

УДК 547.812.59 + 547.734

ЗРУЧНИЙ СПОСІБ СИНТЕЗУ 1,2,4,6-ТЕТРАЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ З АРИЛТІОФЕНОВИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Х. Піткович, І. Чудик, Р. Литвин, Ю. Горак, В. Матійчук

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

Реакцією 1-{5-[2-хлоро-5-(трифторометил)феніл]-2-тієніл}етанону (2 еквіваленти) з бензальдегідом (1 еквівалент) за наявності перхлоратної кислоти отримано відповідну 2,4,6-триарилпірилієву сіль. З'ясовано, що одержана сіль є зручним реагентом для отримання 1,2,4,6-тетразаміщених піридинієвих солей з арилтіофеновими фрагментами.

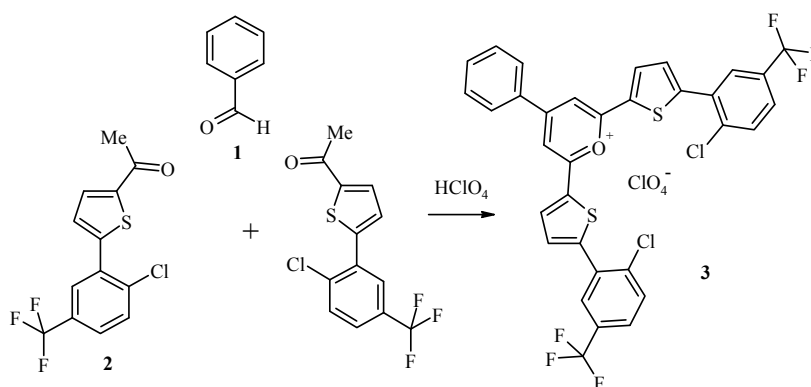
Ключові слова: пірилієві солі, піридинієві солі, арилацетилтіофени.

Останнім десятиліттям стрімко зросло значення органічних π -кон'югованих матеріалів для потреб сучасної технологічної сфери. Прогрес в органічній (опто)електроніці створив попит на розробку нових, зручних та ефективних методів синтезу сполук з подовженою π -системою та заданим комплексом електрохімічних властивостей. Сучасним трендом пошуку та синтезу електроактивних сполук є поєднання в одній молекулі π -донорних (D) та π -акцепторних (A) фрагментів. Такий підхід дає змогу отримувати сполуки з амбіполярною (*p*-, *n*-) напівпровідністю. Одними з важливих структурних приладах, є похідні піридину (A) та тіофену (D) [1, 2]. Вибір таких фрагментів зумовлений, передусім, високою термо- та електрохімічною стабільністю цих класів сполук. Важливими з огляду на практичне застосування є й електрохромні властивості піридинієвих солей [3, 4].

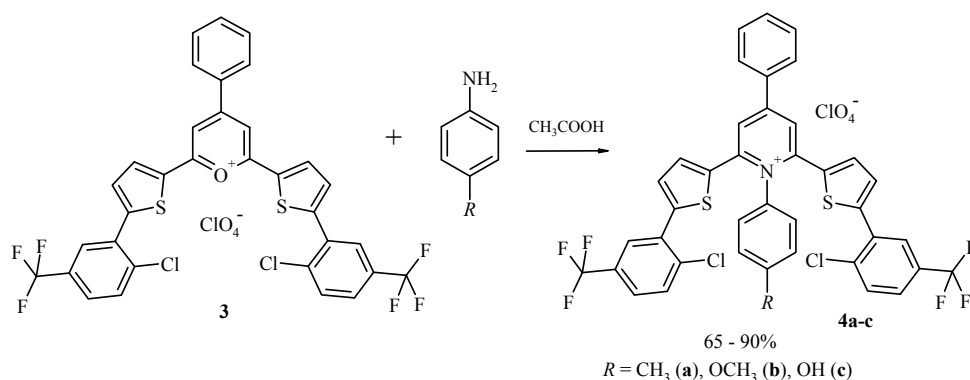
З іншого боку, похідні піридину та тіофену в медичній хімії належать до привілейованих класів сполук. Відомо, що багато їхніх похідних виявляють широкий спектр біологічної дії [5–7]. З огляду на це зрозуміло, що розробка зручних та ефективних методів синтезу піридин-тіофенових кон'югатів є актуальним завданням.

Як відомо, пірилієві солі – зручні прекурсори для синтезу різноманітних гетероциклів і, зокрема, похідних піридину [8]. Один з найбільш поширених і синтетично привабливих методів синтезу пірилієвих солей полягає в реакції конденсації двох еквівалентів кетону та одного еквівалента альдегіду за наявності перхлоратної кислоти. Зазвичай, виходи таких реакцій є помірними.

З використанням цього синтетичного підходу ми отримали пірилієву сіль **3**. На підставі попередніх напрацювань [9] як кетон ми використали 5-арил-2-ацетилтіофен **2**, і вивчили його взаємодію з бензальдегідом. Реакцію проводили під час кип'ятіння реагентів у толуолі за наявності перхлоратної кислоти. З'ясовано, що в таких умовах утворюється сполука **3**:



Встановлено, що отримана сіль **3** є зручним реагентом для синтезу *N*-арилпіридинієвих солей **4**. Вони легко утворюються під час кип'ятіння сполуки **3** з ароматичними амінами в середовищі крижаної оцтової кислоти. Виходи солей **4a-c** є високими. Реакція відбувається з нуклеофільним розкриттям піранового кільця і подальшою циклізацією інтермедіату. Дані спектрів ЯМР ^1H синтезованих сполук **4a-c** та характеристики сполук **3**, **4** наведені в таблицях.



Таблиця 1

Дані спектрів ЯМР ^1H синтезованих сполук **4a–c**

Сполука	Хімічне зміщення, δ , м. ч.
4a	3,82 (3H, с, OCH_3); 7,18 (2H, д, $J = 8,9$ Гц); 7,65 - 7,73 (7H, м); 7,78 (2H, д, $J = 8,2$ Гц); 7,84 (2H, д, $J = 8,3$ Гц); 7,90 (2H, с); 7,97 (2H, д, $J = 3,7$ Гц); 8,39 (2H, д, $J = 7,5$ Гц); 8,83 (2H, с)
4b	2,39 (3H, с, CH_3); 7,45 (2H, д, $J = 7,8$ Гц); 7,64 - 7,74 (7H, м); 7,79 (2H, д, $J = 6,8$ Гц); 7,84 (2H, д, $J = 8,5$ Гц); 7,87 (2H, д, $J = 3,7$ Гц); 7,93 (2H, с); 8,39 (2H, д, $J = 6,1$ Гц); 8,83 (2H, с)
4c	6,95 (2H, д, $J = 8,6$ Гц); 7,57 (2H, д, $J = 8,5$ Гц); 7,66 - 7,74 (5H, м); 7,80 (2H, д, $J = 8,2$ Гц); 7,85 (2H, д, $J = 8,2$ Гц); 7,94 (2H, с); 8,01 (2H, д, $J = 3,8$ Гц); 8,38 (2H, д, $J = 5,7$ Гц); 8,81 (2H, с); 10,42 (1H, с, OH)

Таблиця 2

Характеристики сполук **3, 4**

Номер сполуки	Вихід, %	$T_{\text{пл}}$, $^{\circ}\text{C}$	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
3	29	283	50,77	2,41	–	$\text{C}_{33}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{O}_5\text{S}_2$	50,88	2,33	–
4a	83	256	55,48	2,70	1,51	$\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2$	55,41	2,79	1,62
4b	71	263	54,32	2,79	1,45	$\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{NO}_5\text{S}_2$	54,40	2,74	1,59
4c	65	159	53,79	2,63	1,55	$\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{NO}_5\text{S}_2$	53,90	2,55	1,61

Отже, розроблено зручний двостадійний метод синтезу піридин-тіофенових кон'югатів.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Varian Mercury 500 (500 МГц), розчинник – ДМСО- d_6 . Хімічне зміщення (δ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.).

1-{5-[2-Хлоро-5-(трифторометил)феніл]-2-тієніл}етанон. (2) До 0,03 моль 2-хлоро-5-трифторометиланіліну додають 20 мл 20% хлоридної кислоти. Охолоджують до 0–5 $^{\circ}\text{C}$ і прикрашують, перемішуючи розчин 2,1 г NaNO_2 в 8 мл H_2O . У тришийкову колбу, оснащену мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок, вносять 0,03 моль 2-ацетилтіофену, 0,3 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 20 мл ацетону. До одержаного розчину під час інтенсивного перемішування поступово прикрашують розчин отриманої солі арендіазонію. Після повного виділення азоту реакційну суміш розводять водою, екстрагують метиленом хлористим, розчинник відганяють, залишок переганяють у вакуумі за температури 182 $^{\circ}\text{C}$ та тиску 2 мм. рт. ст. Вихід продукту становить 49%. $T_{\text{пл}} = 74\text{--}75$ $^{\circ}\text{C}$ (гексан).

2,6-Біс{5-[2-хлоро-5-(трифторометил)феніл]-2-тієніл}-4-фенілпіридій перхлорат (3). До 3,04 г 5-арил-2-ацетилтіофену додають 0,53 г бензальдегіду, 0,5 мл 72 % перхлоратної кислоти та 7–10 мл толуолу. Суміш обережно нагрівають на повітряній бані протягом 1 год в колбі зі зворотним холодильником. Після закінчення реакції суміш охолоджують і додають 15 мл ефіру. Випадає червоний осад, який фільтрують, промивають ефіром та висушують на повітрі. Вихід продукту – 29 %, $T_{пл} = 283^{\circ}\text{C}$.

2,6-Біс{5-[2-хлоро-5-(трифторометил)феніл]-2-тієніл}-1-(4-арилфеніл)-4-фенілпіридиній перхлорати (4a-c). У крижаній оцтовій кислоті кип'яють протягом 30–60 хв пірилієву сіль **3** з відповідними ароматичними амінами до випадання осаду. Реакційну суміш розводять ефіром, яким і осаджують продукт реакції **4a-c**. Фільтрують, промивають ефіром.

Ця робота фінансово підтримана Міністерством освіти і науки України у рамках двостороннього українсько-литовського проекту

1. *Kulkarni A., Tonzola C., Babel A., Jenekhe S.* Electron transport materials for organic light-emitting diodes // *Chem. Mater.* 2004. Vol. 16. P. 4556–4573.
2. *Tao Y., Xiao J., Zheng C.* Dynamically adaptive characteristics of resonance variation for selectively enhancing electrical performance of organic semiconductors // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52. P. 10491–10495.
3. *Reus C., Stolar M., Vanderkley J.* et al. A convenient N-arylation route for electron-deficient pyridines: the case of π -extended electrochromic phosphaviologens // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. N 36. P. 11710–11717.
4. *Keshtov M. L., Udum. Y. A., Toppare L.* et al. Synthesis of aromatic poly(pyridinium salt)s and their electrochromic properties // *Mater. Chem. Phys.* 2013. Vol. 139. N 2–3. P. 936–943.
5. *Fahs S., Rowther F. B., Dennison S. R.* et al. Development of a novel, multifunctional, membrane-interactive pyridinium salt with potent anticancer activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. N 15. P. 3430–3433.
6. *Pernak J., Kalewska J., Ksycin'ska H.* et. al. Laboratory note synthesis and anti-microbial activities of some pyridinium salts with alkoxyethyl hydrophobic group // *Eur. J. Med. Chem.* 2001. Vol. 36. P. 899–907
7. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. М. : Медицина, 1986.
8. *Дорофеенко Г. Н. Садекова Е. И., Кузнецов Е. В.* Препаративная химия пирилевых солей. Ростов: Изд-во Ростов. ун-та, 1972.
9. *Matiychuk V. S., Obushak N. D., Lytvyn R. Z., Horak Yu. I.* Arylation of 2-acetylthiophene and the synthesis of 2-(5-aryl-2-thienyl)-4-quinolinecarboxylic acids // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. Vol. 46. N 1. P. 50–55.

**COMFORTABLE PATH OF SYNTHESIS OF 1,2,4,6-TETRASUBSTITUTED
PYRIDINE DERIVATIVES WITH ARYLTHIOPHENE SCAFFOLD**

Kh. Pitkovych, I. Chudyk, R. Lytvyn, Yu. Horak, V. Matiychuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

As a result of this work developed a convenient two-stage method of synthesis of pyridine-thiophene conjugates.

Pyridine and thiophene derivatives owned to the privileged classes of compounds in medical chemistry. Known, that a lot of their derivatives showing a wide range of biological activity. Therefore, development comfortable and effective methods of synthesis pyridine-thiophene conjugates is topical problem.

On a first stage the reaction between benzaldehyde (1 eq) and heteroaromatic acetophenones (1-{5-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)-phenyl]-2-thienyl}-ethanone) (2 eq) in the presence of perchloric acid let us to obtain 2,4,6-triarylpyrilium salt. This arylacetylthiophenes receiving of the Meerwein reaction with arenediazonium salts under the conditions of cuprocatalysis. On a second stage we explored that pyrylium perchlorates easily react with the substituted anilines in acetic acid medium in excellent yields. Therefore we obtained 1,2,4,6-tetrasubstituted pyridinium salts with arylthiophene scaffold.

The structures of obtained compounds have been confirmed by ¹H NMR spectra.

Key words: pyrilium salts, pyridinium salts, arylacetylthiophenes.

Стаття надійшла до редколегії 30.10.2015

Прийнята до друку 12.01.2016