлишком реагенту Вільсмайера-Хаака при 110°C впродовж 5 год з подальшим додаванням перхлорату натрію синтезовано очікувані заміщені ксантени **70–72** з помірними виходами (схема 22).

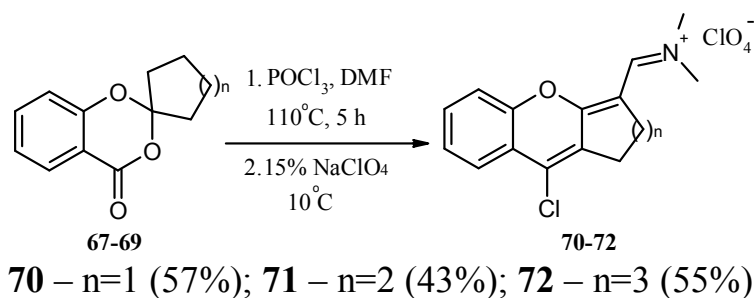


Схема 22

Механізм даної реакції представлений на схемі 23. При взаємодії спіранів **67–69** з реагентом Вільсмайера-Хаака утворюються проміжні сполуки **А**, які є дуже нестійкими сполуками і при високій температурі зазнають перетворення до інтермедіатів **Б**. Перехід **А**→**Б**, скоріше за все, це лімітуюча стадія цієї реакції, який обумовлений атакою неподіленої пари електронів атому оксигену по σ^* -орбіталі $C-O^+$. Після відщеплення протону від позитивно заряджених інтермедіатів **Б**

відбувається циклізація до хромононів **B**, які в умовах реакції хлоруються до пірилієвих солей **Г**. Відщеплення протону з подальшим формілюванням приводить до утворення кінцевих продуктів **70–72**, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів.

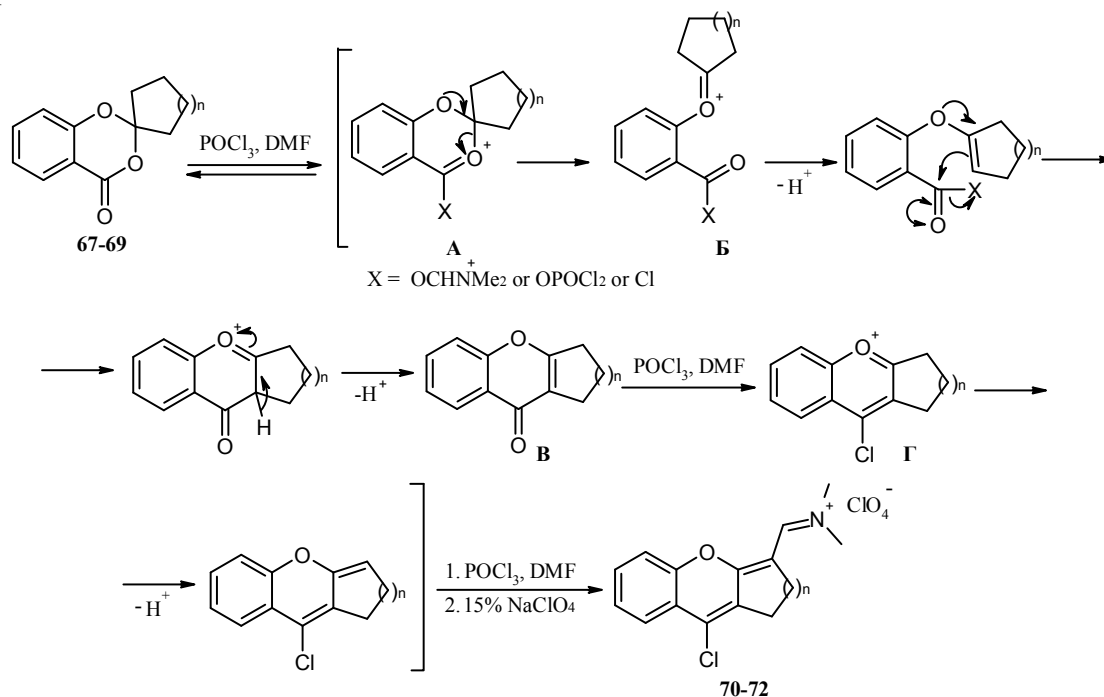
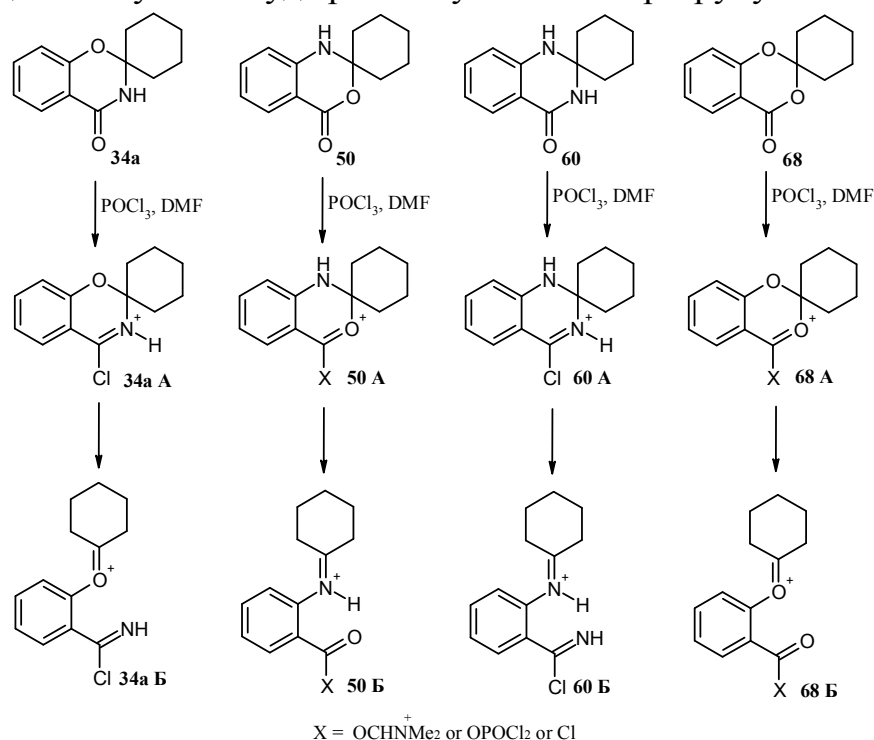


Схема 23

В третьому та четвертому розділах було розглянуто взаємодію реагенту Вільсмайера-Хаака з чотирма гетероциклічними системами з варіюванням атомів оксигену та нітрогену. Загальним висновком порівняння реакційної здатності чотирьох гемінальних систем є залежність від будови проміжних інтермедіатів.

Розглянемо ці реакції на прикладі сполук **34a**, **50**, **60** та **68** (схема 24). Необхідно зазначити, що для сполуки **60** буде розглянуто лише перегрупування.



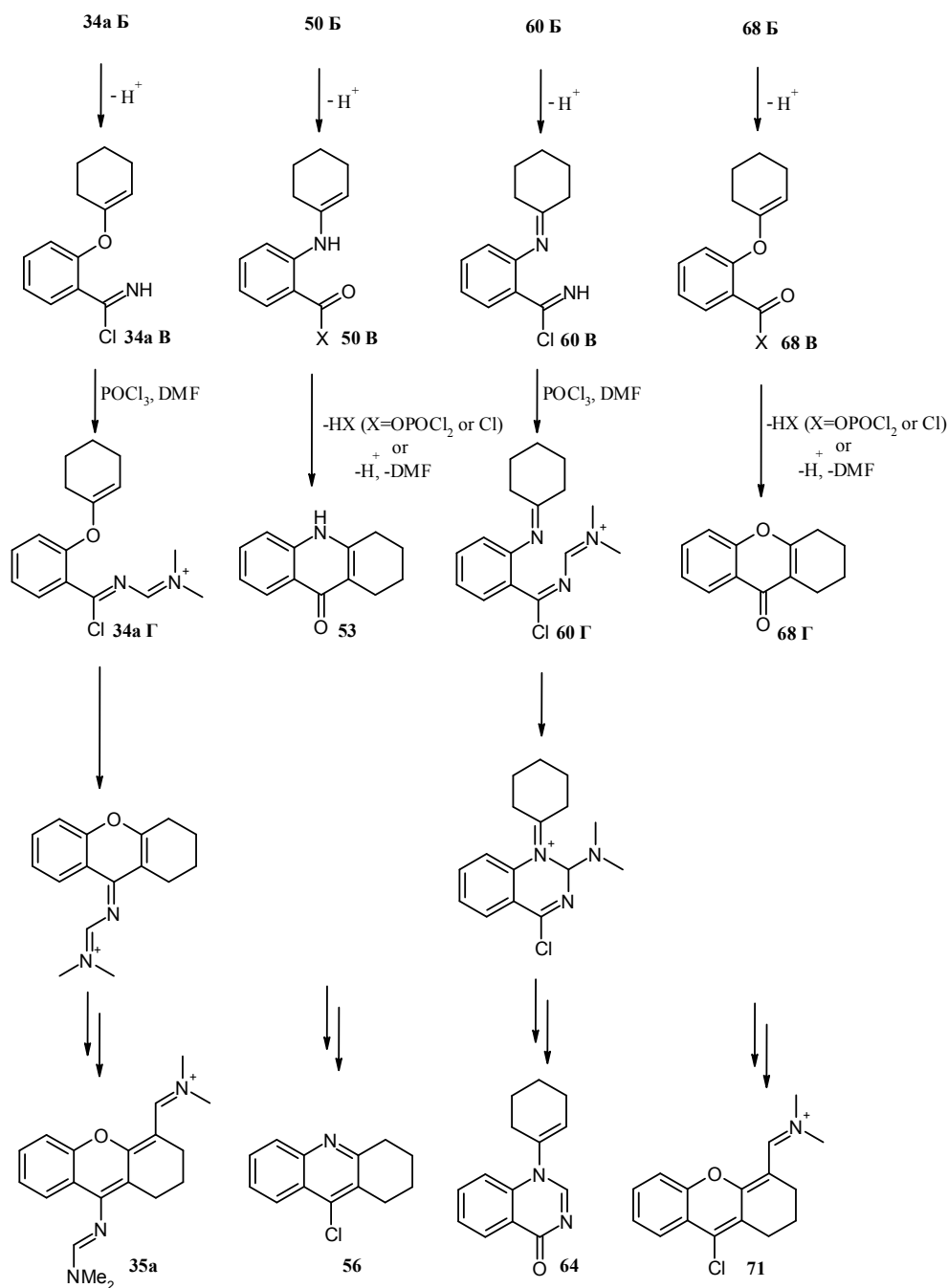


Схема 24

Необхідною умовою для перебігу рециклізацій є наявність гемінальної дигетероатомної системи (O-C-N, N-C-N, O-C-O). Ця умова є необхідною, але не достатньою для протікання перегрупувань – також необхідна карбонільна група, яка входить до складу лактонної чи лактамної груп з одним із гетероатомів гемінальної системи. Саме за цією функціональною групою відбувається перша атака хлорімініевою сіллю з утворенням імідоїлхлориду (інтермедіати **34aA** та **60A**) або оксонієвого іону (інтермедіати **50A** та **68A**). Безсумнівно, утворення оксонієвих іонів відбувається значно гірше, ніж утворення імідоїлхлоридів, через значно слабшу донорність електронів атому кисню. Далі відбувається розкриття гетероциклічного циклу за рахунок впливу електронів другого гетероатому. Найлегше всього розкриваються цикли 3,1-бензоксазину **50A** та хіназолон-4-ону **60A** за рахунок більш сильного донору електронів (атому нітрогену). Далі слідує розкриття 1,3-

бензоксазину **34aA** і складніше всього розкривається гемінальна система в 1,3-діоксані **68A**. Відмінність в розкритті гетероциклічних циклів 1,3-бензоксазину **34aA** та 1,3-діоксану **68A**, полягає в легкості утворення оксонієвого іону, а саме імідоїлхлорид **34aA** утворюється набагато легше. Після відщеплення протону утворюються проміжні сполуки **34aB**, **50B**, **60B** та **68B**. Інтермедіати **34aB** та **60B** формілюються за імінним атомом нітрогену хлорімінної групи з утворенням проміжних сполук **34aГ** та **60Г**. У випадку інтермедіатів **50B** та **68B** (де відсутня хлорімінієва група) відбувається внутрішньомолекулярне ацилювання з утворенням сполуки **53** та інтермедіату **68Г**. Інтермедіати **34aГ** та **60Г** циклізуються по різному через наявність в них різних гетероатомів. У випадку **34aГ** циклізація позитивно зарядженого амідину неможлива за атомом кисню, тому відбувається взаємодія вінілового етеру з хлорімідним угрупованням, і через декілька стадій (формілювання в том числі) утворюється кінцевий продукт **35a**. У випадку **60Г** відбувається циклізація між імінним атомом нітрогену та позитивно зарядженим амідиним і після нейтралізації з елімінуванням диметиламіну, утворюється кінцевий продукт **64**. Сполука **53** та інтермедіат **68Г** після хлорування та формілювання утворюють кінцеві продукти **56** та **71**, відповідно.

П'ятий розділ присвячено синтезу та вивченню спектральних властивостей нових ксантенових барвників на основі продуктів перегрупування 1,3-бенз(нафт)оксазинів. Синтезовані ксантенові барвники **36** мають максимум поглинання при ~425 нм в п'яти органічних розчинниках та проявляють флуоресценцію в жовто-зеленій області спектру. В ході дослідження спектральних властивостей ксантенових барвників **36** було встановлено значний вплив амідинового фрагменту на оптичні характеристики у порівнянні з барвником **73**, у якому цей фрагмент замінений на атом гідрогену (схема 25).

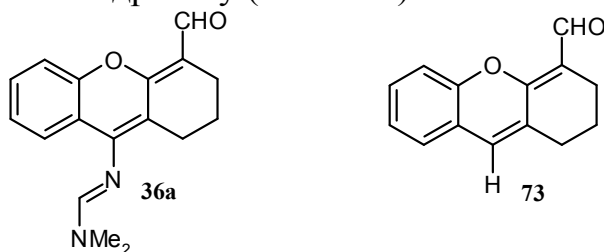
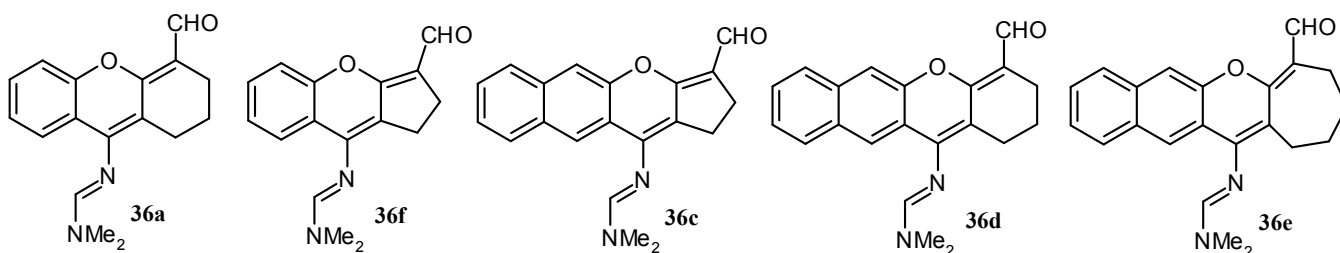


Схема 25

Ксантеновий барвник **73** в ацетонітрилі має максимум поглинання при 382 нм та випромінювання при 500 нм з квантовим виходом флуоресценції 4.16% відносно хініну в 0.1 М сульфатній кислоті. В Таблиці 1 наведено спектральні властивості п'яти принципово важливих барвників **36** в ацетонітрилі та метанолі.



Спектральні властивості^a сполук **36a,c-e**

| Сполука | $\lambda_{\text{Abs-max}}$ (нм) | $\lambda_{\text{Em-max}}$ (нм) | $\epsilon_{\text{max}} \times 10^4$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) | λ_{Ex} (нм) | Φ_{F}^b , % | Стоксов зсув, нм/ cm^{-1} |
|---------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 36a * | 423 | 552 | 4.16 | 423 | 5.6 | 129/5500 |
| 36f * | 427 | 540 | 4.11 | 427 | 8.6 | 113/4600 |
| 36c ** | 435 | 535 | 2.85 | 435 | 28.9 | 100/4300 |
| 36d ** | 435 | 550 | 2.52 | 435 | 7.2 | 115/4810 |
| 36e ** | 430 | 550 | 2.15 | 430 | 0.07 | 120/5070 |

^aПоглинання ($\lambda_{\text{Abs-max}}$), випромінювання ($\lambda_{\text{Em-max}}$), збудження (λ_{Ex}) максимумами та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально

^bКвантові виходи (Φ_{F}) було визначено при 20°C, використовуючи хінін в 0.1 М H_2SO_4 ($\Phi_{\text{F}}=0.55$), як стандарт. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру

* в ацетонітрилі

** в метанолі

Найбільші квантові виходи флуоресценції спостерігаються для сполуки **36c**, а найнижчі – для сполуки **36e**. Циклопентенове похідне **36c** проявляє більш виражену коливальну структуру в спектрах випромінювання у порівнянні з циклогексеновим та циклогептеновим похідними **36d** та **36e**, відповідно. Це доводить, що сплющення молекули **36c** відбувається в збудженому стані, у той час, як коливальний рух більш гнучкого циклогексенового та циклогептенового циклів запобігає сплющенню молекул. Рух більш гнучкого циклогексенового (а тим більше циклогептенового) фрагменту в збудженому стані також приводить до збільшення безвипромінюваного розсіювання енергії і, як наслідок, зменшення квантових виходів флуоресценції. Отже, анельований 5-ти членний аліфатичний цикл у **36c** більш жорсткий і робить хромофорну систему більш плоскою, у порівнянні з 6-ти та 7-ми аліфатичними циклами у **36d** та **36e**, відповідно. Більш виражені коливальні полоси в спектрах флуоресценції сполуки **36c** вказують на більш жорстку структуру цієї молекули у збудженому стані.

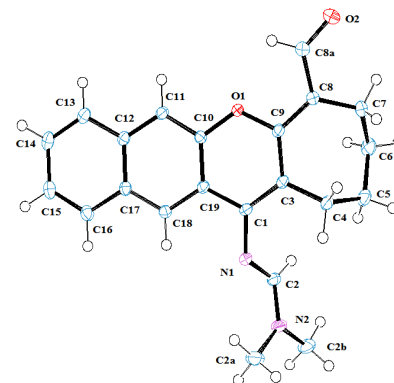


Рис. 7. Будова сполуки **36e** за даними РСД

Ксантонові похідні **36** здатні до флуоресценції лише в розчинах, а у випадку 4-амінохромен-2-іліден-малональдегідів **41** та **42** спостерігається протилежне – вони мають світіння у твердій формі, а в розчині повністю втрачають цю здатність.

Малональдегіди **41** та **42** майже безкольорові та сильно збуджуються ультрафіолетовим світлом з флуоресценцією в червоній області спектру. Отримані фотофізичні характеристики сполук **41** та **42** зведені в Таблиці 2.

Фотофізичні характеристики^a сполук **41** та **42** в твердій формі

| Сполука | λ_{Em-max} | λ_{Ex} | Стоксов зсув | |
|-----------|--------------------|----------------|--------------|---------------|
| | (нм) | (нм) | (нм) | (cm^{-1}) |
| 41 | 613 | 570 | 43 | 1230 |
| 42 | 629 | 562 | 67 | 1900 |

^aМаксимуми випромінювання (λ_{Em-max}) та збудження (λ_{Ex}) було визначено експериментально

Електрофільність карбонільної групи в альдегідах **36** значно знижена через спряження з електронодонорним атомом оксигену. Про це свідчать дані ІЧ спектроскопії (полоса поглинання $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$) та рентгеноструктурного дослідження, згідного якого довжина подвійного зв'язку $C=O$ 1.227 (3) Å значно подовжена у порівнянні зі середнім значенням довжин зв'язків $C=O$ у альдегідах 1.192 Å. Не дивлячись на знижену реакційну здатність карбонільної групи в цих альдегідах, вони реагують з активними СН кислотами (малонітрил, ціанооцтовий естер, димер малонітрилу, кислота Мельдрума) при основному каталізі (схема 26 та 27).

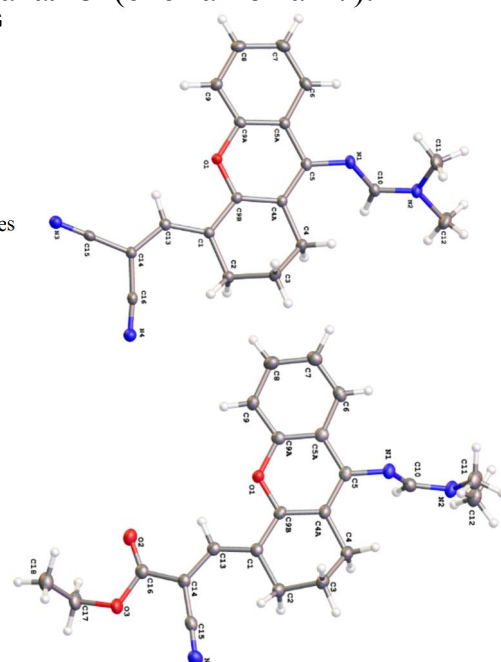
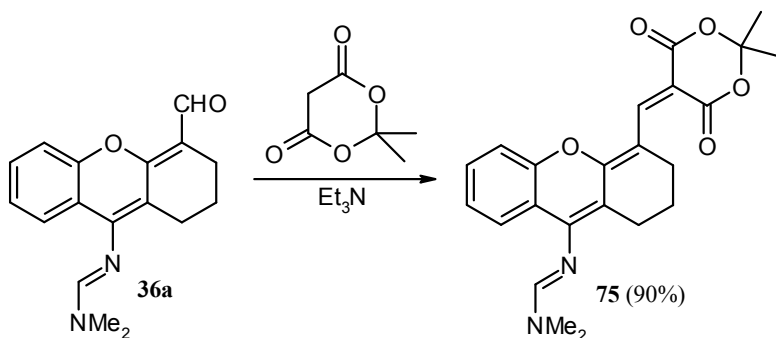
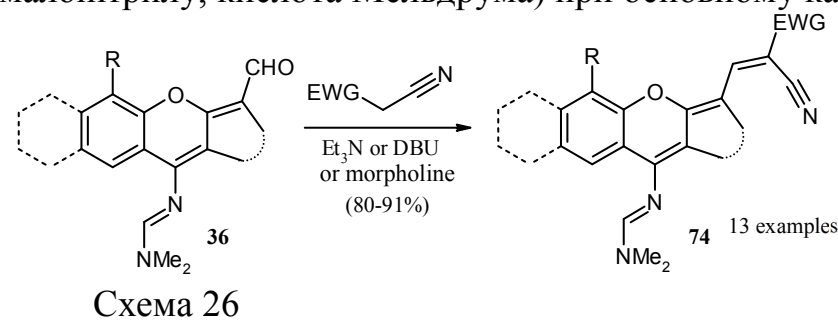


Рис. 8. Будова сполук **74a** (зверху) та **74b** (знизу) за даними РСД

Схема 27

За даними рентгеноструктурного дослідження кристалів **74a**, **74b** та **74c** (рис. 8 та 9), молекули барвників мають схожі структури з єдиним значущим винятком, а саме орієнтацією амідинового фрагменту відносно тригідроксантенової частини. У всіх синтезованих сполуках **36** та **74** амідинівий замісник завжди сильно розвернутий відносно ксантенового фрагменту, що дає змогу реалізуватись двом типам взаємодії диметиламідинового замісника з ксантеновим каркасом: π -спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія $lp(N) \rightarrow \pi^*$.

В таблиці 3 наведено порівняльний аналіз деяких ксантенових барвників **74**, **75** та **76** отриманих по реакції Кньовенагеля.

Спектральні властивості^a сполук **74a–d**, **75** та **76** в MeCN

| Сполука | $\lambda_{\text{Abs-max}}$ (нм) | $\lambda_{\text{Em-max}}$ (нм) | $\epsilon_{\text{max}} \times 10^4$ (M ⁻¹ ·см ⁻¹) | λ_{Ex} (нм) | $\Phi_{\text{F}}^{\text{b}}$, % | Стоксов зсув | |
|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------------|
| | | | | | | (нм) | (см ⁻¹) |
| 74a | 531 | 620 | 7.32 | 51 | 0.8 | 89 | 2700 |
| 74b | 531 | 623 | 6.44 | 531 | 1.37 | 92 | 2780 |
| 74c | 607 | 653 | 7.96 | 607 | 0.3 | 46 | 1160 |
| 74d * | 526 | 611 | 6.11 | 526 | 1.23 | 85 | 2465 |
| 75 | 548 | 622 | 6.08 | 576 | 0.3 | 74 | 2170 |
| 76 | 462 | 548 | 4.29 | 462 | 0.64 | 86 | 3395 |

^aПоглинання ($\lambda_{\text{Abs-max}}$), випромінювання ($\lambda_{\text{Em-max}}$), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально

^bКвантові виходи (Φ_{F}) було визначено при 20°C, використовуючи родамін Б ($\Phi_{\text{F}}=0.68$ в EtOH), як стандарт. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру

* в метанолі

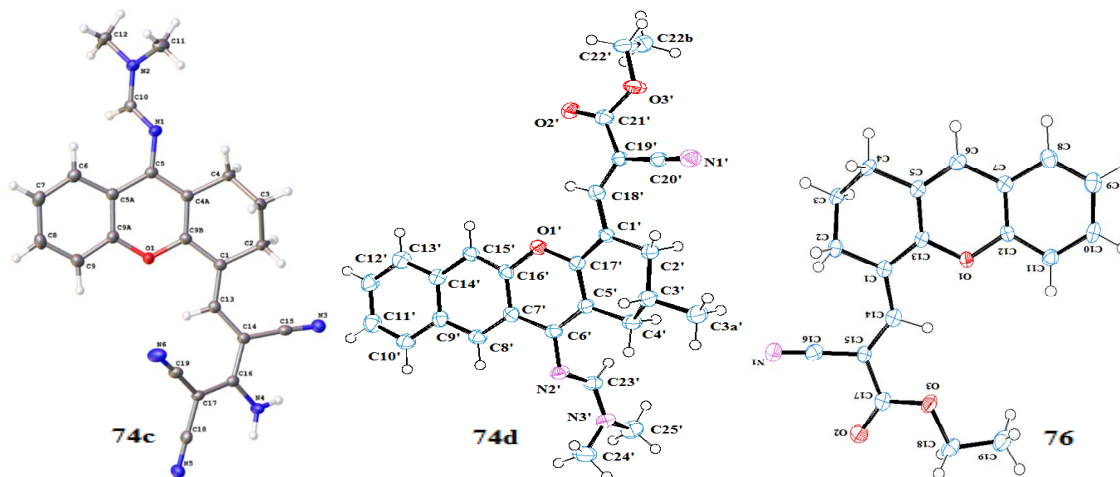


Рис. 9. Будова сполук **74c**, **74d** та **76** за даними РСД

Максимум поглинання барвника **74b** зміщений батохромно на 69 нм відносно сполуки **76**, що пов'язано з донорністю амідного фрагменту. Для з'ясування основного електронного фактору, який визначає батохромний зсув максимумів поглинання в **74b** відносно **76**, було також записано спектри поглинання цих сполук в метанолі з додаванням великого надлишку TFA (CF₃CO₂H). Додавання цієї кислоти до розчину сполуки **74b** в метанолі приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання до 478 нм. У той самий час, додавання такого ж надлишку TFA до розчину сполуки **76** ніяк не впливає на максимум поглинання, а додавання Et₃N до розчину сполуки **74b** з TFA приводить до відновлення спектру поглинання з максимумом 531 нм. Всі синтезовані барвники **74** проявляють негативний ацидохромізм.

За допомогою DFT-моделювання (PBE0/6-311+G(d,p)) було знайдено, що протонування сполуки **74b** трифтороцтовою кислотою відбувається за імінним атомом нітрогену амідного фрагменту. Згідно, TD-DFT розрахунків (B3LYP/6-311++G(d,p)) з урахуванням полярного середовища MeOH (модель SCRF-PCM), ці

ефекти протонування дійсно відповідальні за зміну спектрів поглинання сполуки **74b**. Розраховані максимуми поглинання спостерігаються при 528.67 та 474.34 нм в нейтральній і протонованій формах, відповідно.

Наступним кроком був синтез барвників на основі альдегідів **36** по реакції Шиффа (схема 28). Для всіх сполук спостерігається широка полоса поглинання в інтервалі 431–512 нм. Утворення основи Шиффа із альдегіду **36a** та аніліну (сполука **77a**) приводить до невеликого довгохвильового зміщення максимуму в спектрі поглинання від 423 нм (для сполуки **36a**) до 431 нм (для сполуки **77a**) і до збільшення коефіцієнту екстинкції. Введення метильних та гідрокси замісників в *орто*- та *мета*-положення фенільного циклу надає незначного впливу на спектри поглинання. Найбільш довгохвильовий зсув максимуму поглинання спостерігається для сполуки **77b** (рис. 10), при 512 нм. Ймовірно, це пов'язано з більш пласкою структурою **77b** через внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, який збільшує кон'югацію через азометиновий ланцюг. Крім того, тільки сполука **77b** проявляє флуоресценцію в MeCN при 565 нм з квантовим виходом 25% (відносно родаміну Б).

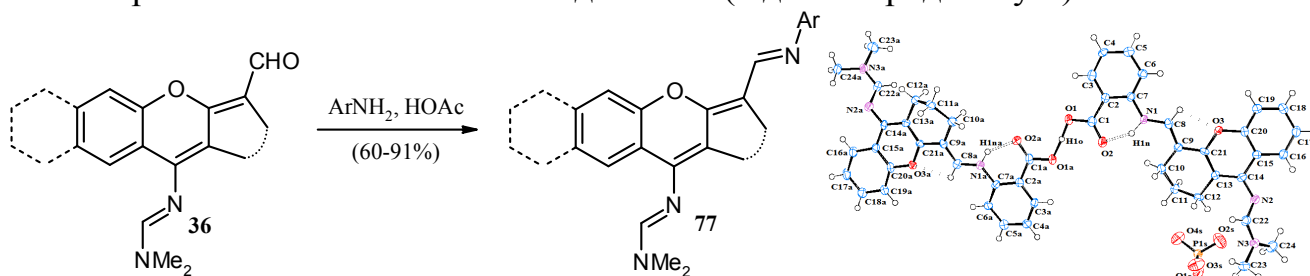


Рис. 10. Будова сполуки **77b** за даними РСД

Схема 28

На відмінну від барвників **74**, основи Шиффа **77**, при додаванні TFA змінюють максимум поглинання батохромно. Так, обробкою сполуки **77a** TFA в MeCN відбувається довгохвильовий зсув максимуму поглинання до 504 нм (431 нм для нейтральної форми). Цей факт пояснюється можливістю перебігу реакції протонування по неподіленій парі електронів азометинового атому нітрогену з переносом заряду на атом кисню (утворюється пірилієва сіль) та амідіновий фрагмент, що є більш вигідним, ніж протонування за амідіновим фрагментом.

Реакцією альдегіду **36a** з гідразин гідратом було синтезовано раніше невідомий альдазин **78** (схема 29). Спектри поглинання для сполуки **78** було записано в розчині ацетонітрилу з концентрацією $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Сполука **78** має максимум поглинання при 505 нм. Також ця сполука має флуоресценцію з дуже малим квантовим виходом (<0.001) та максимумом 660 нм. Додавання одного еквіваленту TFA зміщує максимум поглинання батохромно до 610 нм. При додаванні другого еквіваленту TFA відбувається зміщення максимуму поглинання в сторону більш коротких довжин хвиль – до 567 нм. Подальше додавання кислоти практично ніяк не впливає на максимум поглинання сполуки **78**. Підвищення рН кислого розчину азіну **78** до 8 за допомогою Et₃N відновлює спектр поглинання нейтральної молекули.

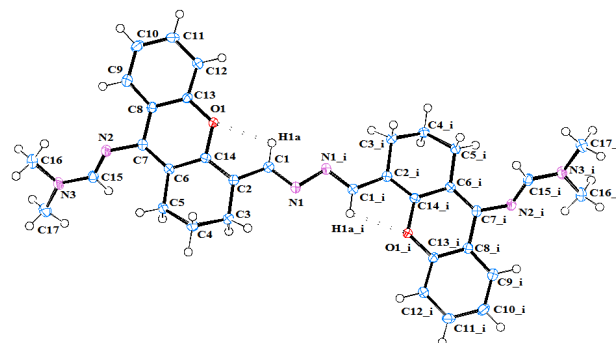
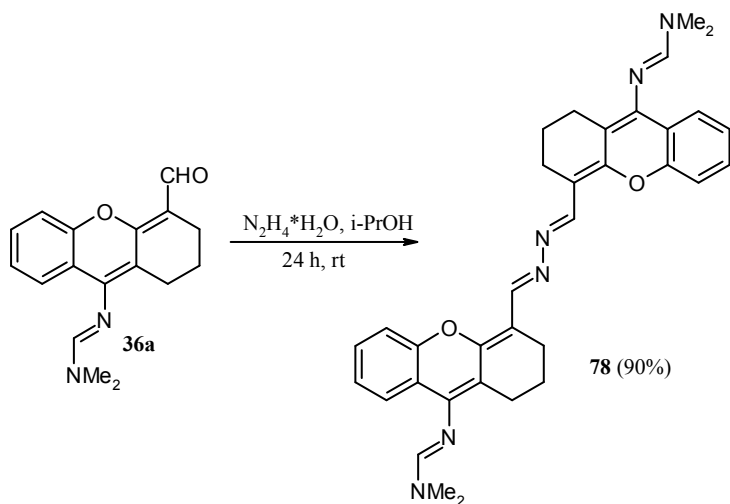
Рис. 11. Будова сполуки **78** за даними РСД

Схема 29

Батохромне зміщення максимуму поглинання сполуки **78** відбувається не лише при зменшенні рН, але й при додаванні солей перехідних металів. Зміна максимуму поглинання азини **78** при додаванні одного еквіваленту ТФА викликана протонуванням атому нітрогену азометинової групи з делокалізацією позитивного заряду на пірановий цикл. Протонування з міграцією подвійного зв'язку приводить до переносу неподіленої пари електронів атому нітрогену з sp^2 -орбіталі на p -орбіталь, яка здатна до спряження з бензопірилієвим циклом, що і відповідальне за поглиблення кольору (схема 30).

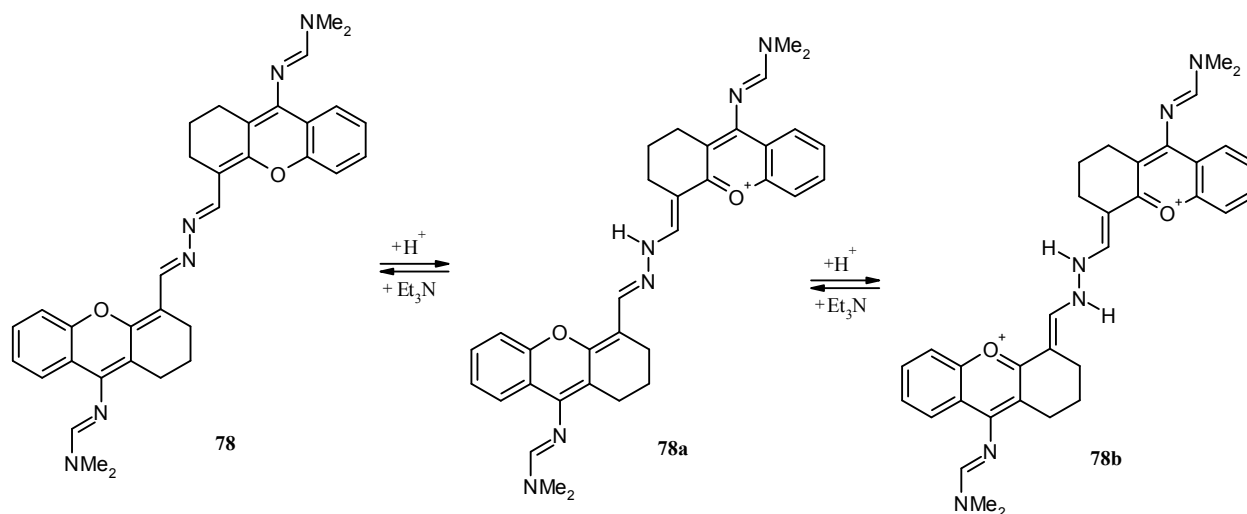
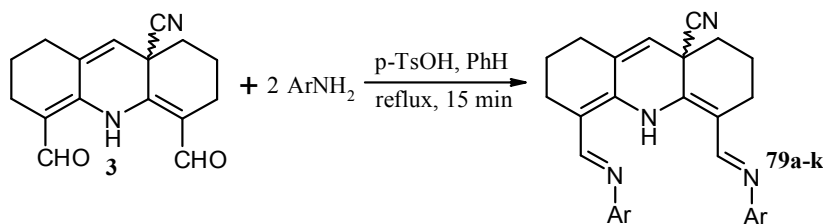


Схема 30

Шостий розділ присвячено реакціям продуктів, на основі перегрупування та гідролізу 5',6',7',8'-тетрагідро-1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону **1** під дією електрофільних агентів.

Незважаючи на значно знижену електрофільність карбонільних груп в 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1*H*)-карбонітрилі **3**, він легко реагує з двома молями первинних амінів з утворенням відповідних основ Шиффа **79а-к** при каталізі *p*-TsOH з азеотропною відгонкою води (схема 31).



Ar: **79a** Ph (43%); **79b** p-C₆H₄OCH₃ (51%); **79c** p-C₆H₄CH₃ (51%); **79d** p-C₆H₄Cl (77%); **79e** p-C₆H₄Br (47%); **79f** cyclohexyl (68%); **79g** 3-pyridyl (44%); **79h** 2-pyridyl (83%); **79i** o-C₆H₄CH₃ (53%); **79k** p-C₆H₄NO₂ (51%)

Схема 31

Темплатною конденсацією по типу [2+2] з діальдегіду **3** та гідразин гідрату в 1,4-діоксані в присутності іонів натрію синтезовано суміш макроциклічних сполук **80a,b** (під цими номерами мається на увазі уся низка стереоізомерів) (схема 32).

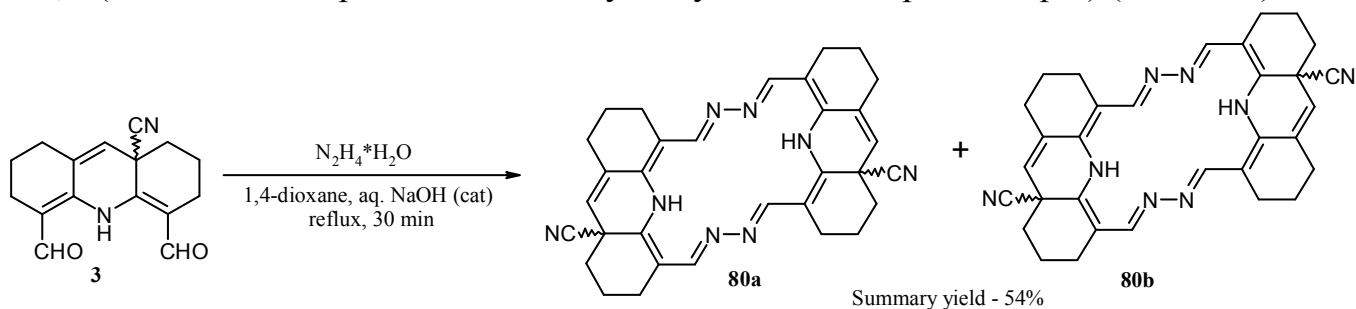
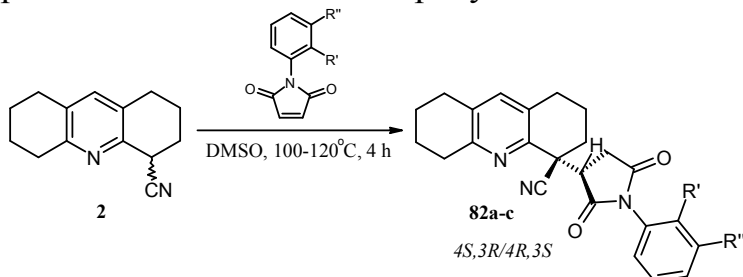


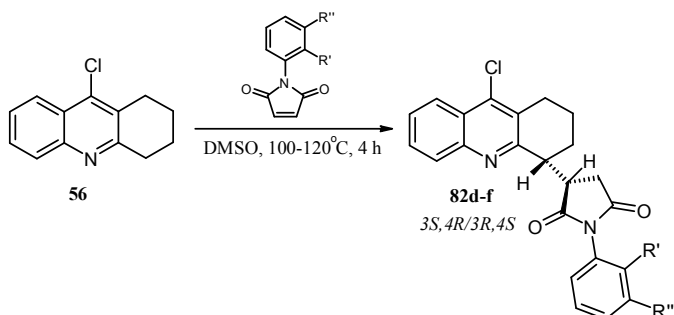
Схема 32

Вперше було проведено функціоналізацію N-арилмалеїмідами по атому C-4 гідроакридинів **2**, **56** та **81**. Реакція здійснювалась у некаталітичних умовах нагріванням субстратів **2** та **56** у ДМСО (схема 33 та 34). В результаті даної атом-економної реакції утворились аддукти **82a-f** з задовільними виходами. Перебіг цієї реакції став можливим за рахунок імін-енамінної таутомерії в сполуках **2**, **56** та **81**.



82a – R'=R''=H (65%); **82b** – R'=NO₂, R''=H (64%);
82c – R'=H, R''=NO₂ (57%)

Схема 33



82d – R'=R''=H (58%); **82e** – R'=NO₂, R''=H (62%);
82f – R'=H, R''=NO₂ (75%)

Схема 34

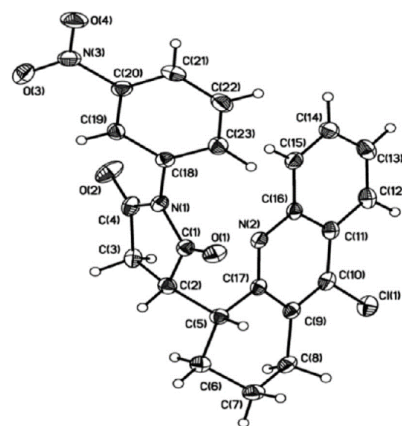


Рис. 12. Будова сполуки **82f** за даними РСД

Аналогічна реакція гідроакридину **81** з N-арилмалеїмідами не зупиняється на стадії приєднання, а перебігає далі з утворенням продуктів рециклізації **83a-c** з хорошими виходами (схема 35).

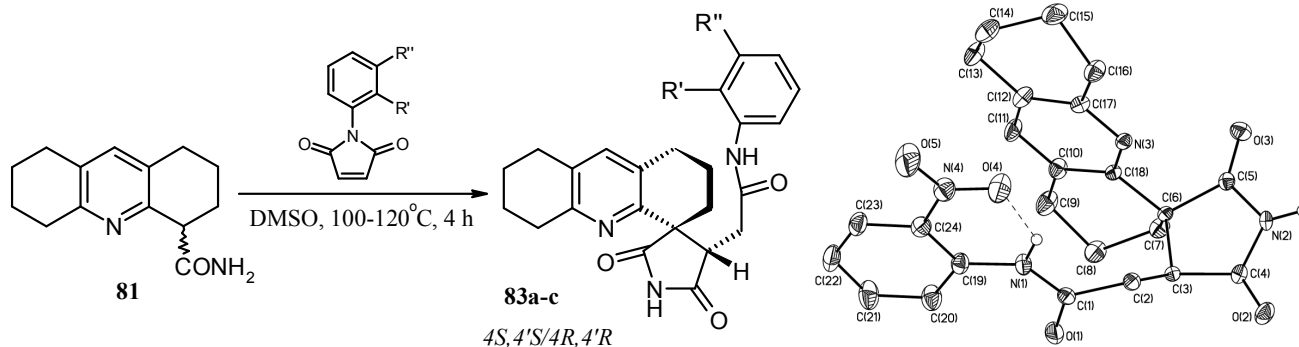


Рис. 13. Будова сполуки **83b** за даними РСД (всі атоми гідрогену, за винятком атомів Н (N), не показані для наочності)

83a – R'=R''=H (80%); **83b** – R'=NO₂, R''=H (87%);

83c – R'=H, R''=NO₂ (77%)

Схема 35

Взаємодією гідроакридину **81** з солями арилдіазонію в концентрованій сульфатній кислоті з еквімолярною кількістю нітриту натрію утворюються азосполуки **84a,b**, а при наявності надлишку нітروزуючого агента – арилгідразони **85a,b** (схема 36). Також арилгідразони **85a,b** вдалось отримати іншим способом – обробкою азосполук **84a,b** великим надлишком концентрованої H₂SO₄ в оцтовій кислоті.

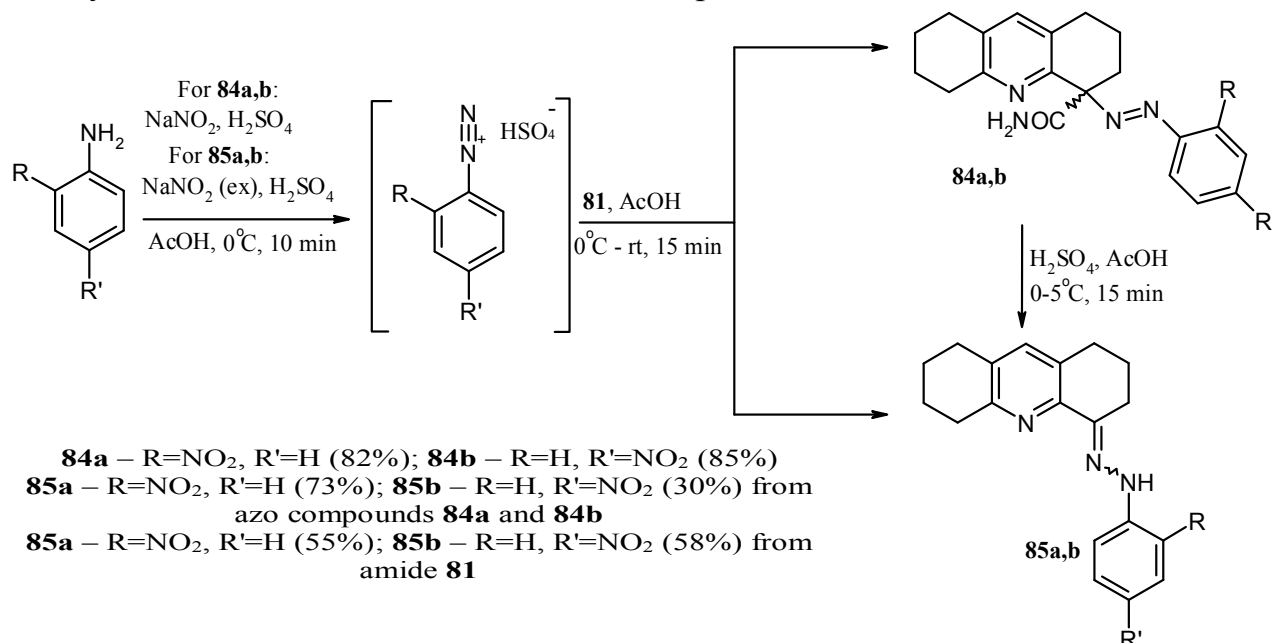
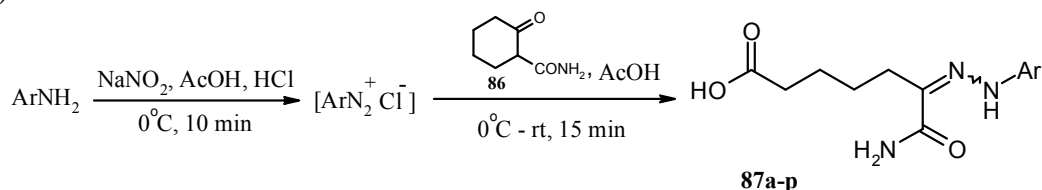


Схема 36

Очевидно, що утворення гідразонів **85a,b** відбувається через проміжні азосполуки **84a,b**. Елімінування карбоксамідної групи із сполук **84a,b**, у випадку використання надлишку нітриту натрію в концентрованій сульфатній кислоті, пояснюється гідролізом амідної групи надлишком катіону нітронію до карбоксильної групи з подальшим відщепленням вуглекислого газу та утворенням гідразонів **85a,b** (реакція Яппа-Клінгемана).

Вперше проведено реакцію циклогексанон-2-карбоксаміду **86**, який утворюється кислотним гідролізом спірану **1**, з солями арилдіазонію, яка приводить до утворення поліфункціональних арилгідрозонів **87a-p** за реакцією Яппа-Клінгемана (схема 37).



87a – Ar=4-MeC₆H₄ (70%); **87b** – Ar=4-ClC₆H₄ (65%); **87c** – Ar=Ph (34%); **87d** – Ar=2-NO₂C₆H₄ (92%); **87e** – Ar=3-NO₂C₆H₄ (60%); **87f** – Ar=2-Me-5-NO₂C₆H₃ (73%); **87g** – Ar=4-NO₂C₆H₄ (57%); **87h** – Ar=4-BrC₆H₄ (70%); **87i** – Ar=2-Br-4-NO₂C₆H₃ (75%); **87j** – Ar=2-Cl-4-NO₂C₆H₃ (89%); **87k** – Ar=3-NO₂-4-MeOC₆H₃ (83%); **87l** – Ar=4-NH₂SO₂C₆H₄ (52%);

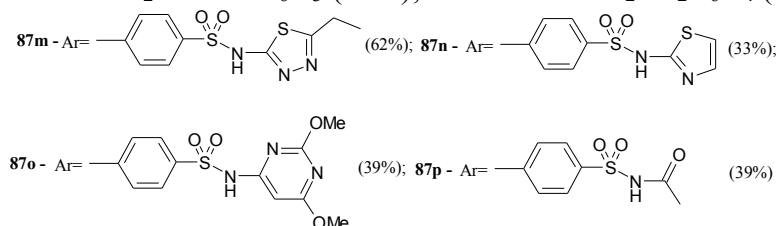
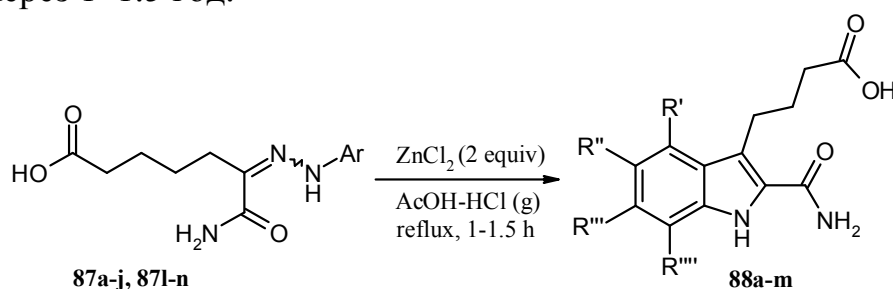


Схема 37

Згідно даних ЯМР ¹H, записаних в ДМСО, сполуки **87a-p** знаходяться виключно у вигляді одного ізомеру: *Z* або *E*. У той самий час, в спектрах ЯМР ¹H, записаних в CDCl₃, присутні сигнали обох ізомерів. Віднесення конфігурації арилгідрозонів **87a-p** в ДМСО зроблено за допомогою експерименту NOESY.

Арилгідрозони **87a-p**, отримані шляхом розкриття аміду **86** за реакцією Яппа-Клінгемана, було використано в якості субстратів у синтезі похідних 4-(індоліл-3-іл)бутанових кислот **88a-p** (схема 38). Синтез індолів за реакцією Фішера було проведено кип'ятінням арилгідрозонів **87a-m** в крижаній оцтовій кислоті, насиченій сухим HCl, з додаванням надлишку сухого хлориду цинку. В цих умовах реакція закінчується через 1–1.5 год.



88a – R''=Me, R'=R'''=R''''=H (39%); **88b** – R''=Cl, R'=R'''=R''''=H (59%); **88c** – R''=R'=R'''=R''''=H (53%); **88d** – R''''=NO₂, R'=R''=R'''=H (22%); **88e** – R''''=NO₂, R'=R''=R'''=H (50%); **88f** – R'=NO₂, R''''=Me, R''=R'''=H (45%); **88g** – R''=NO₂, R'=R'''=R''''=H (64%); **88h** – R''=Br, R'=R'''=R''''=H (21%); **88i** – R''=NO₂, R''''=Br, R'=R'''=H (55%); **88j** – R''=NO₂, R''''=Cl, R'=R'''=H (32%); **88k** – R''=SO₂NH₂, R'=R'''=R''''=H (52%);

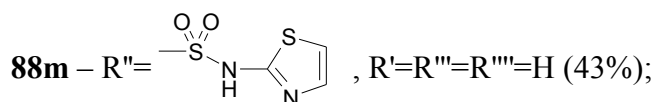
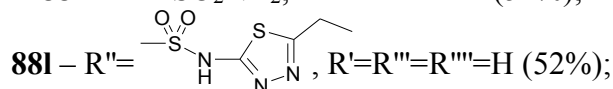
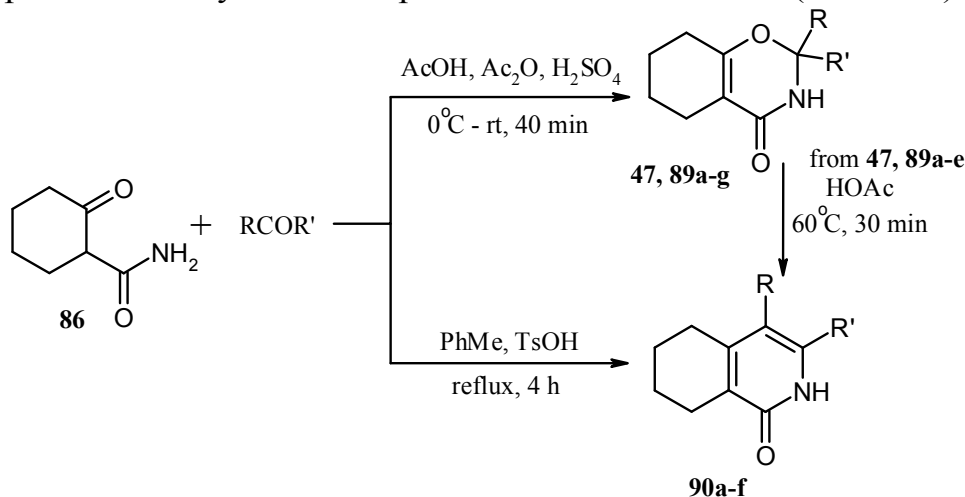


Схема 38

Циклогексанон-2-карбоксамід **86** реагує з кетонами та альдегідами в оцтовій кислоті в присутності оцтового ангідриду та сульфатної кислоти з утворенням відповідних заміщених 1,3-оксазинів **47**, **89a-g**. Нагрівання отриманих 1,3-оксазинів в оцтовій кислоті при 60°C приводить до перегрупування з утворенням похідних ізохіноліну **90a-f**, які також було отримано при нагріванні амиду **86** з відповідними кетонами та *p*-TsOH в толуені з азеотропною відгонкою води (схема 39).



47 – R+R' = –(CH₂)₅– (90%); **89a** – R+R' = –(CH₂)₄– (35%); **89b** – R=R'=Me (45%); **89c**–R=Me, R'=Et (40%); **89d**–R=R'=Et (47%); **89e**–R=Me, R'=Bu (47%); **89f**–R=H, R'=Me (70%); **89g**–R=H, R'=Ph (68%);
90a – R+R' = –(CH₂)₄– (90%); **90b** – R+R' = –(CH₂)₃– (95%); **90f** – R=Me, R'=Pr (85%) із амиду **86**
90a – R+R' = –(CH₂)₄– (95%); **90b** – R+R' = –(CH₂)₃– (88%); **90c** – R=Me, R'=H (60%);
90d – R=R'=Me (25%); **90e** – R=Me, R'=Et (35%); **90f** – R=Me, R'=Pr (45%) із оксазинів **47**, **89a-e**

Схема 39

Синтезовані ізохіноліни **90a-f** є структурними аналогами діючих інгібіторів ферменту PARP-1 – полі(АДФ-рибоза)полімерази-1, найбільш відомого з 18 протеїнів, що містять PARP-каталітичний домен.

У **сьомому розділі** наводяться результати біологічних випробувань деяких синтезованих сполук. Він присвячений *in silico* скринінгу потенційних інгібіторів кіназ CK2 FGFR-1 та вивченню нейротропної і антибактеріальної активності.

Біохімічні тести *in vitro* продемонстрували, що залишкова активність протеїнкінази при додаванні вибраних сполук становить більше ніж 45%. Зроблено висновок, що оптимізацію синтезованих сполук потрібно проводити в напрямку збільшення гідрофобності.

За результатами антимікробного тестування *in vitro* було встановлено що найбільшу активність серед синтезованих сполук проявили по відношенню до *Acinetobacter baumannii* проявило похідне N-арилгідразонів – 6-({2-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл]феніл}гідразоно)-6-карбамоїлгексанова кислота **87n**. Найбільшу фунгіцидну активність проти грибка *Cryptococcus neoformans* виявлено для сполуки 6-(2-(2-хлоро-4-нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоїлгексанова кислота **87j**.

На моделі «відкрите поле» було встановлено істотне зниження рухової активності мишей після введення масляного розчину сполуки – 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-пірроло[3,4-b]хінолін-9-аміну **30**, незалежно від об'єму веденої дози.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень досягнуто основну мету дисертаційної роботи – встановлено закономірності електрофільних перегруповань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксигену і/або нітрогену: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

1. Фундаментальною основою для електрофільних перегруповань вищезазначених гетероциклів є наявність гемінальної дигетероатомної системи (O-C-N, N-C-N, O-C-O), карбонільної групи, що утворює з одним із гетероатомів гемінальної системи лактамну чи лактону групу, а також атом карбону в sp^3 -гібридному стані, який має ще два замісники, що не є атомами гідрогену та, як мінімум, один має бути аліфатичним. Сформульовані принципи дозволяють не лише пояснити отримані результати перегруповань, а й спрогнозувати нові реакції.

2. Встановлено критичний вплив розміру аліфатичних анельованих циклів в 2,2-дизаміщених піримідин-4-онах на умови перебігу перегруповання під дією реагенту Вільсмайера-Хаака. Сполуки з 5-ти членним анельованим циклом до піримідин-4-ону потребують нагріву протягом 2-х годин при 110°C через копланарне розташування диметилімінієвої та хлорімінієвої груп в проміжних інтермедіатах, яке приводить до знаходження позитивного заряду на атомі нітрогену диметилімінієвої групи, що є несприятливою умовою для проходження реакції. У випадку 6-ти та 7-ми членних анельованих циклів – в проміжних інтермедіатах відбувається міжатомне відштовхування від атомами гідрогену метильних та метиленової груп, а також атомами гідрогену СН та NH, що сприяє знаходженню позитивного заряду на ендочиклічному атомі нітрогену хлорімінієвої солі і, як наслідок, легшому перебігу перегруповання.

3. Розмір аліфатичних анельованих та спіроциклів до піримідинового каркасу впливає не лише на умови реакції, а й на утворення продуктів. Невеликий розмір аліфатичних циклів (5-ти членні) сприяє швидкій циклізації між первинним продуктом формілювання та енаміновим фрагментом до піридинового циклу (ентропійний фактор). Збільшення розміру аліфатичних циклів до 7-ми членних заважає швидкій аналогічній циклізації, що спричиняє формілювання енамінового фрагменту з подальшою циклізацією і формілюванням до диформілпохідного *bis*-анельованого піридину. У випадку 6-ти членних аліфатичних циклів спостерігається утворення суміші двох продуктів з переважанням продукту з ароматичним піридиновим циклом.

4. Особливістю електрофільного перегруповання 1,3-бенз(нафт)оксазинів до похідних 2,3-дигідро-1*H*-(бензо)ксантен-9-іл-*N,N*-диметилімідоформаміду в умовах реакції Вільсмайера-Хаака є вплив електронегативності замісників в α -положенні до атому оксигену. Так наявність, атому йоду, а тим паче атому броду в α -положенні до атому оксигену значно ускладнює перебіг реакції, на відміну від заміщених 5-бром- і незаміщених 1,3-бенз(нафт)оксазинів;

а) Електрофільному перегрупованню до заміщених ксантенів піддаються спіропохідні 1,3-бенз(нафт)оксазинів зі середнім розміром спіроциклу (5-8 членні

цикли). Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3*H*)-он не вступає у взаємодію з реагентом Вільсмайєра-Хаака навіть при тривалому нагріві при 100°C.

б) 2,2-Диметил-1,3-бенз(нафт)оксазини трансформуються під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака до раніше невідомих похідних (4-аміно-2*H*-(бензо[*g*])хромен-2-ілден)малональдегідів.

5. Спіропохідні 3,1-бензоксазинів рециклізуються за кімнатної температури з кількісним виходом до похідних 9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридинів або 1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2*H*)-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака незалежно від наявності атомів бром у α -положенні до атому нітрогену, на відміну від ізомерних 1,3-бензоксазинів. Нову реакцію можливо використовувати для селективного отримання гідрованих похідних акридинів з кількісним виходом.

6. Формілюванням 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури було синтезовано *N*-(диметиламіно)метилен-2-(1-метил-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензамід, який утворився в результаті розкриття піримідинового циклу з подальшим формілюванням. При збільшенні температури реакції до 40°C для спіропохідних хіназолін-4(3*H*)-онів, а також збільшенням кількості реагенту Вільсмайєра-Хаака було синтезовано очікувані 1-циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1*H*)-они з хорошими виходами, які утворились в результаті внутрішньомолекулярної рециклізації.

7. Відкрито нове електрофільне перегрупування 1,3-бензодіоксин-4-онів, яке під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до глибокої перебудови карбонового скелету з утворенням раніше невідомих похідних *N*-[(9-хлор-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініума, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів. Нові похідні ксантену містять в своїй структурі атом хлору, який здатен до нуклеофільного заміщення, що розширює межі використання цих похідних.

8. Формілохідні ксантену з амідиним фрагментом, отримані перегрупуванням 1,3-бенз(нафт)оксазинів, флуоресцюють в жовто-зеленій області спектру з великим Стоксовим зсувом (4300–5700 cm^{-1}) та помірними квантовими виходами (0.07–28.94%). Найменшим квантовим виходом флуоресценції володіють сполуки з 7-ти членним анельованим алкановим циклом, а найбільшим – з 5-ми членним циклом, внаслідок сплюснення хромоформної системи. Доведено, що реалізуються два типи взаємодії диметиламідинового замісника з ксантеновим каркасом: π -спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія $\text{lp}(\text{N}) \rightarrow \pi^*$, незважаючи на його майже перпендикулярне розташування відносно ксантену.

9. За допомогою оптичних спектрів та квантово-хімічних розрахунків було встановлено, що протонування барвників, отриманих по реакції Кньовенагеля, трифтороцтовою кислотою відбувається за амідиним фрагментом, що приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання. Барвники, синтезовані по реакції Шиффа, проявляють позитивний ацидохромізм, що викликано протонуванням атому нітрогену азометинової групи.

10. 1,2,3,4,5,6,7,8-Октагідроакридин-4-карбонітрил та його амід за рахунок імін-енамінної таутомерії реагують з малеїмідами та іншими електрофільними агентами за атомом С-4 з утворенням відповідних продуктів. Циклогексанон-2-карбоксамід вступає в реакцію Яппа-Клінгемана в умовах азосполучення з утворенням

поліфункціональних арилгідразонів, які по методу Фішера трансформуються в похідні індолу.

11. Циклогексанон-2-карбоксамід реакцією з кетонами утворює заміщені 2,2-діалкіл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-они, які в оцтовій кислоті при 60°C трансформуються у похідні тетрагідрофенантридин-2-ону або ізохінолін-2-ону.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. Варениченко, С.А. Синтез новых производных 2-спирохиназолонов / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2013. – № 6. – С. 28-31. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).*

2. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 / А.А. Дуденков, **О.К. Фарат**, Е.В. Зализная, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2014. – № 1. – С. 11-14. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, виконання частини експериментального матеріалу, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).*

3. Реакции 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, Ю.А. Чертихина, И.В. Маркова, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2014. – № 2. – С. 36-39. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).*

4. Реакционная способность геминального азина – 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она и его производных / В.И. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Зализная (Е.В. Великая), Ю. П. Строев // Питання хімії та хімічної технології. – 2015. – Т. 2, (100). – С. 53-64. *(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду).*

5. The interaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with N-nucleophiles / E.V. Zalizna (E.V. Velikaya) T.P. Polishuk, S.A. Varenichenko, **О.К. Farat**, V.I. Markov // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. – Vol. 14, 55. – P. 38-42. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи Е.В. Залізної).*

6. **Farat, O.K.** Prediction of Biological Activity of Spiroquinazolone Derivatives / O.K. Farat, S.A. Varenichenko, V.I. Markov // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – № 1. – С. 84-90. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних, виконанні частини експериментального матеріалу та написанні статті).*

7. Rearrangement of substituted 1,3-benzoxazines into xanthene-type compounds / **O. K. Farat**, S. A. Varenichenko, E. V. Zaliznaya, V. I. Markov // Український хімічний журнал. – 2020. – № 2. – 111-122. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконанні експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).*

8. Study of neurotropic activity of the products of the rearrangement pyrrolopyrimidin-4-ones under the action of phosphorus oxychloride / E.V. Zaliznaya, S.A. Varenichenko, **O.K. Farat**, V.I. Markov // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2020. – № 1. – С. 39-44. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).*

Наукові праці у виданнях, що входять до наукометричних баз даних:

9. Марков, В.И., Синтез и формилирование 2-спиропиримидин-4-онов и родственных соединений / В.И. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – №8. – С. 1244-1252. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконанні частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

10. Варениченко, С.А. Реакционная способность замещённых 2-спиропиримидин-4-онов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 11. – С. 1743-1748. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

11. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамид) с электрофильными реагентами / Е. В. Зализная, (Е. В. Великая), О. К. Фарат, Н. Ю. Горобец, В. И. Марков, Р. И. Зубатюк, А. В. Мазепа, Е. В. Ващенко // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51, №4. – С. 327-333. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, написанні статті та наукове консультування роботи Е.В. Залізної).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

12. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-Chromenes and Tetrahydroacridines / **O. K. Farat**, V.I. Markov., S.A. Varenichenko, V.V. Dotsenko, A.V. Mazepa // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – P. 5554–5561. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконанні частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

13. Functionalization of tetra- and octahydroacridine derivatives through Michael addition / E.V. Zalznaya, (E.V. Velikaya), **О.К. Farat**, S.A. Varenichenko, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57, №31. – P. 3485-3487. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, виконані частини експериментального матеріалу, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи Е.В. Залізної*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

14. Novel xanthene push-pull chromophores and luminophores: Synthesis and study of their spectral properties / **О.К. Farat**, S.A. Farat, I.V. Ananyev, S.I. Okovytyu, A.L. Tatarets, V.I. Markov // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – P. 7159-7168. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

15. Synthesis and spectral properties of new xanthene chromophores / **О.К. Farat**, S.A. Farat, A.L. Tatarets, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Journal of Molecular Structure. – 2019. – 1176. – P. 567-575. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

16. Синтез новых гексагидро-5Н-индоло[3,2-с]акридинов и индолилмасляных кислот циклизацией арилгидразонов по методу Фишера / Е.В. Зализная, Сметанин Н.В., Варениченко С.А., Мазепа А.В., **Фарат О.К.**, Марков В.И. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – № 2. – С. 138-145. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

17. Vilsmeier-Haack reagent: An efficient reagent for the transformation of substituted 1,3-naphthoxazines into xanthene-type dyes / **О.К. Farat**, I.V. Ananyev, S.A. Varenichenko, A.L. Tatarets, V.I. Markov // Tetrahedron. – 2019. – Vol. 75. – P. 2832-2842. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

18. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent / **О.К. Farat**, I.V. Ananyev, S.A. Varenichenko, E.V. Zalznaya, V.I. Markov // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – 55 (1). – P. 38-46. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

19. Synthesis of new schiff bases based on formyl derivatives of xanthenes / S. A. Varenichenko, **О. К. Farat**, A. V. Mazepa, V. I. Markov // Питання хімії та хімічної технології. – 2019. – № 5. – P. 22-26. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації*

спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

20. Синтез похідних тетрагідроакридину в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака / **О.К. Фарат**, Е.В. Залізна, С.А. Варениченко, В.І. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – № 1. – С. 92-96. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконанні частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

21. The formylation of 2-spiro-pyrimidin-4-ones / V.I. Markov, **О.К. Farat**, E.V. Velikaya, S.A. Varenichenko, O.V. Shishkin // VI International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 15-17 november 2012.). Kharkov, 2012. – P. O-16. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

22. Исследование закономерностей перегруппировки 4а-цианэтил-2-спиро-циклогексан-2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-4-ону / В.И. Марков, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 22-24 квітня 2014 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 31. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

23. Перегруппировка N-производных 5,6,7,8-тетрагидро1H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-онов под действием реактива Вильсмайєра / В.И. Марков, Д.О. Коломейцев, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 22-24 квітня 2014 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 38. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

24. Синтез и реакции производных 1,6-нафтиридинов / В.И. Марков, О.В. Приходько, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 47. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

25. Синтез новых спиропроизводных – исходных синтонов для органического синтеза / В.И. Марков, А.С. Петренко, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 52. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

26. Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина с солями арилдиазония / В. И. Марков, В. С. Авдалова, С.А. Варениченко, **О. К. Фарат** // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – С. 24. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

27. Реакции 4,5-диформил-гексагидроакридин-8-карбонитрила с аминами / В. И. Марков, Э. В. Латышева, Е. В. Великая (Зализная), С. А. Варениченко, **О. К. Фарат** // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) Дніпропетровськ, 2013. – С. 42. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

28. Синтез и реакции 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / В. И. Марков, Е. В. Великая (Зализная), С. А. Варениченко, **О. К. Фарат** / VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів, та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) Дніпропетровськ, 2013. – С. 46. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

29. A new recyclization of 2-substituted 4-oxo-pyrimidines / V. Markov, **F. Farat**, E. Velikaya, S. Varenichenko // XVth Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry – 2013. – PO-22. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

30. Нове перегрупування похідних 2-спіропиримидин-4-онів // В.І. Марков, **О.К. Фарат**, Е.В. Велика, С.А. Варениченко // XXIII Українська конференція з органічної хімії: тези допов. XXIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 26-28 вересня 2013 р.) – Чернівці, 2013. – D26. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

31. Азосполучення 4-ціан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридину з солями діазонію / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, К. В. Велика, (Зализная), Варениченко, С. А.: В: XXIII Українська конференція з органічної хімії, (Чернівці, 26-28 вересня 2013 р.) – Чернівці. – 2013. – С.31. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

32. Шиффовы основания на основе 4,5-диформил-гексагидроакридин-8а-карбонитрила / Е.В. Великая (Зализная) В.И. Марков, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат** / VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы», Одесса. – 2013. – С.42. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

33. Закономерности формилирования 2-спиропиримидин-4-онов / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, А.В. Тимошенко, В.И. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. 8-ї Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених з міжнарод. участю (Донецьк, 17-20 березня 2014 р.). – Донецьк, 2014. – С. 78.

(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

34. Новый способ получения гидрированных акридинов / В.И. Марков, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, Ю.А. Чертихина // Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов: тезисы Всерос. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 26-28 березня 2014 р.). – Санкт-Петербург (Россия), 2014. – С. 120. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

35. Формилирование производных бензоксазина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Зализная, В.И. Марков // Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов: тезисы Всерос. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 26-28 березня 2014 р.). – Санкт-Петербург (Россия), 2014. – С. 185. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

36. Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина и его амида с солями арилдиазония / Е.В. Зализная (Великая), В.И. Марков, **О.К. Фарат** // Международная всероссийская научная конференция «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург. – 2014. – С.76. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

37. Варениченко, С.А. Внутримолекулярная перегруппировка спиропроизводных хиначолинов под действием реагента Вильсмайера-Хаака / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Хімічні Каразінські читання – 2014: тези доповіді Всеукр. наук. конф. студ., аспір. (Харків, 22-24 квітня 2014 р.). – Харків, 2014. – С. 158-160. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

38. Реакции 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина / А.О. Сидорова, Е.В. Зализная (Великая), С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2014 р.). – Дніпропетровськ. – 2014. – С.102. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

39. Азосочетание 4-октагидроакридин-4-карбонитрила с ароматическими солями диазония / А. В. Вовк, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), **О. К. Фарат**, В. И. Марков / XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2014 р.). – Дніпропетровськ. – 2014. – С.107. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

40. Варениченко, С.А. Синтез потенциальных БАВ на основе производных 2-спиропиримидин-4-онов / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: тези допов. VI науково-практ. конф. з міжнарод. участю (Харків, 16-17 жовтня 2014 р.)

– Харків, 2014. – С. 61-62. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

41. Внутримолекулярная перегруппировка геминальных азинов и оксазинов под действием реагента Вильсмайера-Хаака / **О.К. Фарат**, С.А. Нестеренко, С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімічні Каразінські читання – 2015: тези доповіді Всеукр. наук. конф. студ., аспір. (Харків, 20-22 квітня 2015 р.). – Харків, 2015. – С. 244 – 245. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

42. Исследование свойств производных 4-амино-2Н-хромен-2-илиден-малональдегида / А.А. Тарасенко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 38. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

43. Производные N-(5-фомил-2,3,4,4а,6,7,8,9а-октагидро-1Н-ксантен-9-ил)- N,N-диметилимидоформамида – новые синтоны органического синтеза / С.А. Нестеренко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 48-49. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

44. Реакционная способность 4-амино-2Н-хромен-2-илиден-малональдегида / С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 52-53. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

45. Реакция нитрования октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамид) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная, **О. К. Фарат**, В. И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С.54. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

46. Аза-еновые реакции в ряду октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамид) / А.О. Сидорова, Е.В. Зализная, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // XIII Всеукр. конф. молод. вчених та студ. з актуальних питань сучасної хімії: тези допов. Всеукр. конф. (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 160. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

47. Флуоресцентные свойства продуктов перегруппировки геминальных оксазинов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / С.П. Загорулько, А.А. Тарасенко, С.А. Нестеренко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Наукова Україна: тези допов. Всеукр. студ. наук. конф. з міжнар. участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015 р.) – Дніпропетровськ, 2015. – С. 653-655.

(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

48. Реакционная способность продуктов перегруппировки геминального азина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / Е.В. Зализная, А.О. Сидорова, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Наукова Україна: тези допов. Всеукр. студ. наук. конф. з міжнар. участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 670-672. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

49. Rearrangement of heminal azines and oxazines under Vilsmeier-Haack reaction condition / V.I. Markov, **O.K. Farat**, S.A. Varenichenko, S.A. Nesterenko // CNCH – 2015: abstract of VII International Conference (Kharkov, 9-13 november, 2015). – Kharkov, 2015. – О. 6. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

50. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е.В. Зализная (Великая), О.В. Червута, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2016», Харків. – 2016. – С. 102. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

51. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Великая), О.В. Червута, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. – 2016. – С. 35. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

52. Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією реактиву Вільсмайера-Хаака / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, К.В. Залізна К. В. (Велика), С.П. Загорулько // XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава. – 2016. – С.22. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

53. Одностадийный метод синтеза производных аминокридинов / Е.В. Зализная (Великая), Т.В. Полишук, С.А. Варениченко, В.И. Марков, **О.К. Фарат** // II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», Київ. – 2016. – С. 72-73. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

54. Внутрішньомолекулярне перегрупування похідних піримідин-4-ону під дією кислотних реагентів / К.В. Залізна (Велика), **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.І. Марков // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні Каразінські читання – 2017», Харків. – 2017. – С. 106. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

55. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингеманна / Н.В. Сметанин, Е.В. Зализная, (Великая), С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів,

аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології», Дніпро. – 2017. – С.27. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

56. New examples of rearrangement of heminal oxazines under Vilsmeier-Haack reagent / V.I. Markov, **О.К. Фарат**, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznaya // CNCH – 2018: abstract of VII International Conference (Kharkov, 12-16 november, 2018). – Kharkov, 2018. – P. 53. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

57. Варениченко, С.А. Синтез нових азометинів на основі формілпохідних ксантенів / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.І. Марков // Львівські хімічні читання – 2019: тези допов. XVII Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених (Львів, 2–5 червня 2019 р.). – Львів, 2019. – С. 361. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

58. Перегрупування заміщених 1,3-оксазинів, як ефективний шлях до синтезу нових ксантенових барвників / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, К.В. Залізна, С.А. Варениченко // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р.) – Луцьк, 2019. – С. 17. *(Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).*

АНОТАЦІЯ

Фарат О. К. Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню та реакції одержаних продуктів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад “Український державний хіміко-технологічний університет”, Дніпро, 2020.

У дисертаційній роботі розглянуто фундаментальні основи електрофільних перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

Встановлено закономірності перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака до похідних акридинів і хінолінів, а саме пояснено вплив розміру аліфатичних анельованих та спіроциклів на умови перебігу перегрупування та утворення продуктів різної структури. Встановлено, що електрофільне перегрупування спіропохідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів зі середнім розміром спіроциклу (5-8 членні цикли) перебігає до утворення похідних 2,3-дигідро-1*H*-(бензо)ксантен-9-іл-*N,N*-диметилімідоформаміду. На умови реакції впливають електронегативні замісники в α -положенні до атому кисню, що встановлено на чисельних прикладах. Ізомерні спіропохідні 3,1-бензоксазини рециклізуються за кімнатної температури з кількісним виходом до похідних гідроакридинів під дією

реагенту Вільсмайєра-Хаака незалежно від наявності атомів броду в α -положенні до атому нітрогену. Відкрито нове електрофільне перегруповання 1,3-бензодіоксин-4-онів, яке під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до глибокої перебудови карбонового скелету з утворенням раніше невідомих похідних *N*-[(9-хлор-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метиле]–*N*-метилметанамініум перхлоратів, які містять в своїй структурі атом хлору здатний до нуклеофільного заміщення.

Формілпохідні ксантену з амідиновим фрагментом, отримані перегрупованням 1,3-бенз(нафт)оксазинів, флуоресцюють в жовто-зеленій області спектру з великим Стоксовим зсувом ($4300\text{--}5700\text{ см}^{-1}$) та помірними квантовими виходами (0.07–28.94%). Доведено, що реалізуються два типи взаємодії диметиламідинового замісника з ксантеновим каркасом: π -спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія $Ip(N)\rightarrow\pi^*$, незважаючи на його майже перпендикулярне розташування відносного ксантену. Модифікацією формільної групи активними СН-кислотами по реакції Кньюенагеля синтезовано нові барвники, що характеризуються високими коефіцієнтами екстинкції ($6.07\text{--}7.96\times 10^4\text{ (M}^{-1}\cdot\text{см}^{-1})$) та більш довгохвильовими максимумами поглинання (531–667 нм) відносно вихідних альдегідів (~425 нм).

Ключові слова: реагент Вільсмайєра-Хаака, гемінальні системи, перегруповання, 2,2-дизаміщені піримідин-4-они, 1,3-бенз(нафт)оксазини, 3,1-бензоксазини, хіназолон-4-они, 1,3-бензодіоксин-4-они.

АННОТАЦІЯ

Фарат О. К. Электрофильные перегруппировки шестичленных гетероциклов с геминальным расположением атомов азота и/или кислорода и реакции полученных продуктов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение “Украинский государственный химико-технологический университет”, Днепр, 2020.

Диссертация посвящена сравнительному анализу поведения шестичленных гетероциклов с геминальным расположением атомов кислорода и/или азота в условиях реакции Вильсмайєра-Хаака. Установлено, что электрофильная перегруппировка 5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3*H*)-она и его аналогов под действием реагента Вильсмайєра-Хаака проходит с образованием производных гидроакридина, что дало возможность изучить их химические свойства. Формилирование спиропроизводных 1,3-бенз(нафт)оксазинов со средним размером спироцикла (5-8 членные циклы) проходит с перестройкой углеродного скелета и приводит к образованию формилпроизводных ксантенов. Электроотрицательные заместители в α -положении к атому кислорода затрудняют протекание реакции, что установлено на многочисленных примерах. Изомерные спиропроизводные 3,1-бензоксазинов рециклизуются при комнатной температуре с количественным выходом в производные гидроакридина под действием реагента

Вильсмайера-Хаака независимо от наличия атома брома в α -положении к атому азота. Подобраны условия для внутримолекулярной рециклизации спиropyроизводных хиназолин-4(3H)-онов с образованием ожидаемых 1-циклогекс(пент)-1-эн-1-илхиназолин-4-(1H)-онов с хорошими выходами. Открыта новая электрофильная перегруппировка 1,3-бензодиоксин-4-онов, которая под действием реагента Вильсмайера-Хаака приводит к глубокой перестройке углеродного скелета с образованием ранее неизвестных производных *N*-[(9-хлор-2,3-дигидро-1*H*-ксантен-4-ил)метиле] *N*-метилметанаминиум перхлоратов, содержащих в своей структуре атом хлора, способный к нуклеофильному замещению.

Фундаментальной основой для электрофильных перегруппировок вышеописанных гетероциклов есть наличие геминальной дигетероатомной системы (O-C-N, N-C-N, O-C-O), карбонильной группы, которая образует с одним из гетероатомов геминальной системы лактамную или лактоную группу, а также атом углерода в sp^3 -гибридном состоянии, который имеет еще два заместителя, которые не являются атомами водорода и, как минимум, один должен быть алифатическим. Сформулированные принципы позволяют не только объяснить полученные результаты перегруппировок, но и спрогнозировать новые реакции.

Формилпроизводные ксантенов с амидиновым фрагментом, полученные перегруппировкой 1,3-бенз(нафт)оксазинов, флуоресцируют в желто-зеленой области спектра с большим Стоксовым сдвигом ($4300\text{--}5700\text{ см}^{-1}$) и умеренными квантовыми выходами (0.07–28.94%). Доказано, что реализуются два типа взаимодействия диметиламидинового заместителя с ксантеновым каркасом: π -сопряжение амидин-ксантен и стереоэлектронное взаимодействие $lp(N) \rightarrow \pi^*$, несмотря на его почти перпендикулярное расположение относительно ксантена. Модификацией формильной группы с помощью активных СН-кислот по реакции Кнёвенагеля синтезированы новые красители, характеризующиеся высокими коэффициентами экстинкции ($6.07\text{--}7.96 \times 10^4\text{ (M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1})$) и более длинноволновыми максимумами поглощения (531–667 нм) относительно исходных альдегидов (~ 425 нм). С помощью оптических спектров и квантово-химических расчетов было установлено, что протонирование красителей, полученных по реакции Кнёвенагеля, трифторуксусной кислотой происходит по амидиновому фрагменту, что приводит к гипсохромному смещению максимума поглощения. Красители, синтезированные по реакции Шиффа, проявляют положительный ацидохромизм, что вызвано протонированием атома азота азометиновой группы.

Ключевые слова: реагент Вильсмайера-Хаака, геминальные системы, перегруппировка, 2,2-дизамещенные пиримидин-4-оны, 1,3-бенз(нафт)оксазины, 3,1-бензоксазины, хиназалон-4-оны, 1,3-бензодиоксин-4-оны.

ABSTRACT

Farat O. K. Electrophilic rearrangements of six-membered heterocycles with geminal arrangement of nitrogen and/or oxygen atoms and reactions of the resulting products. – Manuscript.

Thesis for a Doctor's degree on speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. State higher educational establishment “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Dnipro, 2020.

The regularities of the rearrangement of 2,2-disubstituted pyrimidin-4-ones under the action of the Vilsmeier-Haack reagent to derivatives of acridines and quinolines have been established. The effect of the size of aliphatic annulated and spiro cycles on the conditions of the rearrangement course and the formation of the products of the different structure has been explained. It has been found that electrophilic rearrangement of spiroderivatives of 1,3-benz(naphth)oxazines with an average size of spirocycle (5-8 membered cycles) proceeds to formyl derivatives of xanthene. The reaction conditions have been affected by the electronegative substituents in the α -position to the oxygen atom, which was established in the numerical examples. Isomeric spiroderivatives of 3,1-benzoxazines have been recycled at room temperature with a quantitative yield to chloracridine or acridone derivatives under the action of the Vilsmeier-Haack reagent regardless of the presence of bromine atoms in the α -position to the nitrogen atom. A new electrophilic rearrangement of 1,3-benzodioxin-4-ones has been discovered, which, under the action of the Vilsmeier-Haack reagent, leads to a profound restructuring of the carbon skeleton with the formation of previously unknown xanthene derivatives containing in their structure a chlorine atom capable of nucleophilic substitution.

Amidine moiety formyl derivatives of xanthene obtained by the rearrangement of 1,3-benz(naphth)oxazines fluoresce in the yellow-green region of the spectrum with a large Stokes shift (4300–5700 cm^{-1}) and moderate quantum yields (0.07–28.94%). Two types of interaction of the dimethylamidine substituent with the xanthene framework have been proved: the π -amidine-xanthene coupling and the stereoelectronic interaction $\text{lp}(\text{N}) \rightarrow \pi^*$, despite its almost perpendicular arrangement relative to xanthene. The new dyes have been synthesized by the modification of the formyl group of the active CH-acids by the Knoevenagel reaction. They are characterized by high extinction coefficients (6.07–7.96 $\times 10^4$ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)) and longer wavelength absorption maxima (531–667 nm) comparing to the initial aldehydes (~ 425 nm).

Key words: Vilsmeier-Haack reagent, geminal systems, rearrangement, 2,2-disubstituted pyrimidin-4-ones, 1,3-benz(naphth)oxazines, 3,1-benzoxazines, quinazolin-4-ones, 1,3-benzodioxin-4-ones.