

Мянник Ксения Алексеевна

«Синтез новых производных 3-карбамоилхромон»

Шифр специальности 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

15 октября 2018 года

Дата приема к защите

17 октября 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

18 октября 2018 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

---

На правах рукописи



Мяник Ксения Алексеевна

**Синтез новых производных 3-карбамоилхромон**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института  
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель: **Яровенко Владимир Николаевич**, д.х.н.,  
профессор Института органической химии им. Н.Д.  
Зелинского Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Аверин Алексей Дмитриевич**, д.х.н., ведущий  
научный сотрудник кафедры органической химии  
химического факультета МГУ им. М.В.  
Ломоносова.

**Иванов Иван Викторович**, к.х.н., доцент  
факультета естественных наук РХТУ им. Д.И.  
Менделеева.

Ведущая организация ФГБУН Институт элементоорганических  
соединений имени А.Н. Несмеянова Российской  
академии наук.

Защита диссертации состоится «19» декабря 2018 г. в 12<sup>30</sup> час. на заседании  
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном  
бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского  
РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН

Автореферат разослан «\_\_» октября 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук

 А. Д. Дильман

**Актуальность темы.** Хромоны являются одними из важных гетероциклических систем, интерес к которым постоянно растет, поскольку они широко используются в качестве структурных блоков при создании различных фармакологических веществ и флуоресцентных меток в биохимических экспериментах и клинической медицине. Синтетический и практический потенциал хромонов стимулирует разработку новых удобных методов их получения и исследования реакционной способности. Ранее в Лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН было показано, что 3-ацил-2-гетарилхромоны перспективны в качестве компонентов регистрирующих сред для многослойных оптических дисков архивного типа со сверхвысокой информационной емкостью. Многообещающими соединениями, обладающими широким спектром биологической активности, являются также 3-карбамоилхромоны, которые исследуются, в том числе, в качестве ингибиторов моноаминоксидазы и лигандов аденозиновых рецепторов при лечении раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней Альцгеймера и Паркинсона. Кроме того, 3-карбамоилхромоны обладают разнообразной реакционной способностью, что делает их ценными субстратами в синтезе различных гетероциклических соединений и свидетельствует о целесообразности расширения ряда производных бензопиранов и развития новых методов их синтеза. Однако химия карбамоилхромонов исследована недостаточно полно. Не описан, в частности, метод получения 3-карбамоилхромонов, содержащих заместители в положении 2, не известны производные с фармакофорными группами в бензольном кольце бензопиранового цикла, отсутствуют сведения о реакционной способности *N*-замещенных 3-карбамоилхромонов и т.д. В диссертации предприняты попытки стереть эти белые пятна.

**Целью работы** являлась разработка методов синтеза новых производных 3-карбамоилхромонов и изучение их синтетического потенциала.

**Научная новизна работы.** Разработан новый эффективный способ синтеза 3-карбамоилхромонов. Предложен метод получения *o*-гидроксиариленаминов с замещенными кетонаминовыми фрагментами, на основе которых синтезированы 3-карбамоилхромоны, содержащие заместители в положении 2. На примере синтеза 3-галоген-2-*R*-4*H*-хромен-4-онов показана возможность использования этого подхода для получения различных производных этого гетероцикла, замещенных в положениях 2 и 3. Исследована реакционная способность полученных веществ. Создан метод получения хромонопиридинов, заключающийся во взаимодействии 3-карбамоилхромонов с малонитрилом. Конденсацией 3-формилхромонов с тиогидрамида оксаминовой кислоты синтезирована серия 5-(хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов, продемонстрировано, что они являются новыми полидентатными лигандами,

образующими координационные соединения с переходными металлами Cu(II), Co(II), Ni(II), строение которых исследовано методами электронной и ИК-спектроскопии. Проведено исследование окислительно-восстановительных способностей лигандов и их координационных соединений методом циклической вольтамперометрии. Разработан новый метод получения 5-пиридинил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов.

**Практическая значимость.** Разработан новый метод получения 3-карбамоилхромонов, как с заместителями, так и без них в положении 2. Предложены пути синтеза новых хромонсодержащих полидентатных лигандов и их комплексов. Установлено, что ряд полученных хромонсодержащих дигидротиадиазолов обладает противотуберкулезной активностью, в том числе проходят по критерию концентрации в тест-системе *M. smegmatis* APHVIII+.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на Научной конференции International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014 (Москва, 2014), VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), конференции, посвященной 55-летию РУДН (Москва, 2015), KOST 2015 (Москва, 2015), DOCC-2016 (Домбай, 2016), Всероссийской Молодежной Конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), 26<sup>th</sup> ISHC Congress (Regensburg, German, 2017).

**Личный вклад** соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме работы, планировании, выполнении и интерпретации химических экспериментов, описанных в диссертации.

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 126 страницах, состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы синтеза и реакционная способность гидроксиарил/гетарил-β-енаминов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и содержит 12 таблиц, 74 схемы и 10 рисунков. Библиографический список состоит из 190 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

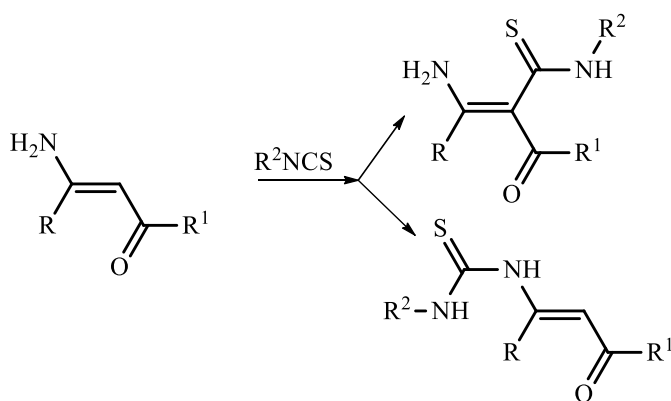
Обсуждению результатов диссертационного исследования предшествует литературный обзор, посвященный синтезу гидроксиарил/гетарил- $\beta$ -енаминов и способам их циклизации в замещенные хромоны, послуживший отправным материалом для разработки методов создания широкого ряда новых 3-карбамоилхромонов.

Данные обзора свидетельствовали о том, что существовавший метод получения 3-карбамоилхромонов имеет существенные недостатки, в частности, он не позволяет получать производные с заместителями в положении 2. К недостаткам этого метода нужно также отнести многостадийность процесса и необходимость получения кислоты, что не позволяет использовать чувствительные к окислителям заместители. Подчеркнем при этом, что хромоновая система обладает низкой ароматичностью, содержит реакционноспособную активированную карбонильными группами двойную связь, способную легко вступать во взаимодействие с нуклеофилами и поэтому требует мягких условий проведения реакций.

### 1. Разработка методов получения 3-карбамоилхромонов.

Известно, что при взаимодействии изотиоцианатов с  $\beta$ -енаминами в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакций могут образовываться тиокарбамоильные фрагменты или тиомочевины (схема 1).

Схема 1

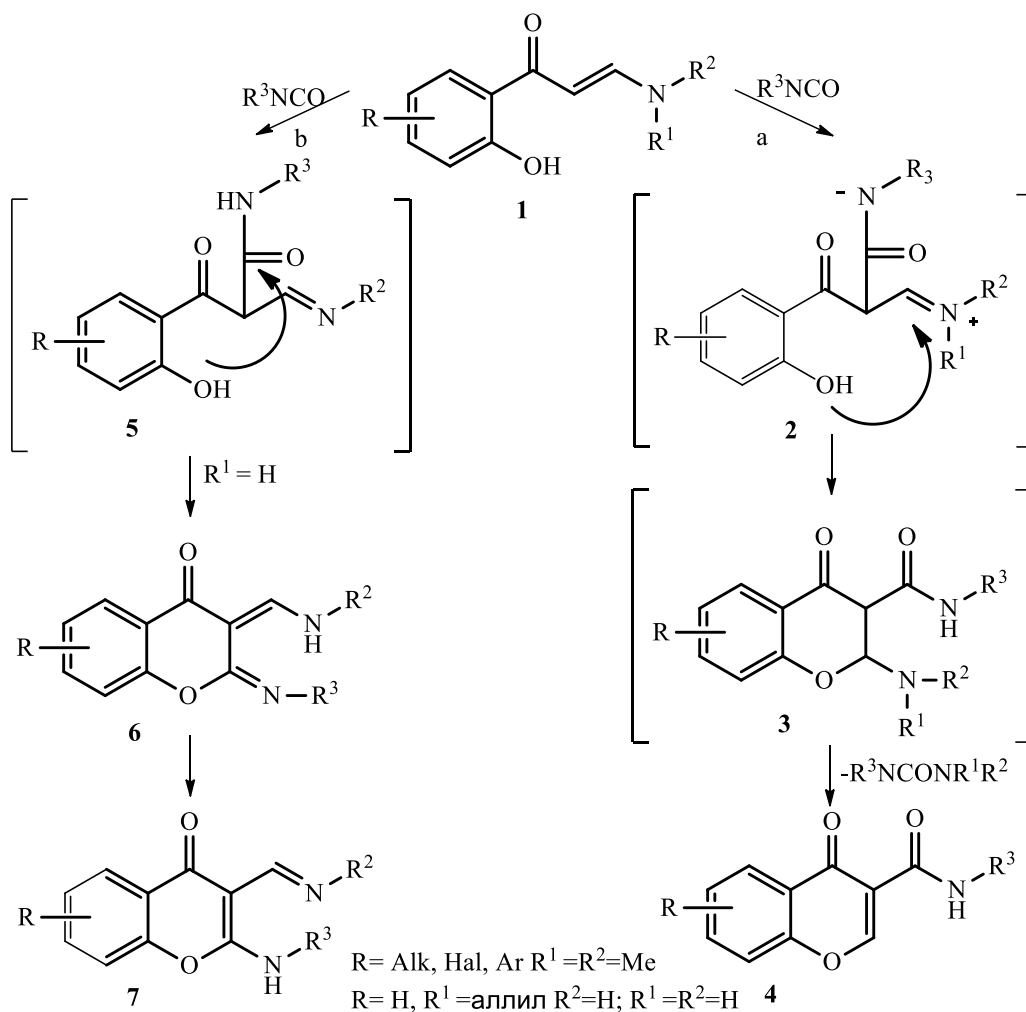


Мы предположили, что при использовании в реакции с изоцианатами *о*-гидроксиариленаминов в процессе гетероциклизации может принять участие гидроксигруппа, что приведет к образованию 3-карбамоилхромонов.

### 1.1. Синтез 3-карбамоилхромонов, не содержащих заместители в положении 2

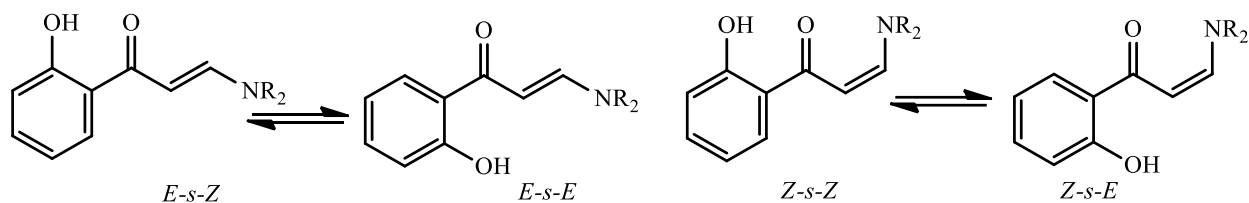
Рассматривалась возможность присоединения изоцианата к енаминовому фрагменту по двум направлениям, а и b, приводящим к образованию карбамоилхрома 4 при наличии третичной аминогруппы либо, при наличии вторичного амина - иминохрома 6 или аминохрома 7. В первом случае циклизация идет по енаминовому фрагменту, тогда как во втором она проходит с участием карбонильной группы (схема 2).

Схема 2



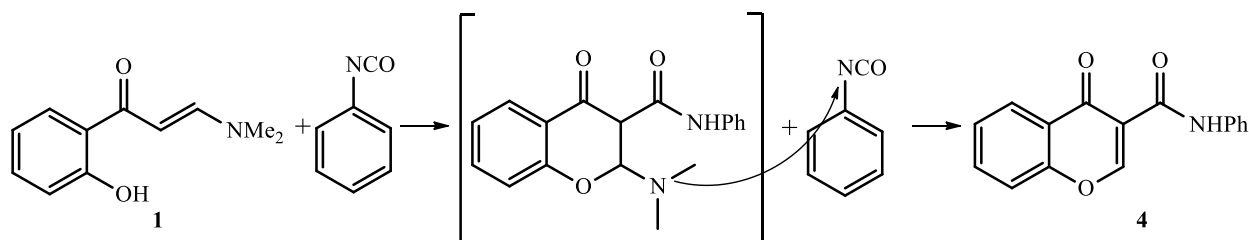
В диссертации подробно изучено влияние условий проведения реакции на выходы 3-карбамоилхромонов. Исследовалось взаимодействие β-енаминов, содержащих первичную, вторичную и третичную аминогруппы с изоцианатами. Исходя из данных ЯМР-спектров, β-енаминам можно приписать конфигурацию *E-s-Z* изомера (схема 3).

Схема 3



Наряду с природой аминогруппы в β-енаминах изучалось влияние растворителей, температуры, времени протекания реакции, а также заместителей в субстратах и реагентах на выходы целевого продукта. Реакции проводили в инертной атмосфере с двукратным избытком изоцианата для связывания выделяющегося в процессе реакции амина (схема 4).

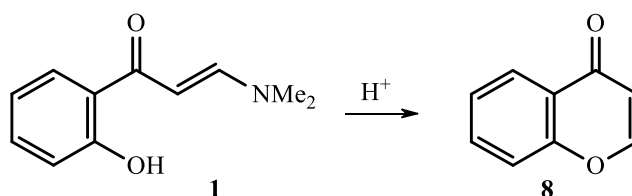
Схема 4



Оказалось, что растворители играют определяющую роль. Карбоксамиды не образуются при разной температуре в ацетонитриле, дихлорэтано, *N*-метилпирролидоне. Лучшие выходы были получены нами при проведении процесса в ДМФА и толуоле, замена последнего на ксилол для повышения температуры процесса не увеличивала выход целевого продукта.

Использование основных и кислотных катализаторов не оказывало положительного влияния на протекание процесса. В присутствии уксусной- и *para*-толуолсульфокислот происходила лишь циклизация исходного β-енамина **1** в незамещенный хромон **8** (схема 5).

Схема 5

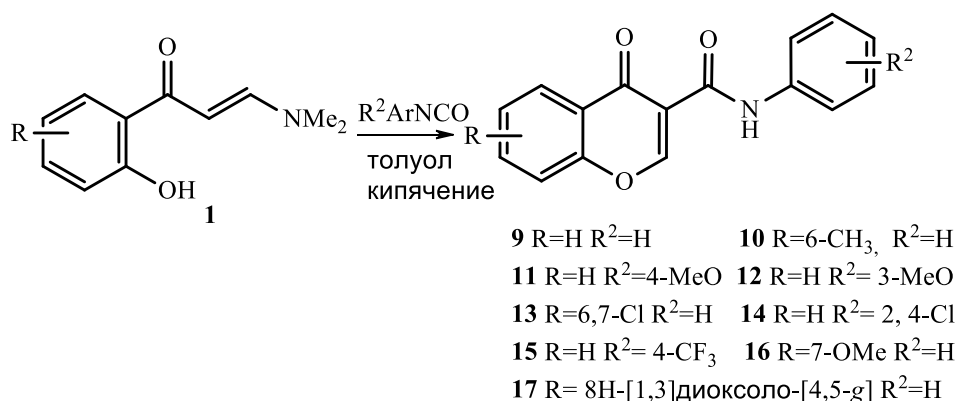


Оказалось, что замена диметиламинной группы в β-енамине на NH<sub>2</sub> группу или пропиламинную не повышает выход 3-карбамоилхромона, что свидетельствует о целесообразности использования в синтезе 3-карбамоилхромонов доступных β-енаминов с диметиламинной группой, которые получают при взаимодействии *o*-

гидроксиацетофенонов с ДМФ-ДМА. Синтез изоцианатов можно осуществить по стандартной методике взаимодействием аминов с трифосгеном. Заместители в изоцианатах оказывали значительное влияние на протекание реакции: электроноакцепторные группы способствовали процессу.

Разработанный нами метод позволил получить широкий ряд 3-карбамоилхромонов, содержащих различные заместители (схема 6).

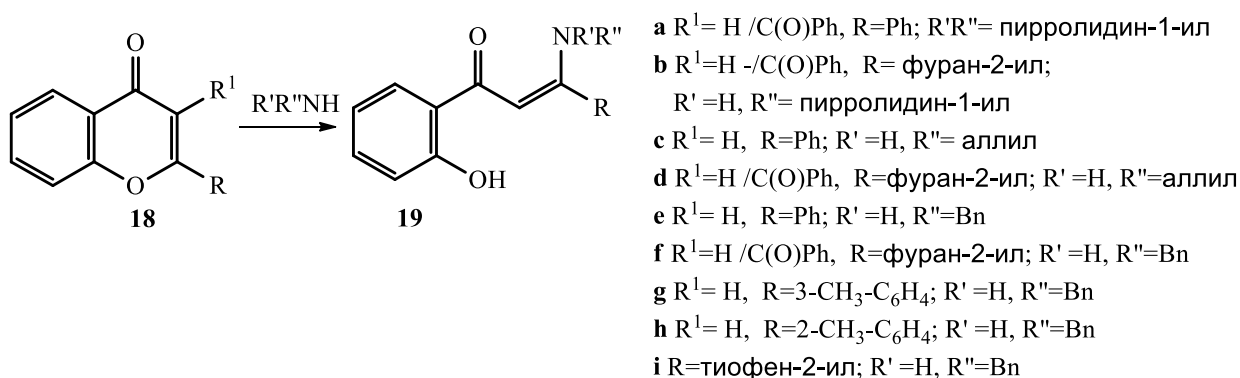
Схема 6



## 1.2. Синтез 3-карбамоилхромонов, содержащих заместители в положении 2

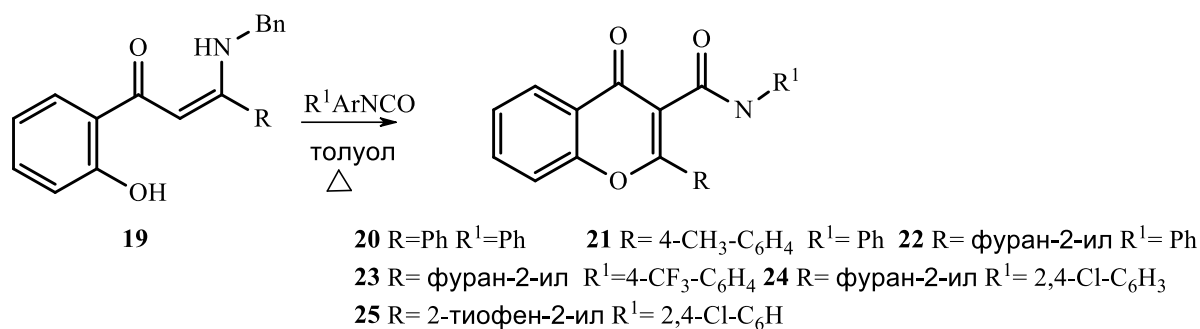
Важно подчеркнуть, что предложенный подход можно использовать также для получения 3-карбамоилхромонов с заместителями в положении 2, предварительно введя соответствующий заместитель в кетоенаминовый фрагмент. Нами было показано, что такие β-кетоенамины можно получить при взаимодействии амина с 3-ацил-2-гетарилхромонами или бензопиранами в кипящем этаноле, толуоле или ТГФ (схема 7).

Схема 7



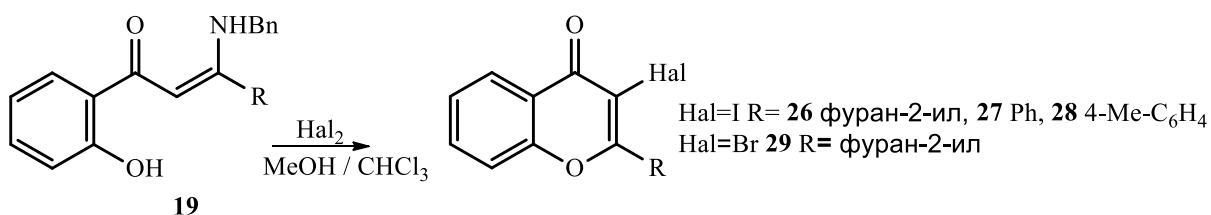
Реакция енаминов 19 e-i с изоцианатами привела к образованию карбамоилхромонов 20 -25 с заместителями в положении 2 (схема 8).

### Схема 8



Подход к хромонам, содержащим заместители в положении 2, основанный на реакции енаминонов с изоцианатами можно успешно использовать и для других электрофилов. Так, нами показано, что взаимодействие енаминона **19 e-g** с галогенами приводит к образованию соответствующих производных, в том числе к не описанным ранее иодпроизводным **26-29** (схема 9).

### Схема 9



Таким образом, нами был предложен новый простой и эффективный метод получения из доступных соединений 3-карбамоилхромонов, как без заместителей в положении 2, так и новых производных 2-арил/гетарил-3-карбамоилхромонов. Напомним, что в литературе до наших работ не было данных об использовании енаминонов и изоцианатов в синтезе карбамоилхромонов.

Наличие обширной гаммы *N*-замещенных 3-карбамоилхромонов позволило перейти к изучению их реакционной способности.

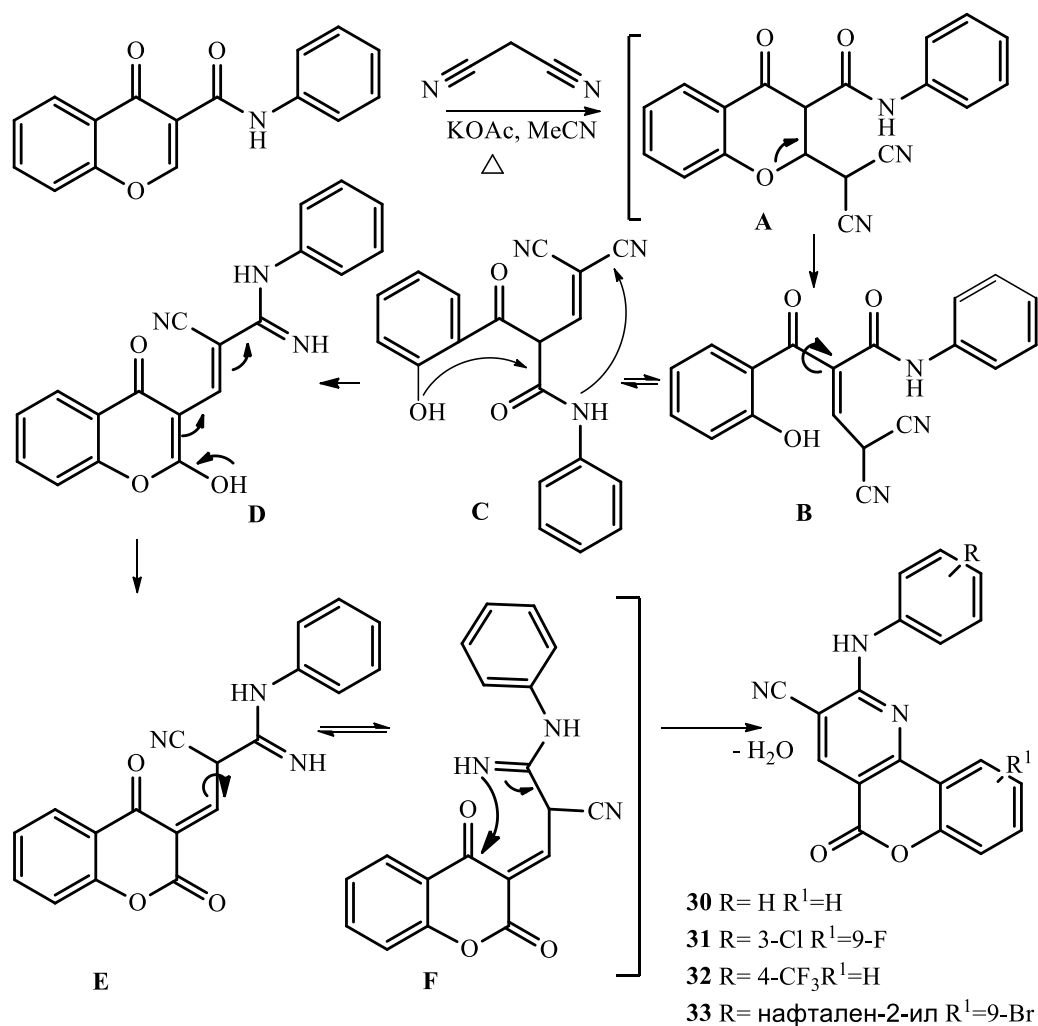
## 2. Исследование реакционной способности 3-карбамоилхромонов

Хромоны с «пуш-пульной» активацией двойной связи за счет электроноакцепторных заместителей в положении 3, акцепторной карбонильной группы и донорного атома кислорода в положении 1, активно вступали в нуклеофильные реакции, для которых чаще всего первичная атака нуклеофила протекала по положению 2, несмотря на наличие в этой молекуле других электрофильных центров. После присоединения нуклеофилов к двойной связи γ-пиронового кольца для этих соединений были характерны различные реакции рециклизации (RORC), приводящие к разнообразным продуктам.

## 2.1. Реакция 3-карбамоилхромонов с C- нуклеофилами

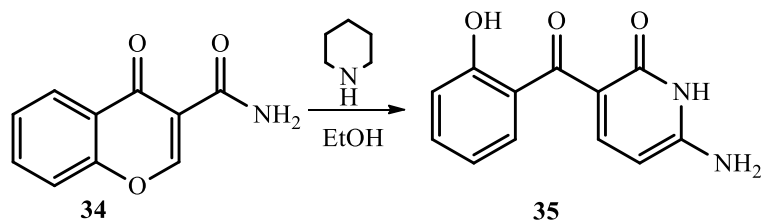
Значительный интерес представляют реакции хромонов, активированные электроноакцепторными заместителями с нитрилами. Нами исследовалось влияние растворителей и оснований на процесс взаимодействия карбамоилхромонов с малононитрилом. Оказалось, что реакция 3-карбамоилхромонов с малононитрилом приводит к образованию ранее не описанных 5-оксо-2-ариламино-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов **30–33**, наилучшие выходы продуктов были достигнуты при проведении реакции в присутствии ацетата калия в ацетонитриле. Взаимодействие, по-видимому, сопровождается домино-процессами, включающими реакцию Михаэля, проходящую по  $\gamma$ -пироновому кольцу в положении C-2, что приводит к продукту **A**, за которой следует ретро-реакция Михаэля с раскрытием пиронного цикла и образованием таутомеров **B** и **C**. Циклизация последнего с участием гидроксильной группы приводит к новому пирону **D**. Его перегруппировка в таутомеры **E** и **F** и последующее взаимодействие иминогруппы с карбонильным фрагментом завершает образование хромонопиридинов **30–33** (схема 10).

Схема 10

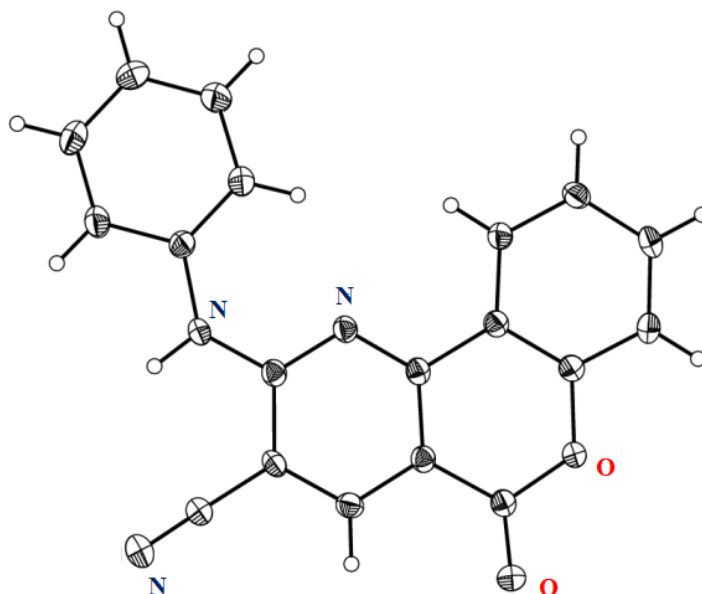


Следует отметить, что ранее описанная реакция малонитрила с *N*-незамещенными 3-карбамоилхромонами протекает другим путем с образованием иминодигидропиридинов (схема 11). В нашем случае, по-видимому, анилиновый фрагмент в промежуточном соединении **С**, в отличие от аминогруппы в *N*-незамещенных 3-карбамоилхромонах, способен вступать в перегруппировку, после которой гетероциклизация с участием гидроксигруппы приводит к образованию хромонопиридинов.

**Схема 11**



Строение соединений **30-33** доказывалось на основании данных ИК и ЯМР-спектроскопии. Для соединения **30** структура подтверждена методом РСА. Кристаллы, пригодные для исследования, получены из пересыщенного раствора соединения в ДМСО/MeCN.



**Рисунок 1** Молекулярная структура 5-оксо-2-фениламино-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **30**

Литературные данные свидетельствуют о том, что хромонопиридины представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений. Они исследуются как сердечно-сосудистые, противовоспалительные средства, некоторые из них также

демонстрируют антипролиферативные и противораковые свойства и являются ингибиторами андрогенного рецептора.

### **3.1. Синтез производных 3-карбамоилхромона с потенциальной биоактивностью**

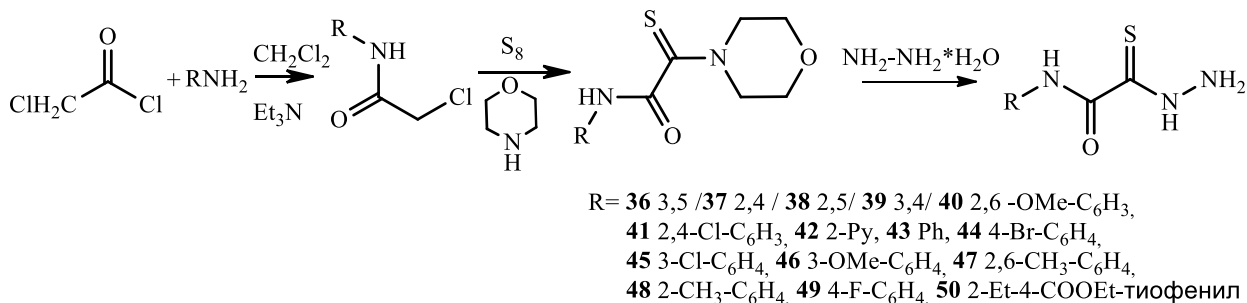
Бензопираны проявляют высокую аффинность к протеиновым рецепторам и ферментам и, как следствие этого, широко используются в создании разнообразных лекарственных соединений. К положительным свойствам хромонов нужно отнести их низкую токсичность, а также отсутствие тератогенных и канцерогенных свойств. Выраженное сродство ядра хромона к фосфолипидам клеточных мембран определяет его способность служить удобным носителем фармакофоров.

Разработанный нами метод использовался в создании новых производных 3-карбамоилхромонов с потенциальной биологической активностью. В настоящее время возрастает интерес к гидразонам и комплексам на их основе, как к перспективным биологически активным соединениям. Одним из привлекательных, но мало исследованных направлений в синтезе новых производных хромонов является использование в качестве фармакофорных групп гидразонов, полученных на основе тиогидразидов оксаминовых кислот. Тиогидразиды оксаминовых кислот, которые стали доступными в результате предшествующих работ, проведенных в ЛГС ИОХ, являются исключительно удобными субстратами для синтеза самых разнообразных соединений, в том числе различных гетероциклических соединений и комплексных структур. Показано, что замена тиогидразидных и гидразидных групп в известных лекарственных препаратах на тиогидразидный фрагмент оксаминовой кислоты значительно повышает их эффективность при одновременном снижении токсичности. При этом отмечается отсутствие резистентности к испытанным соединениям. Особое внимание уделялось в работе синтезу противотуберкулезных соединений на их основе, учитывая, что в настоящее время потребность в новых эффективных противотуберкулезных соединениях очень высокая из-за все возрастающей резистентности бактерий к существующим препаратам.

Получению карбамоилхромонов с гидразонными фрагментами предшествовал синтез более простых хромонсодержащих гидразонов с целью предварительного определения их биологической активности и поиска оптимальных структур для последующего создания наиболее перспективных новых производных карбамоилхромонов.

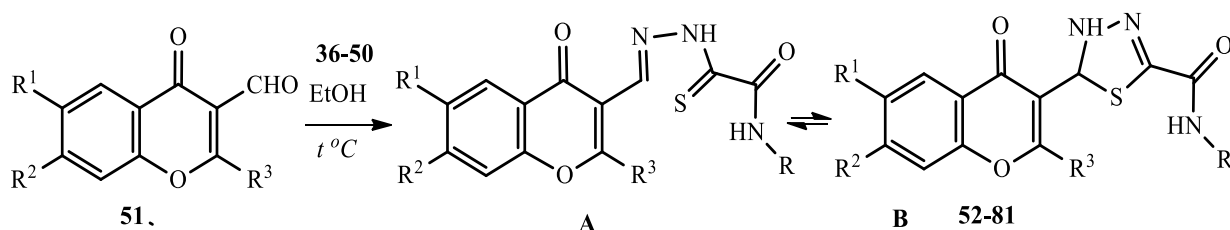
Различные тиогидразиды оксаминовых кислот получали функционализацией хлорацетамидов по разработанной нами ранее методике с использованием предварительно приготовленного раствора элементарной серы и амина (схема 12).

**Схема 12**



Реакцией формилхромонов с тиогидразидами оксаминовых кислот получен широкий ряд гидразонов, содержащих разнообразные заместители как в хромоновой, так и в тиогидразидной частях молекулы (схема 13).

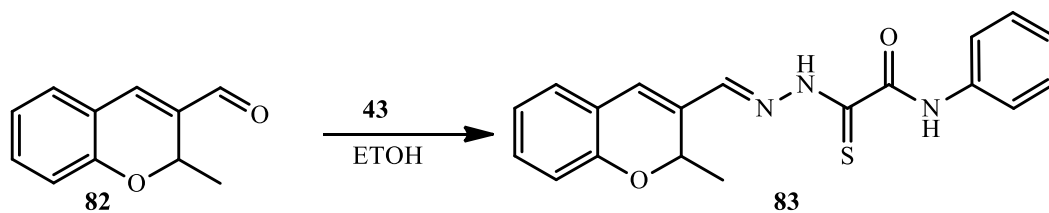
**Схема 13**



- 52**  $R = \text{Ph}$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ , **53**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ , **54**  $R = \text{Ph}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^1 = R^3 = \text{H}$   
**55**  $R = \text{Ph}$   $R^1 = \text{Br}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^3 = \text{H}$ , **56**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^2 = \text{OH}$   $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  
**57**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{Br}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^3 = \text{H}$ , **58**  $R = \text{Ph}$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  
**59**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ , **60**  $R = 4 - \text{OMe} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^2 = \text{OH}$   $R^1 = R^3 = \text{H}$   
**61**  $R = 4 - \text{OMe} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{Br}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^3 = \text{H}$ , **62**  $R = 4 - \text{OMe} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$   
**63**  $R = 4 - \text{OMe} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ , **64**  $R = 3, 4, 5 - (\text{OMe})_2 - \text{C}_6\text{H}_2$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$   
**65**  $R = 2, 5 - (\text{OMe})_2 - \text{C}_6\text{H}_3$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ , **66**  $R = 2, 5 - (\text{OMe})_2 - \text{C}_6\text{H}_3$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  
**67**  $R = 2, 5 - \text{Cl}_2 - \text{C}_6\text{H}_3$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ , **68**  $R = 2 - \text{Py}$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  
**69**  $R = 2 - \text{Py}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^1 = R^3 = \text{H}$ , **70**  $R = 2 - \text{Py}$   $R^2 = \text{OMe}$   $R^1 = R^3 = \text{H}$   
**71**  $R = 2 - \text{Py}$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ , **72**  $R = \text{Ph}$   $R^1 = R^2 = \text{H}$   $R^3 = \text{NH}_2$ , **73**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = R^2 = \text{H}$   $R^3 = \text{NH}_2$   
**74**  $R = 4 - \text{OMe} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = R^2 = \text{H}$   $R^3 = \text{NH}_2$ , **75**  $R = 2 - \text{Et} - 4 - \text{COOEt} - \text{тиофенил}$   $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$   
**76**  $R = 2 - \text{Et} - 4 - \text{COOEt} - \text{тиофенил}$   $R^1 = \text{Br}$   $R^2 = \text{OH}$   $R^3 = \text{H}$ , **77**  $R = 2 - \text{Et} - 4 - \text{COOEt} - \text{тиофенил}$   $R^1 = R^2 = \text{H}$   $\text{NH}_2$   
**78**  $R = 2 - \text{Et} - 4 - \text{COOEt} - \text{тиофенил}$   $R^1 = \text{F}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ , **79**  $R = \text{Ph}$   $R^1 = \text{PhC}(\text{O})\text{NH}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  
**80**  $R = 4 - \text{F} - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{PhC}(\text{O})\text{NH}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$  **81**  $R = 2, 5 - (\text{OMe})_2 - \text{C}_6\text{H}_4$   $R^1 = \text{PhC}(\text{O})\text{NH}$   $R^2 = R^3 = \text{H}$

С целью изучения влияния бензопираноновой системы на биоактивность соединений нами был синтезирован гидразон **83** (схема 14).

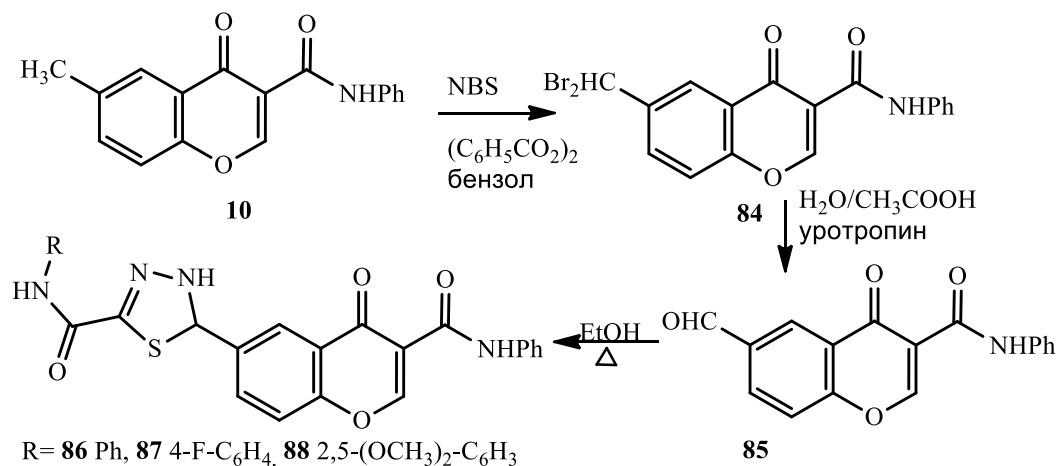
#### Схема 14



Следует отметить, что на основании данных спектров ЯМР соединения **52-82** существуют в растворе ДМСО в единственной таутомерной циклической форме 4*H*-хромен-3-ил-4,5-дигидротиадиазол-4-карбоксамидов **В**. Ранее наши исследования кольчато-цепной таутомерии тиогидразонов салицилового альдегида показали, что в растворе присутствует равновесная смесь двух форм, линейной **А** и циклической **В**. В описываемом случае вместо гидразинильного протона в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре наблюдается синглет тиадиазола при 6.5-9.1 м.д., что также указывает на присутствие внутримолекулярных водородных связей между  $\text{HC-N}$  протоном и кетогруппой пиранового цикла. В ЯМР  $\text{C}^{13}$  спектре присутствует сигнал  $\text{C}^{10}$  при 55-70 м.д., и отсутствует сигнал  $\text{C=S}$  в области 180-200 м.д. Это позволяет сделать вывод о полном смещении равновесия в растворе в сторону циклической формы. В ИК-спектрах всех синтезированных лигандов наблюдались пики колебаний фрагмента  $\text{C=O}$  в области 1650-1700,  $\text{C=N}$  и  $\text{C-N}$  в области 1500-1660,  $\text{N-N}$  в области 1020-1090. Обращает на себя внимание отсутствие частоты колебаний в области  $1080\text{-}1230\text{ см}^{-1}$ , характерной для связи  $\text{C=S}$ , что свидетельствует о существовании лиганда в кристаллическом состоянии также в циклической форме.

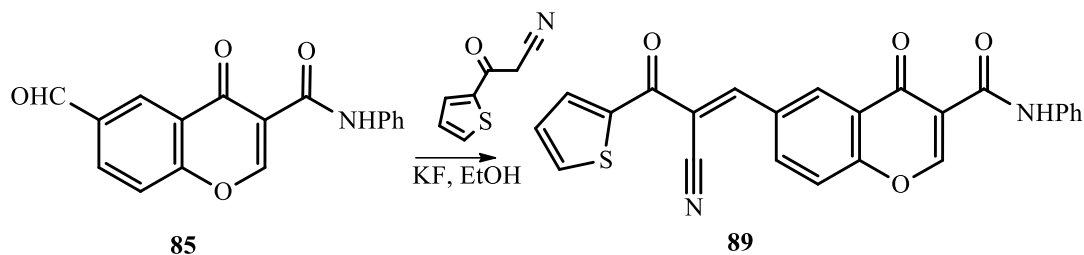
Проведенные испытания показали, что гидразоны обладают противотуберкулезной активностью (см. раздел биологические испытания полученных соединений), поэтому был осуществлен синтез новых 3-карбамоилхромонов, содержащих гидразонный фрагмент по схеме, представленной ниже (схема 15).

#### Схема 15



Отметим, что нами был получен первый 3-карбамоилхромон, содержащий формильный фрагмент в бензольном кольце бензопираноновой системы. Соединение **85** представляет несомненный интерес для создания широкой серии различных новых производных 3-карбамоилхромонов, которые можно получить реакцией с реагентами, содержащими активный метиленовый фрагмент. В качестве примера был получен продукт конденсации с кетонитрилом (схема 16)

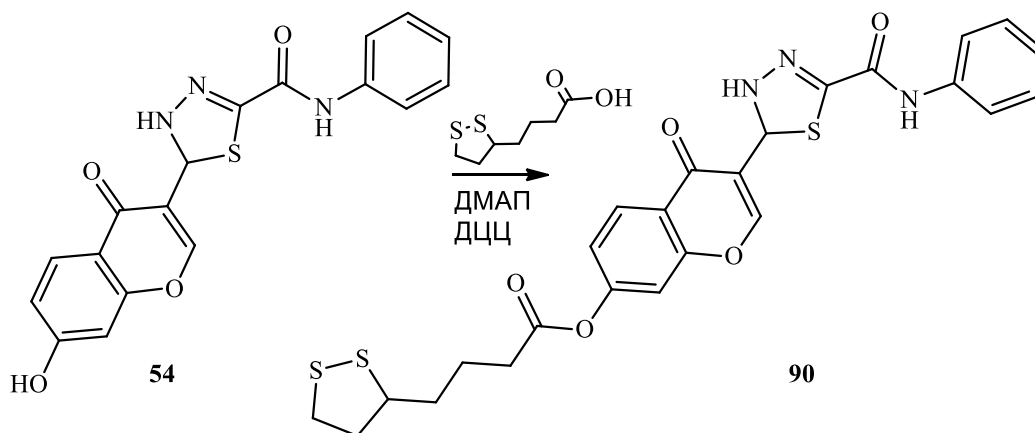
Схема 16



Известно, что комплексные соединения, созданные на основе лекарственных препаратов, могут повышать их активность. Синтезированные дигидротиадиазолы, в состав которых входят координационно активные N, S, O - донорные центры, были, на наш взгляд, перспективны в этом отношении и исследовались в качестве новых полидентатных лигандов.

Наряду с вышеперечисленными лигандами нами был синтезирован с участием липоевой кислоты и дигидротиадиазола **54**, содержащего гидроксильную группу, бифункциональный ауорофильный лиганд, способный взаимодействовать с ионами переходных металлов и адсорбироваться на поверхности золота, что может представить интерес при создании наногибридных биметаллических структур (схема 15).

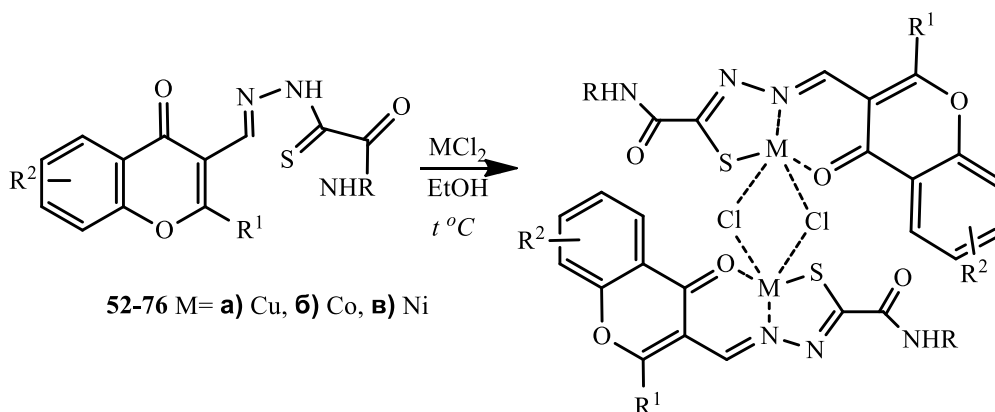
Схема 17



### 3.2. Синтез комплексных соединений

Соответствующие комплексы синтезировали реакцией 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов с хлоридами металлов (Cu(II), Co(II), Ni(II)) в этиловом спирте (схема 18). В результате реакции образовывались биядерные комплексные соединения состава  $(L-H)_2M_2Cl_2$ , строение которых было установлено на основании данных электронной и ИК-спектроскопии. Также было исследовано электрохимическое поведение полученных лигандов и комплексов методом циклической вольтамперометрии.

Схема 18



Структура всех координационных соединений Cu, Co, Ni для всех лигандов практически идентична. В ИК-спектрах следует отметить значительное смещение поглощения связи C=O, N-N, а C=N - в область 1620-1600, что подтверждает координацию иона металла атомом азота. Полоса колебаний связи C=S отсутствует, что свидетельствует о существовании лиганда в комплексе в виде тиоенольного таутомера. Также исчезает одна из полос колебаний N-H, что подтверждает представленную структуру.

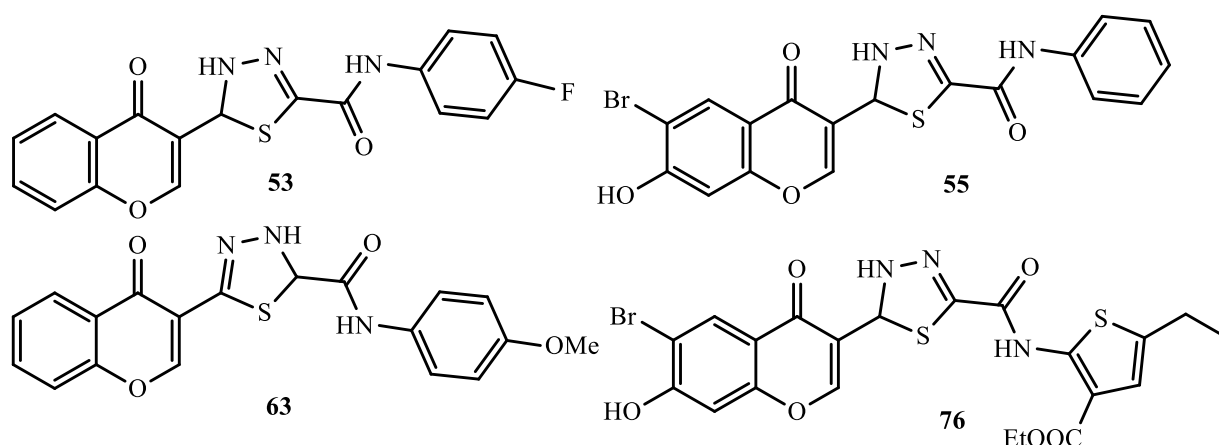
Электронные спектры поглощения для всех комплексов показали высокоинтенсивную  $\pi-\pi^*$  полосу хроменого цикла в области 260-270 нм. Для кобальтовых, медных и никелевых комплексов лигандов с ариламидной группой характерны так же три дополнительных полосы в УФ и видимой области спектра около 300 нм, 340 нм и 430 нм или две - широкий пик при 300 нм и 450 нм. Полосы в УФ области также относятся к  $\pi-\pi^*$  переходам в молекулах лигандов.

Для тиофенсодержащих комплексов  $Ni^{2+}$  в области 260-400 нм картина в УФ области оказалась более сложной и представляла собой широкую полосу поглощения с пятью максимумами, что обусловлено, возможно, различными  $\pi-\pi^*$  переходами в двух конформационных изомерах с разными спиновыми состояниями.



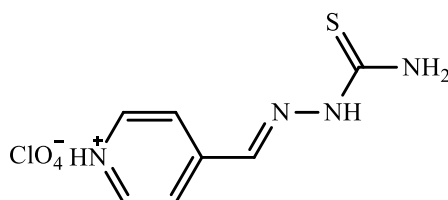
необратимыми, кроме фенолсодержащих лигандов **55** и **76**, для которых после первого пика восстановления на ЦВА наблюдается обратный пик восстановления. Окисление молекул лигандов протекает в две необратимые стадии. Пиков окислительной десорбции металлической меди с поверхности электрода не наблюдается, что свидетельствует об устойчивости восстановленных форм комплексов. Окисление медь-, кобальт- и никельсодержащих комплексов происходит необратимо в две или три стадии, по-видимому, по координированному лигандному фрагменту. По электрохимическому поведению комплексы кобальта и никеля можно разделить на два типа: кобальтовые комплексы фенольного лиганда, восстанавливающиеся по металлу, и остальные комплексы, восстановление которых на первой стадии происходит по металлу, а на второй – по координированному лигандному фрагменту.

**Схема 19**



### 3.3. Синтез *N*-арилпиридин-5-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов

Известно, что пиридинсодержащие вещества широко используются в синтезе противотуберкулезных продуктов. Например, из современных, инновационных препаратов можно отметить обладающий высокой активностью гидразон пиридинальдегида (Перхлозон), содержащий тиосемикарбазонную группу.



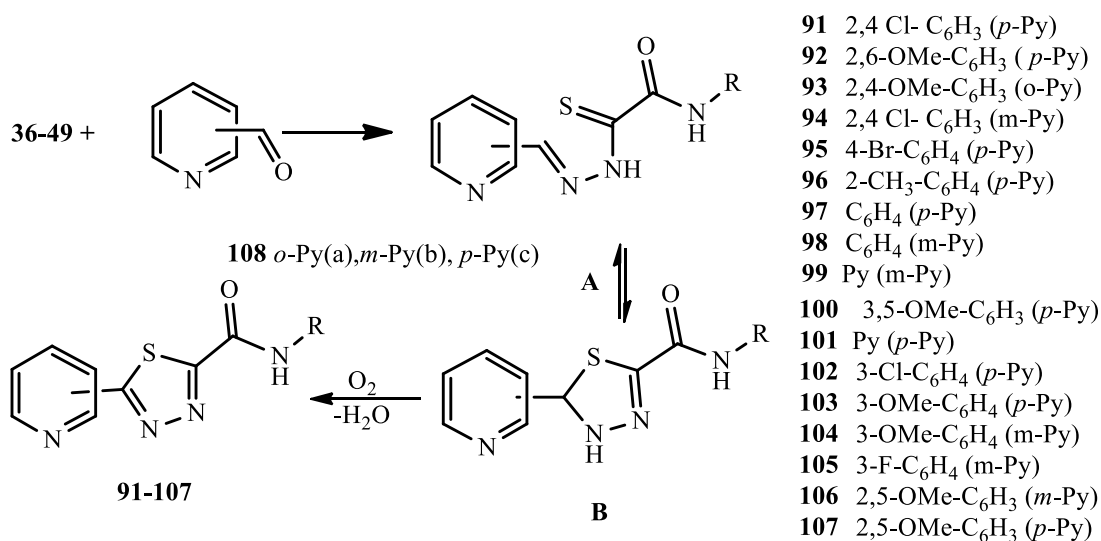
**Рисунок 3** Структура Перхлозона

Одними из перспективных соединений, на наш взгляд, могли быть гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот, полученные на основе пиридинальдегидсодержащих 3-карбамоилхромонов. Первоначально мы провели оценку биологической активности

более препаративно доступных, ранее не описанных гидразонов пиридинальдегидов с тиогидрамидами оксаминовых кислот.

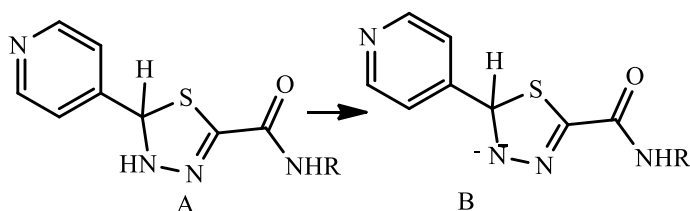
Исследовалось влияние растворителей, катализаторов и температуры на реакцию всех трех изомеров пиридинальдегида ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ ) с тиогидрамидами оксаминовых кислот. Оказалось, что при проведении взаимодействия в разных растворителях *one-pot* реакция не останавливается на стадии образования гидразона, а приводит к тиадиазолам (схема 18) и включает стадии образования гидразона **A**, циклизацию его в дигидротиадиазольный фрагмент **B** и окисление в тиадиазольный цикл **91-107** кислородом воздуха (схема 20).

Схема 20



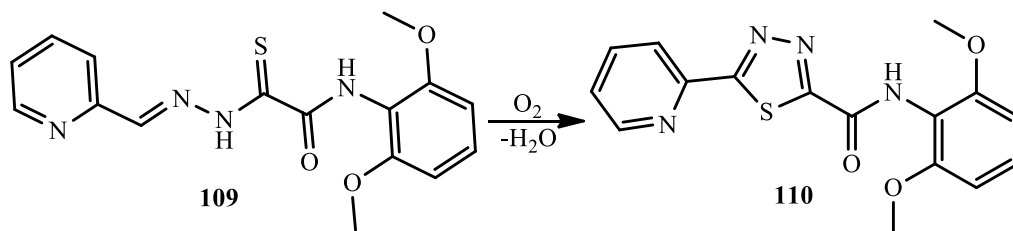
Интересно заметить, что описанный процесс существенно отличается от проведенного нами ранее взаимодействия тиогидразидов оксаминовых кислот с бензальдегидами, приводящего к образованию устойчивых гидразонов, тогда как тиадиазолы получают из них только после проведения стадии окисления. По-видимому, электроноакцепторный пиридин способствует образованию дигидротиадиазольного фрагмента, который потом окисляется в тиадиазольный цикл. Можно предположить, что акцепторная карбамоильная группа наряду с пиридиновым фрагментом способствует образованию аниона **B**, промотируя таким образом процесс окисления (схема 21).

Схема 21



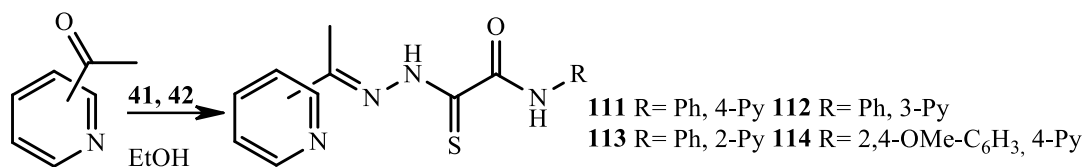
Введение донорных групп должно было, на наш взгляд, уменьшить вероятность образования аниона. Действительно, при введении двух донорных метоксигрупп нам удалось выделить соответствующий гидразон **109**. С течением времени, при хранении кристаллов на воздухе, происходит окисление: в ЯМР  $H^1$  спектре исчезают два синглета в области 9-12 м.д, соответствующие иминному и тиаамидному протонам для неокисленной дециклизованной формы **A**, а также сигнал при 5.47 м.д, соответствующий форме **B**. Спектр HRMS также подтвердил состав веществ **109** и **110** (схема 22).

Схема 22



Для получения продуктов наиболее близких по структуре к Перхлозону, мы заменили альдегиды на ацетилпиридины и получили продукты **111-114** в виде гидразонов (схема 23). Реакция протекала быстро, с высокими выходами.

Схема 23



Предложенный метод можно рассматривать как удобный способ получения пиридинил-1,3,4-тиадиазолкарбоксамидов, которые широко исследуются в качестве биологически активных веществ. Следует отметить, что существующий метод их получения более трудоёмкий, имеет большее число стадий и использовался не на всех изомерах пиридинальдегида. Однако, проведенные испытания биологической активности полученных производных пиридинальдегидов показали, что они не обладают противотуберкулезной активностью, что побудило нас отказаться от введения этих фрагментов в 3-карбамоилхромоны.

#### 4. Биологические испытания полученных соединений

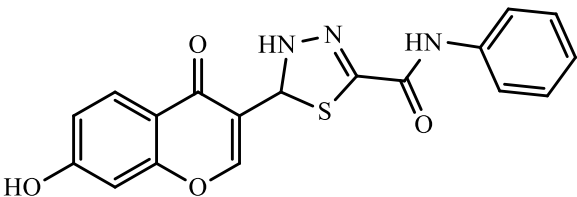
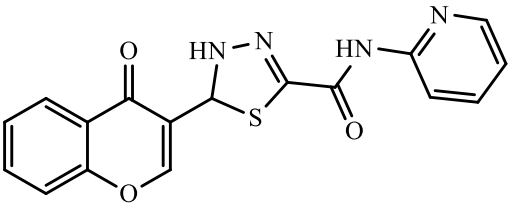
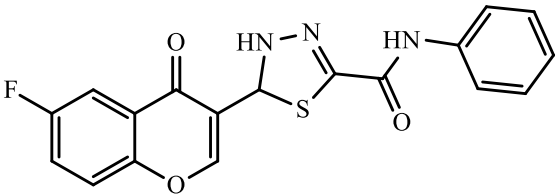
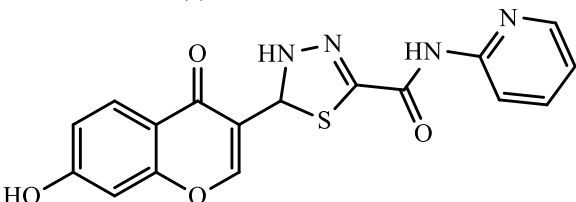
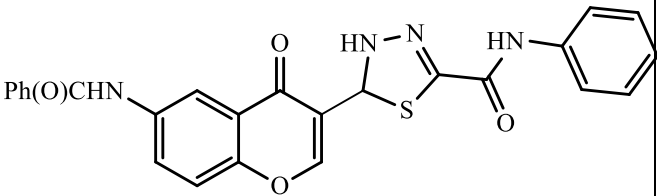
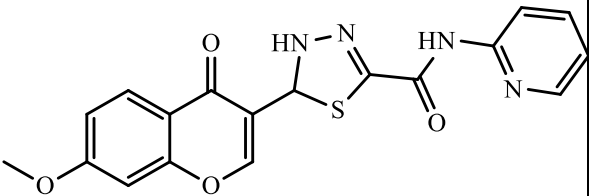
Полученные дигидротиадиазолы **57**, **61**, **70**, **71**, **72** и их координационные соединения с  $Cu(II)$ , тиадиазолы **91-107** и гидразон **109** исследовались в качестве противотуберкулезных соединений в Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. Все вещества были

проверены на антимикобактериальную активность в тест-системе *Mycobacterium smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 методом дисков.

Минимальная ингибирующая концентрация потенциальных антимикобактериальных агентов 0,1 – 100 нмоль/диск, оптимальная <10 нмоль/диск, зона ингибирования роста веществом - более 6.5 мм. Диаметр бумажного диска 6 мм, то есть «0» - отсутствие зоны ингибирования роста *M.smegmatis* –это 6 мм.

Оказалось, что активностью в отношении *M. smegmatis* 155 mc<sup>2</sup> обладают все хроменилдигидротиадиазолы и ни одного производного тиадиазола или гидразона. Важно отметить, что соединение **54** (таблица 1) прошло тест-систему *M.smegmatis*APHVIII+, позволяющую проводить на клеточном уровне отбор ингибиторов микобактериальных СТПК (серин-треониновые протеинкиназы) методом бумажных дисков.

**Таблица 1** вещество - Минимальная ингибирующая концентрация- Зона ингибирования роста *M.smegmatis*

|                                                                                                                         |                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>54 - 5 нмоль/диск-8 мм</b><br>     | <b>69 – 5 нмоль/диск-7.5 мм</b><br>  |
| <b>54a (L54-H)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 2.5 нмоль/диск-7.5 мм</b>                                      | <b>(L69-H)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>– 2.5 нмоль/диск-7.5 мм</b>                                           |
| <b>58 - 5 нмоль/диск - 8 мм</b><br>  | <b>70 – 5 нмоль/диск-7.5 мм</b><br> |
| <b>(L58-H)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>– 2.5 нмоль/диск-7.5 мм</b>                                           | <b>70a (L70-H)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- 5 нмоль/диск-7.5 мм</b>                                         |
| <b>79 - 20 нмоль/диск - 7 мм</b><br> | <b>71 - 5 нмоль/диск - 8 мм</b><br> |

## Выводы

1. Разработан метод получения различных 3-карбамоилхромонов взаимодействием *o*-гидроксиариленаминов, содержащих разнообразные аминогруппы в  $\beta$ -енаминовом фрагменте, с изоцианатами.
2. Синтезированы новые  $\beta$ -енамины, содержащие заместители в кетоенаминовом фрагменте, реакцией амина с 3-ацил-2-гетарилхромонами или бензопиранами.
3. Установлено, что при взаимодействии 3,3-дизамещенных енаминов с изоцианатами образуются продукты с вицинальными заместителями, в положениях 2, 3.
4. Показано, что новый подход, основанный на реакции 3,3-дизамещенных енаминов с изоцианатами, можно успешно использовать и для других электрофилов. Взаимодействием с иодом получен ранее не описанный 3-иод-2-(фуран-2-ил)-хромен-4-он.
5. Проведено исследование реакционной способности 3-карбамоилхромонов. Показано, что взаимодействие *N*-замещенных-3-карбамоилхромонов с C-нуклеофилом отличается от реакции с незамещенными производными. Разработан способ синтеза 2-ариламино-5-оксо-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов реакцией 3-карбамоилхромонов с малононитрилом, которая, по-видимому, сопровождается домино-процессами.
6. Синтезированы новые полидентатные лиганды реакцией формилхромонов с тиогидрамидами оксаминовых кислот, и на основании данных электронной и ИК-спектроскопии исследовано строение комплексов с переходными металлами Cu(II), Co(II), Ni(II).
7. Разработан метод синтеза, ранее не описанного *N*-Фенил-4-оксо-6-формил-4*H*-хромен-3-карбоксамида, и на его основе осуществлен синтез соответствующих дигидротиадиазолов. Показано, что полученный формилхромон представляет несомненный интерес для создания разнообразных производных 3-карбамоилхромона.
8. Предложен *one-pot* способ получения пиридинил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов, заключающийся во взаимодействии всех трех изомеров пиридинкарбальдегидов с тиогидрамидами оксаминовых кислот. Конденсацией 2-, 3- и 4-ацетилпиридинов с *N*-фенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетидами получены соответствующие гидразоны.
9. Установлена противотуберкулезная активность полученных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов и их координационных соединений. Показано, что они представляют интерес в качестве ингибиторов микобактериальных серин-треониновых

протеинкиназ, являющихся привлекательными мишенями для разработки новых противотуберкулезных препаратов.

### Публикации.

1. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин, К. С. Левченко. Синтез 2-замещенных-3-иод-4*H*-хромен-4-онов // Изв. АН Сер. хим. - 2014. - №2. - С. 543.
2. К. А. Myannik, V. N. Yarovenko, G. M. Rodionova, T. K. Baryshnikova, M. M. Krayushkin. A convenient modified synthesis of 5-pyridinyl-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamides // ARKIVOC. – 2017. – Vol. 3. - pp. 316 – 325.
3. К. А. Myannik, V. N. Yarovenko, E. K. Beloglazkina, A. A. Moiseeva, M. M. Krayushkin. Novel copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with 5-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide: Synthesis, structure, spectroscopic studies // Polyhedron. – 2018. – Vol. 139 - № 8. - pp. 208-214.
4. К. А. Myannik, V. N. Yarovenko, E. K. Beloglazkina, A. A. Moiseeva, T. K. Baryshnikova, M. M. Krayushkin. Synthesis and electrochemical study of 2-carbamoyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-containing ligands and their complexes with Cu(II), Co(II) and Ni(II) // Mendeleev Comm. – 2018. – Vol. 28 - № 1 – pp. 79-80.
5. D. Y. Demin, K. A. Myannik, V. N. Yarovenko, G. M. Rodionova, M. M. Krayushkin. Synthesis of 3-(*N*-arylthiocarbamoyl)chromones from 2-hydroxyarylaminoenones and isothiocyanates // Mendeleev Comm. – 2018. – Vol. 28 - №1. – pp. 1-3.
6. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, К. С. Левченко, М. М. Краюшкин. New chromone-containing ligands. International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, г. Москва. Тез. докл. – 2014. - с. 186.
7. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин, К. С. Левченко.  $\beta$ -Кетонамины в синтезе полифункциональных производных хромона. VI Молодежная конференция ИОХ РАН, г. Москва. Тез. докл. – 2014. - с. 221.
8. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин, К. С. Левченко. Синтез полифункциональных производных хромонов на основе  $\beta$ -кетонаминов. Конференция посвящена 55-летию РУДН. Российский университет дружбы народов, г. Москва. Тез. докл. – 2014. - с. 238.
9. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин, К. С. Левченко. Новый метод получения 3-карбамоилхромонов на основе  $\beta$ -кетонаминов. KOST-2015, г. Москва. Тез. докл. – 2015. - с. 484.

10. K. A. Myannik, V. N. Yarovenko, M. M. Krayushkin, K. S. Levchenko, E. K. Beloglazkina. New chromone-containing ligands. Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016. Book of abstracts. – 2016. - p. 217.

11. К. А. Мянник, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин. Гидразоны амидопроизводных хромона. Всероссийская Молодежная Конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», г. Уфа. Тез. докл. - 2016. – с. 49-50.

12. D. Y. Demin, K. A. Myannik, V. N. Yarovenko, M.M. Krayushkin. New synthesis of carbamoyl and thiocarbamoyl derivatives of chromones. 26th ISHC Congress 2017, Regensburg, Germany. Book of abstracts. – 2017. - WED-P 73, p. 353.