

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

На правах рукописи



Мянник Ксения Алексеевна

Синтез новых производных 3-карбамоилхромонов

02.00.03 – органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. Яровенко В. Н.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Методы синтеза и реакционная способность гидроксиарил/тетарил- β -енаминов (литературный обзор).....	5
1.1. Современные тенденции развития методов получения β -енаминов	5
1.2. Получение <i>орто</i> -гидроксиарил- β -енаминов	7
1.2.1. Взаимодействие ацетофенонов с алкиламинирующими агентами.....	7
1.2.2. Раскрытие хромонового цикла аминами.....	8
1.2.3. Другие методы синтеза β -енаминов.....	15
1.2.4. Получение <i>орто</i> -гидроксигетарил β -енаминов.....	17
1.3. Создание γ -пиронового цикла из β -енаминового фрагмента.....	19
1.3.1. Циклизация под действием электрофилов.....	19
1.3.2. Циклизация под действием нуклеофилов	26
1.5.3. Другие способы циклизации	27
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	30
2.1. Разработка методов получения 3-карбамоилхромонов.....	30
2.1.1 Синтез 3-карбамоилхромонов, не содержащих заместители в положении 2.....	30
2.1.2 Синтез 3-карбамоилхромонов, содержащих заместители в положении 2	33
2.2 Исследование реакционной способности 3-карбамоилхромонов.....	37
2.2.1 Реакция 3-карбамоилхромонов с малонитрилом.....	37
2.3.1 Синтез производных хромонов на основе гидразидов оксаминовой кислоты.....	40
2.3.2 Гидразоны на основе 3-карбамоилхромонов.....	44
2.3.3 Получение координационных соединений из дигидротиадиазолов.....	45
2.3.4 Электрохимические исследования.....	50
2.3.5 Синтез <i>N</i> -арил-5-пиридил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов.....	58
2.5 Испытание противотуберкулезных свойств	62
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	64
4 ВЫВОДЫ.....	107
Публикации.....	107
Благодарности	109
Список литературы.....	111

ВВЕДЕНИЕ

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 тиогидрамидами 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 новых хрононсодержащих полидентатных лигандов и их комплексов. Установлено, что ряд полученных хрононсодержащих дигидротиадиазолов обладают 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 MСMС-2014 (Москва, 2014), VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), конференция посвященной 55-летию РУДН (Москва, 2015), КОСТ 2015 (Москва, 2015), DOCC-2016 (Домбай, 2016), Всероссийской Молодежной Конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), 26 th ISHC конгрессе (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 127 страницах, состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы синтеза и реакционная способность гидроксиарил/гетарил-β-енаминонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и содержит 12 таблиц, 74 схемы и 10 рисунков. Библиографический список состоит из 190 наименований.

Методы синтеза и реакционная способность гидроксиарил/гетарил- β -енаминонов (литературный обзор)

Введение

В связи с тем, что распространенный метод получения 3-карбамоилхромонов имеет ряд недостатков (он многостадийен и включает стадию окисления, которая не позволяет использовать соединения, содержащие заместители, чувствительные к окислителям), [1-3] нами разработан новый, удобный способ синтеза 3-карбамоилхромонов на основе гидроксиарил- β -енаминонов.

Методы получения хромонов приведены в различных обзорах [4-10]. Однако, следует отметить, что один из перспективных способов синтеза хромонов, основанный на гетероциклизации гидроксиарил- β -енаминонов, описан в них недостаточно. Известно, что β -енаминоны обладают значительным синтетическим потенциалом, они полифункциональны, содержат электрофильные и нуклеофильные центры, способны вступать в различные превращения, в том числе радикальные реакции, и поэтому широко используются в синтезе различных гетероциклических соединений. [11-20]. В литературе описаны методы получения на основе гидроксиарил- β -енаминонов различных производных хромонов, которые представляют значительный интерес как для их дальнейшей модификации, так и в создании широкого ряда биологически активных соединений. Однако этот материал в настоящее время не систематизирован и не проанализирован.

В нашем литературном обзоре приведены данные по способам синтеза и реакционной способности соединений, содержащих вицинальные гидроксильные группы и β -енаминоновые фрагменты, которые используются в создании пираноновой системы и ее гетероаналогов, представляющих интерес для синтеза наших целевых структур. В связи с тем, что накоплен новый материал по методам получения β -енаминонов, который не вошел в существующие обзоры, нами приведены современные методы их получения

1.1. Современные тенденции развития методов получения β -енаминонов

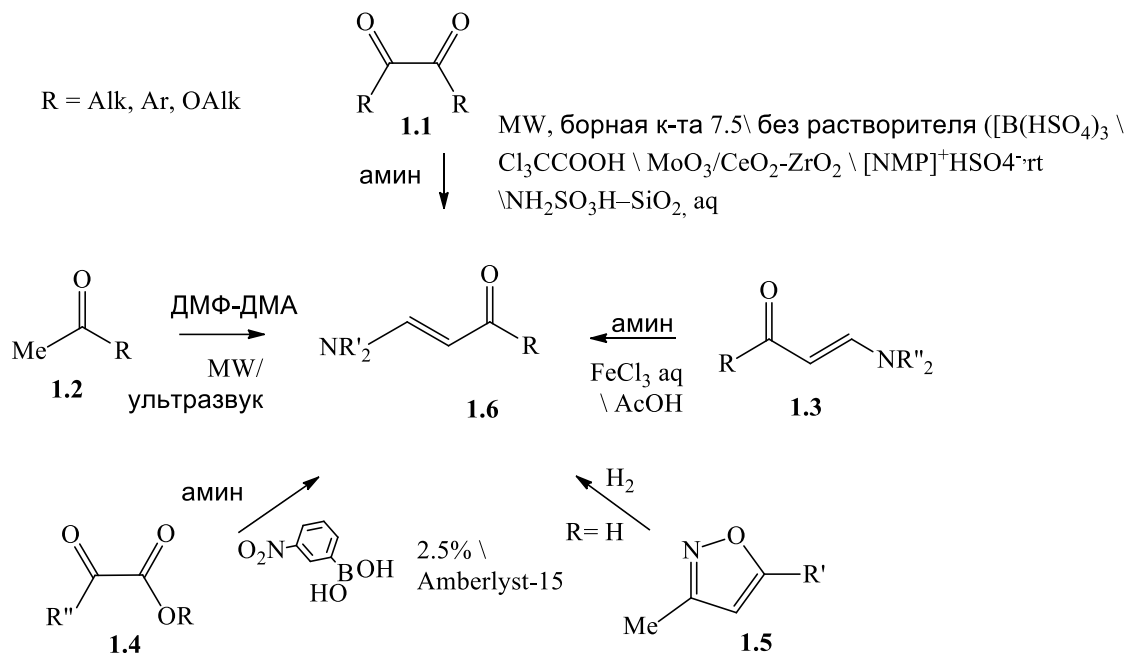
Современные подходы к синтезу β -енаминонов включают использование новых катализаторов и проведение реакций без растворителя.

Описано повышение выходов β -енаминонов из симметричных дикетонов **1.1** и 1-фенилпропан-1,2-диона в отсутствие растворителя с *N*-метил-2-пирролидон гидросульфатом $[NMP]^+HSO_4^-$ [21] при использовании ионных жидкостей в качестве катализатора (схема 1.1.).

Другое усовершенствование в методах получения - применение микроволновой печи в синтезе с борной кислотой [22] или тригидросульфатборатом в ДМФ-ДМА без растворителя, в котором переаминирование с анилином, и циклизация в ароилпиридины под действием ацетата аммония проводились при микроволновом облучении [23] (схема 1.1). Стоит заметить, что данный пример можно отнести к «зеленым» методам, как и водопромотируемое переаминирование диметиламиногруппы в соединении **1.3** под действием анилинов в присутствии FeCl_3 [24], и синтез β -енаминов в воде с уксусной кислотой в качестве катализатора [25] (схема 1.1).

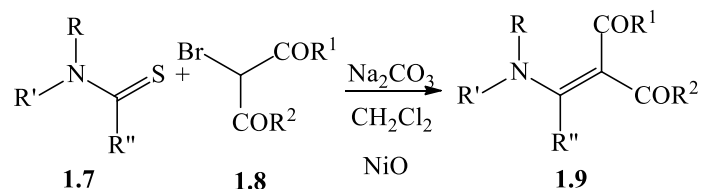
Варьирование катализаторов при отсутствии растворителя разнообразное, например, нитрофенил бороновая кислота, трихлоруксусная кислота или тригидросульфатборат [26, 27] (схема 1.1).

Схема 1.1



Описан катализ реакции сочетания Эшенмозера при воздействии ультразвуком [31] и получение β -енаминов **1.9** в присутствии оксида никеля [29] (схема 1.2).

Схема 1.2



Среди недавно введенных в практику катализаторов следует отметить ионообменную смолу Amberlyst-15 для получения енамино-эфиров **1.6** [30] и использование композиционной смеси $\text{MoO}_3/\text{CeO}_2\text{-ZrO}_2$ [31], а также модифицированный аминсульфоновой кислотой

силикагель в качестве рециклизуемого гетерогенного катализатора получения β -енаминов по аза-реакции Михаэля [32] (схема 1.1).

Нужно отметить и различные методы восстановления гетероциклических соединений, например, изоксазолов **1.5** [33] или замещение эфирной группы на аминную в енольной форме 1,3 кетоальдегидов **1.4** [34] (схема 1.1).

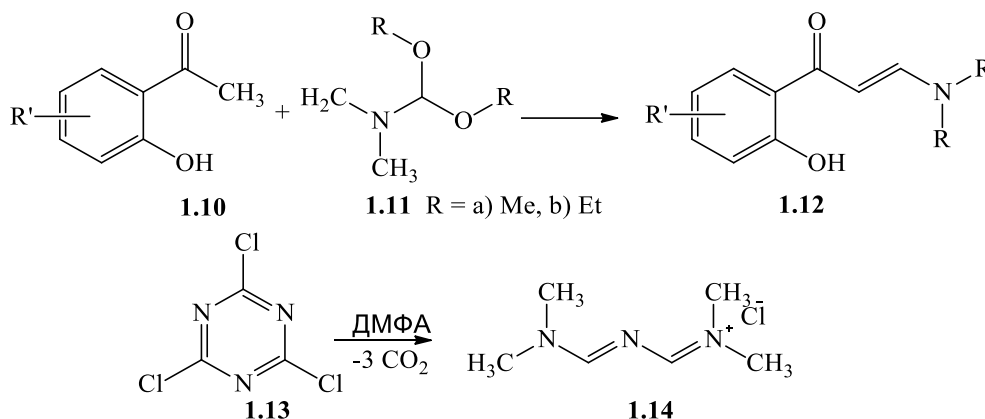
1.2. Получение *орто*-гидроксиарил- β -енаминов

Среди многочисленных подходов к синтезу *орто*-гидроксиариленаминов можно выделить 2 основных. Самый используемый и простой способ – взаимодействие ацетофенонов с алкиламинирующими агентами. Другой, более трудоемкий, но позволяющий получить новые ценные продукты – дециклизация хромонов под действием аминосодержащих реагентов. Описаны более редкие подходы, в которых используется переаминирование β -енаминов и взаимодействие β -дикетонов с аминами.

1.2.1. Взаимодействие ацетофенонов с алкиламинирующими агентами

Наиболее часто в этом подходе используется коммерчески доступный диметиламинотилирующий агент – ДМФ-ДМА **1.11** [35-37]. Варьирование растворителей, температурного режима и других параметров позволяет выбрать оптимальную методику для разнообразных субстратов. Описаны синтезы в ДМФ [38, 39], толуоле [40, 41], *n*-ксилоле [42], где в отличие от реакции при отсутствии растворителя побочных продуктов и смол почти нет, выходы β -енаминов количественные. Использование микроволновой печи значительно ускоряет процесс получения продуктов с часов до нескольких минут [43-47]. В качестве альтернативы также предложен реагент Голда **1.14**, [3-(диметиламино)-2-азапроп-2-ен-1-илиден]-диметиламмония хлорид [52]. Варьирование заместителей в ацетальном фрагменте аминотилирующего агента позволяет синтезировать β -енамины, имеющие различные аминогруппы. Так, при использовании диметилформамида диэтилацеталя **1.11** [49] (схема 1.3) получают β -енамины, содержащие диэтильные фрагменты. Однако в литературе не описан синтез с помощью этого подхода β -енаминов, содержащих аминогруппы с одним заместителем.

Схема 1.3

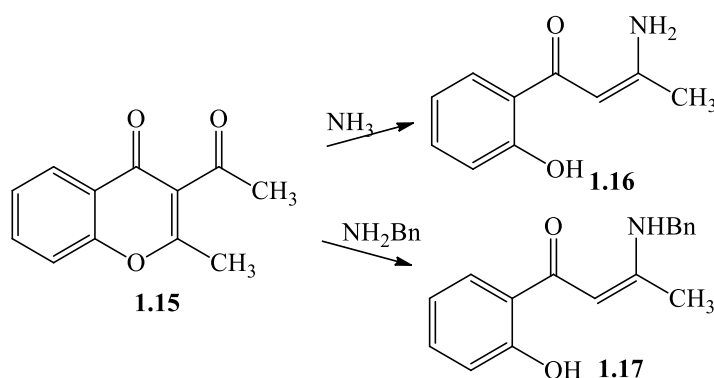


1.2.2. Раскрытие хромонового цикла аминами

Этот менее предсказуемый подход дает возможность получать β-енамины, содержащие различные первичные, вторичные и третичные аминогруппы.

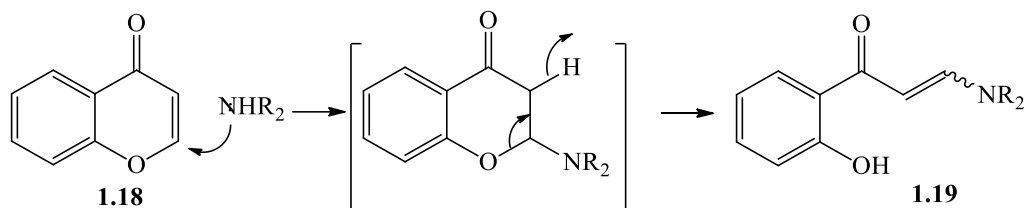
Взаимодействие хромонов с аммиаком впервые описали в 30-х годах XX века Виттиг и Блюменталь [50], исследование подобного взаимодействия активно продолжили в 50-х Бейкер с сотр. Первоначально была установлена структура продукта **1.16**, полученного при взаимодействии 3-ацетил-2-метил-хромона **1.15** и аммиака, затем основание заменили на бензиламин и получили новый 3-бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-бут-2-ен-1-он **1.17** [51] (схема 1.4).

Схема 1.4



Большое влияние на структуру конечного продукта при взаимодействии аминов с хромонами оказывают заместители как в пириновом, так и в бензольном кольце. Зачастую реакция проходила региоселективно с неожиданным результатом (см раздел 1.3.3). β-Енамины могут быть нежелательными побочными продуктами при нуклеофильной атаке хромонового каркаса аминами (схема 1.5).

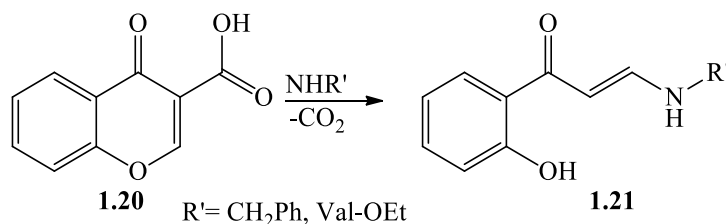
Схема 1.5



Позже было отмечено, что наличие в *орто*-положении бензольного кольца гидроксильной группы существенно способствует образованию только одного изомера β -енамина и появлению прочной внутримолекулярной связи между NH-группой и атомом кислорода кетогруппы [52].

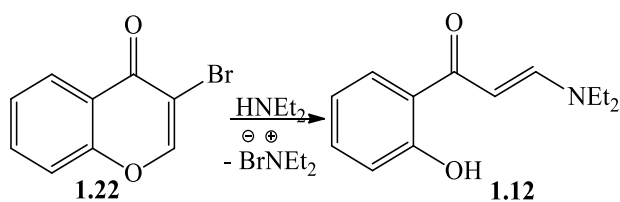
Для раскрытия пиранового цикла достаточно нуклеофильности эфиров аминокислот, которой не хватает у ароматических аминов. Например, при взаимодействии 3-хромонкарбоновой кислоты **1.20** с бензиламином и этиловым эфиром валина (схема 1.6) получены соответствующие *транс*-енамины **1.21** с хорошими выходами [53].

Схема 1.6



По аналогичному механизму протекает взаимодействие диэтиламина с 3-бромхромонем **1.22** [54, 55] (схема 1.7).

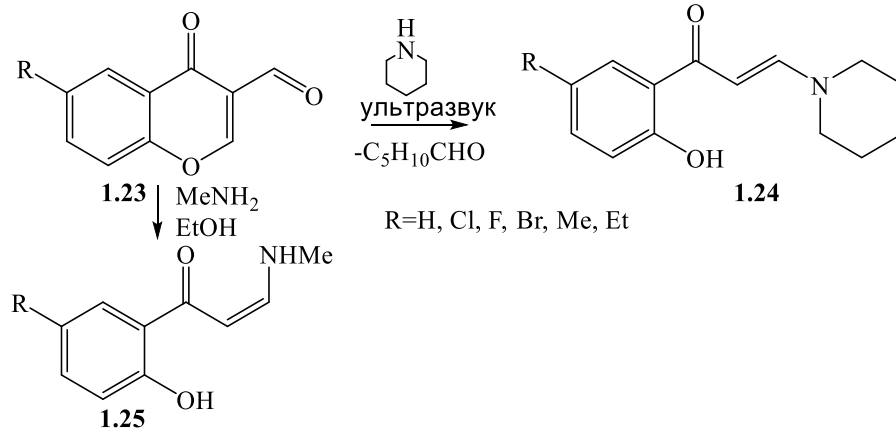
Схема 1.7



3-Формилхромоны **1.23** вступают в реакцию с пиперидином под действием ультразвука (схема 1.8), что привело к образованию 1-(2-гидроксифенил)-3-пиперидин-1-ил-пропенов **1.24** за короткое время с высокими выходами.

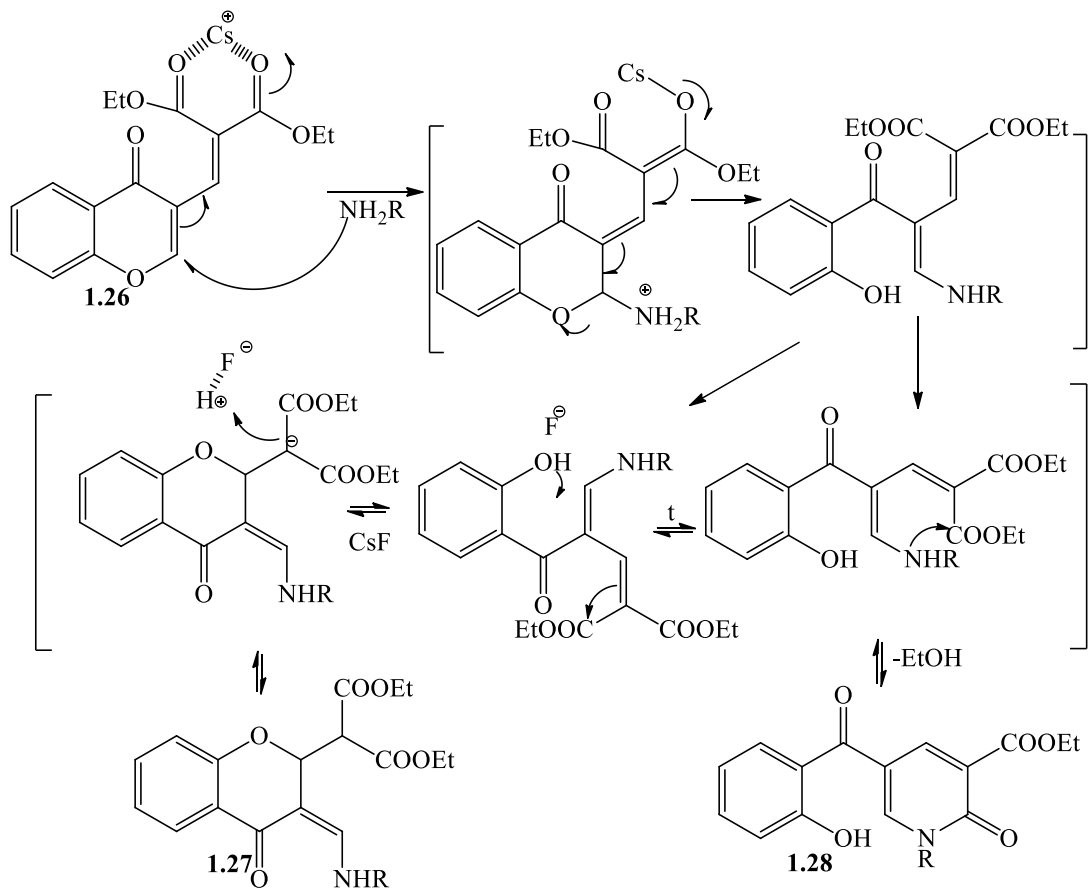
Те же хромоны при взаимодействии с метиламином образовали соединения **1.25** [56]. Реакцию проводили в закрытой виае при кипячении в спирте.

Схема 1.8



При действии амина на α,β -ненасыщенное производное хромона **1.26** в присутствии CsF (схема 1.9) наблюдалось образование термодинамически предпочтительных 2-пиридинов **1.28** или кинетически предпочтительных 3-аминометилиденхроманов **1.27** [57]. Оба продукта можно получить как одновременно, так и по отдельности, варьируя условия проведения процесса. Их синтез основан на домино-процессе, включающем 1,6-аза-присоединение Михаэля, раскрытие пиранового кольца с последующей циклизацией пиридинового или хроманового кольца.

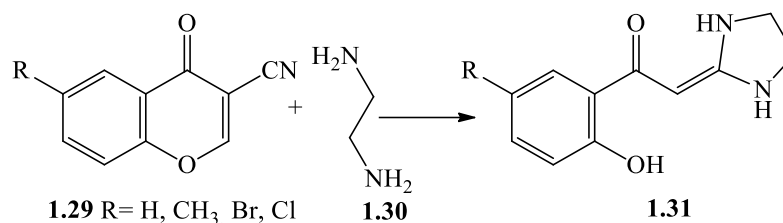
Схема 1.9



При взаимодействии этилендиамина с 3-нитрилхромонами **1.29** (схема 1.10), помимо 2-амино-4-оксо-4*H*-хроман-3-карбальдегида, в качестве побочного продукта, были получены

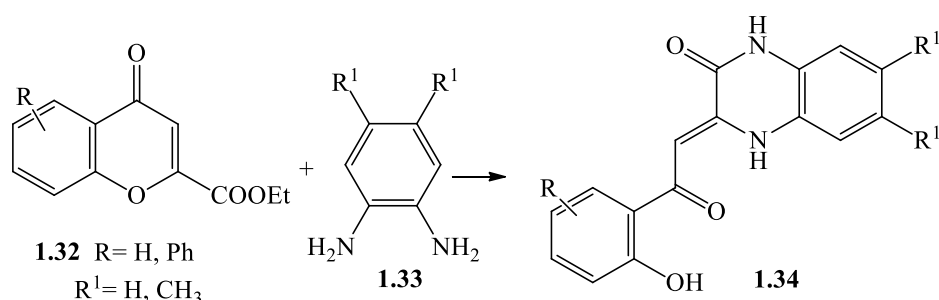
неожиданно имидазолидин-2-илидены **1.31** с выходами, не превышающими 10% [58]. Предположительно, от промежуточно образующегося 4-оксохромен-3-карбонитрила элиминируется молекула синильной кислоты, и образовавшийся интермедиат претерпевает 1,4-присоединение с сопутствующим раскрытием пиранового кольца.

Схема 1.10



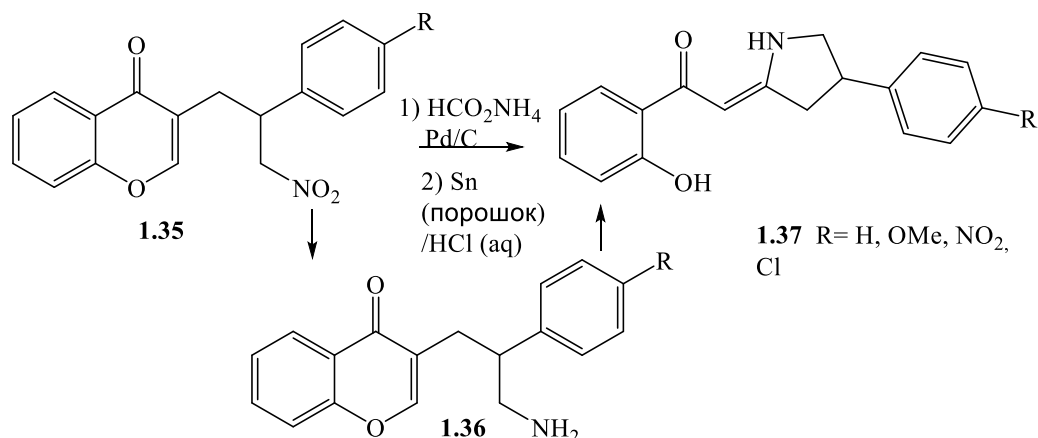
При взаимодействии этил-4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоксилата **1.32** с 1,2-диаминобензолами **1.33** (схема 1.11) произошло элиминирование этанола, и образование различных 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов **1.34** с умеренными выходами [59]. *Z*-Конфигурация соединений **1.34** была установлена исходя из ИК спектров, где наблюдается интенсивная полоса водородной связи O–HN в области 3000 см⁻¹, и из ЯМР ¹H спектров с уширенным сигналом NH при 12-13.5 м.д.

Схема 1.11



Сильва и коллеги [60] провели последовательное превращение производных **1.35** в соответствующие амины **1.37** (схема 1.12). Восстановление было инициировано формиатом аммония (5 экв) в присутствии 10% Pd/C в метаноле. Изначально, продукт **1.37** был выделен с 15% выходом в ацетоне. Предполагается, что в процессе происходит 1,4-присоединение Михаэля к α,β -ненасыщенной системе интермедиата, амина **1.36**, по C-2 пиранового фрагмента с раскрытием хромонового ядра.

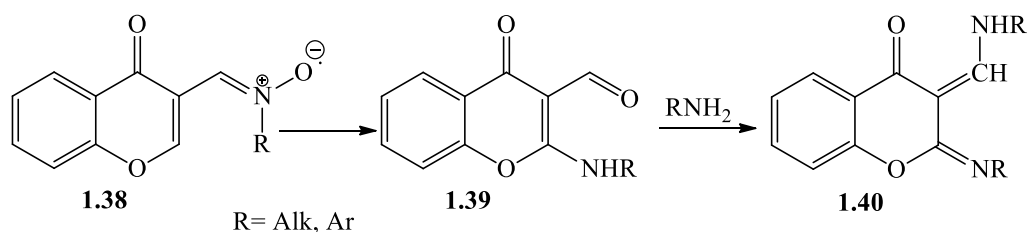
Схема 1.12



Точное отнесение протонов было осуществлено посредством двумерной ЯМР-спектроскопии. Два синглета при 13.80 и 9.95 м.д., соответствующих ОН-группе и пиррольной аминогруппе, указывают на сильно незранированные протоны из-за внутримолекулярных водородных связей с карбонильной группой. Чтобы повысить выходы пирролов **1.37**, синтез был проведен вторым методом, восстановлением порошком олова в соляной кислоте.

Перегруппировка нитрона **1.38** в 3-карбальдегид **1.39** и последующее взаимодействие с амином (схема 1.13) привели к образованию хроман-4-она **1.40** с *цис*-енаминоновым фрагментом [61].

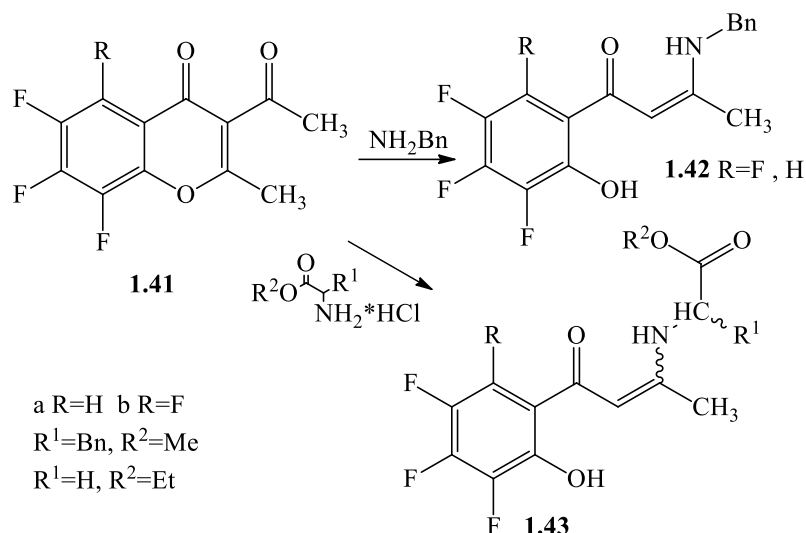
Схема 1.13



Полифторхромоны **1.41** при взаимодействии с алифатическими аминами, водным раствором аммиака и эфирами глицина и фенилаланина (схема 1.14) превратились в полифторфениленамины **1.42**, **1.43** [62]. Следует отметить, что первичные ароматические амины оказались нереакционноспособными в данном процессе, предположительно из-за низкой нуклеофильности.

Цис-конфигурация для соединения **1.42** R=H была доказана методом РСА. Наличие в молекуле сильной внутримолекулярной водородной связи стабилизирует *Z*-изомер как в растворе, так и в кристалле для всех полученных соединений.

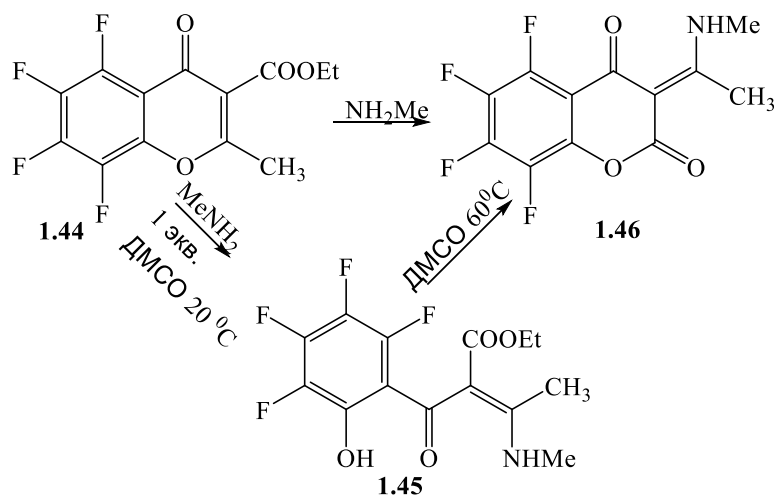
Схема 1.14



При исследовании эфиров **1.44** и полифторхромонов **1.47** в реакции с метиламином β-енамины не были получены [63]. Течение процесса сильно зависит от соотношения реагентов, растворителя и времени. В соответствии с этими факторами получены разные продукты (схемы 1.15, 1.16).

В реакции с хроном **1.44** при варьировании условий получен эфир **1.45** или кумарин **1.46** (схема 1.15). Внутримолекулярная циклизация эфира **1.45** также приводит к кумарину **1.46**. Отмечено, что и в растворе, и в кристаллическом состоянии вещество находится в оксо-енаминовой форме, и в спектре ¹H наблюдается один набор сигналов.

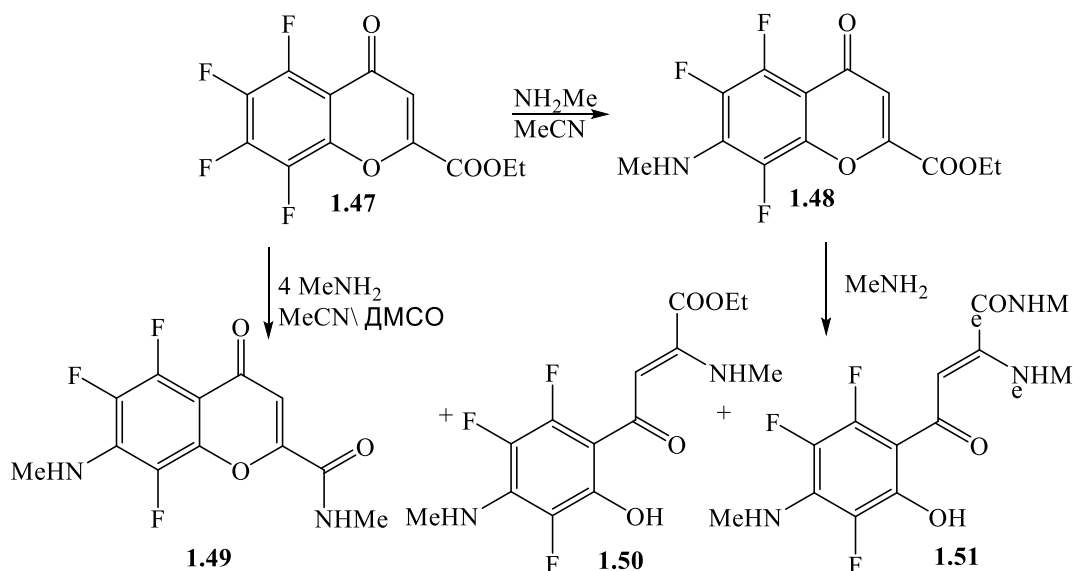
Схема 1.15



Барботирование метиламином раствора хромона **1.47** в ацетонитриле в течение 6 часов привело к образованию трех изомерных продуктов **1.49-1.51**, предположительно, в результате двух параллельных процессов: замещение атома F при C-7 в ароматическом кольце и превращение 2-этоксикарбонильной группы в карбамоильную **1.49**, **1.50** и **1.51** при раскрытии пиридинового кольца хромона. Те же результаты получены с меньшим избытком метиламина в ДМСО. Эквимольная реакция в этаноле привела к продукту **1.48** без замещения F,

аналогичному **1.49**, при избытке метиламина – к аналогичному **1.50**. В неполярном растворителе, толуоле, продукт не образовывался. Также стоит отметить, что образование *Z*-изомера доминирует за счет более сильных водородных связей, подтвержденных как ЯМР спектрами, так и ИК, где происходит смещение сопряженной оксо-группы. В *E*-изомере NH-группа наблюдается при δ 7-8 м.д.

Схема 1.16

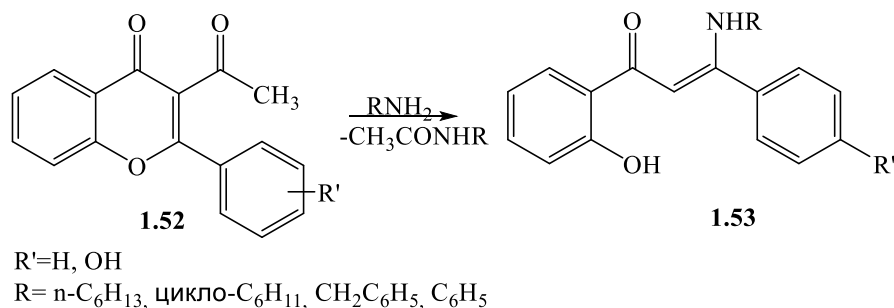


Такая разница в реакционной способности хромона **1.44** и **1.47** объяснена квантово-механическими расчетами, где кинетический фактор способствует образованию соответствующих наиболее заряженных переходных форм в реакции с нуклеофилами.

Как видно, из вышеописанного, наличие заместителя в положении 2 хромонного цикла позволяет получить β -енамины и с аминным, и с алкильным фрагментом при C-4 пентенонового фрагмента.

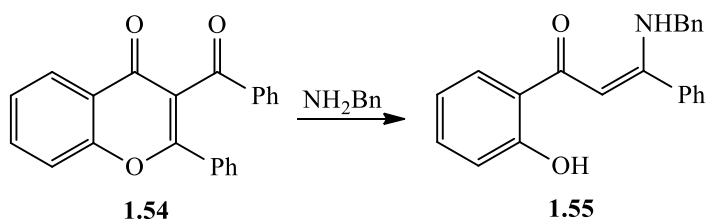
Раскрытие 2-фенилзамещенного-3-ацетилфлавонового цикла **1.52** под действием первичных аминов (схема 1.17) с образованием β -енаминов **1.53** описано в 70-х годах [64].

Схема 1.17



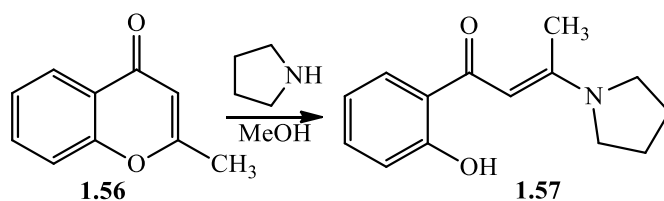
Раскрытием хромонного цикла **1.54** под действием бензиламина получен также β -енамин **1.55** [65] (схема 1.18).

Схема 1.18



При кипячении 2-метилхромона **1.56** в метаноле с пирролидином получен с количественным выходом *trans*- β -енамин **1.57** [66] (схема 1.19).

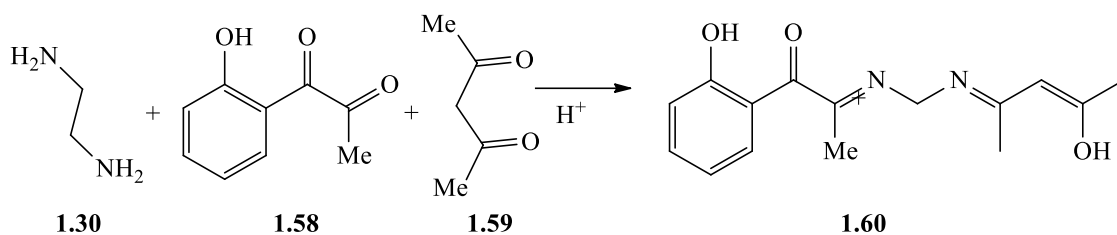
Схема 1.19

1.2.3. Другие методы синтеза β -енаминов

Очевидные методы, основанные на переаминировании α -енаминов и взаимодействии аминов с β -дикетонами, не нашли широкого применения из-за протекания неселективных реакций по карбонильным группам.

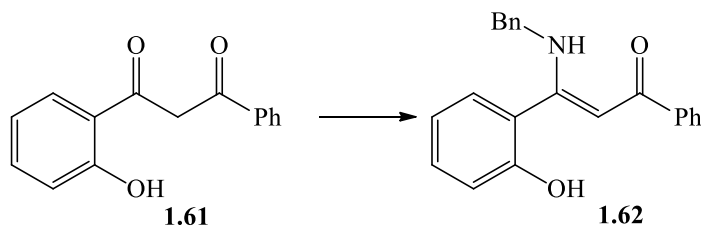
Образование β -енаминового фрагмента на фенолах описано только в одном случае (схема 1.20) **1.60** [67].

Схема 1.20



В другой работе отмечено образование изомерного β -енамина **1.62** с 70% выходом [65] при взаимодействии дикетона с бензиламином (схема 1.21).

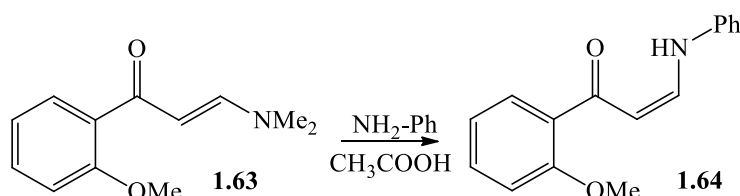
Схема 1.21



Вишвакарма и коллеги описали метод переаминирования 3-диметиламино-1-фенилпропена **1.63** анилином в уксусной кислоте [68] с образованием *Z*-изомера β -енамина

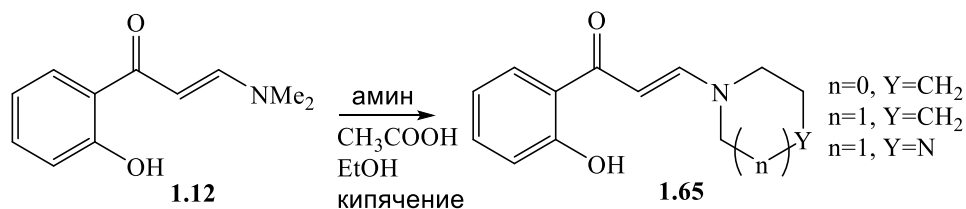
1.64, следует отметить, что для 2-гидрокси- β -енаминов этот метод не подошел, в статье использовали метоксипроизводное среди прочих (схема 1.22). Альтернативный подход, описанный там же, заключается в кипячении β -енамина с амином в этиловом спирте в течение длительного времени, 20-80 часов. Ускорить процесс и улучшить выходы удалось при использовании микроволновой печи, но данный метод не подходит для реакции с первичными аминами.

Схема 1.22



Переаминированием в уксусной кислоте (схема 1.23) диметиламинной группы β -енамина **1.12** с пирролидином, пиперазином или пиперидином получен ряд потенциальных агонистов Olf89, рецептора одорантов [69].

Схема 1.23

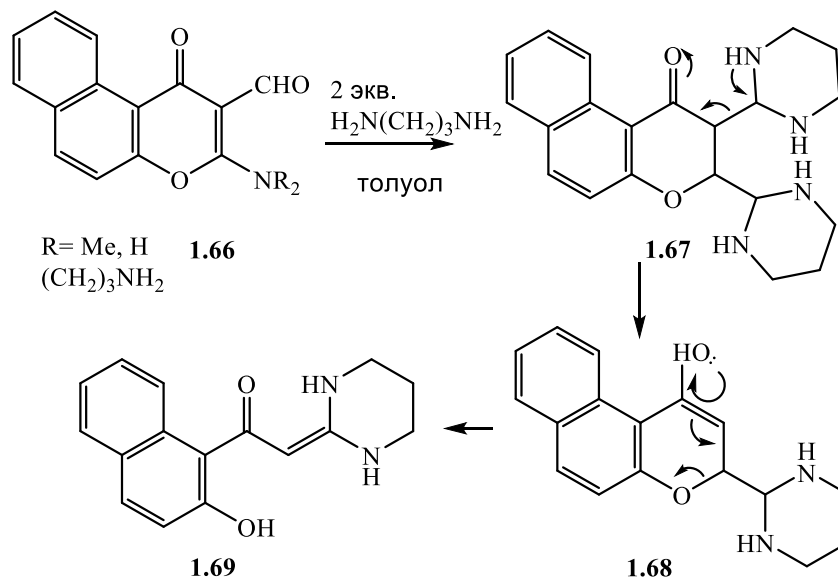


А. Балби и коллеги при получении нафтопроизводного хромона, способного связываться с олигонуклеотидами и образовывать конъюгаты с улучшенной способностью к стабилизации [70], при переаминировании с пропандиамином получили тетрагидропиримидиновое производное **1.69** (схема 1.24).

Наличие карбальдегидной вместо нитрогруппы внесло существенное изменение в процесс, и в отличие от описанного ранее взаимодействия (схема 1.24), в данном случае было выделено тетрагидропиримидиновое производное [71]. При этом соединение **1.66** $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, полученное из трифенилметилпропан-1,3-диамина, при взаимодействии с 1,3 пропандиамином приводит также к соединению **1.69**. Предполагалось, что после присоединения 2-х молекул пропандиамина образуется интермедиат **1.67**, а после элиминирования 1,4,5,6-тетрагидропиримидина енольный- таутомер **1.68** превращается в продукт **1.69**. Был подтвержден общий характер метода получения соответствующих пиримидинов на метильном и изопропильном производном соединения **1.66** в толуоле с умеренными выходами 50-60%. На РСА соединений присутствует сильная водородная связь между $\text{C}=\text{O}$ и NH , что в данном случае может быть использовано в разъяснении механизмов ферментативных реакций и для

исследования этих соединений в качестве стабилизирующих интеркалирующих агентов [72, 73].

Схема 1.24



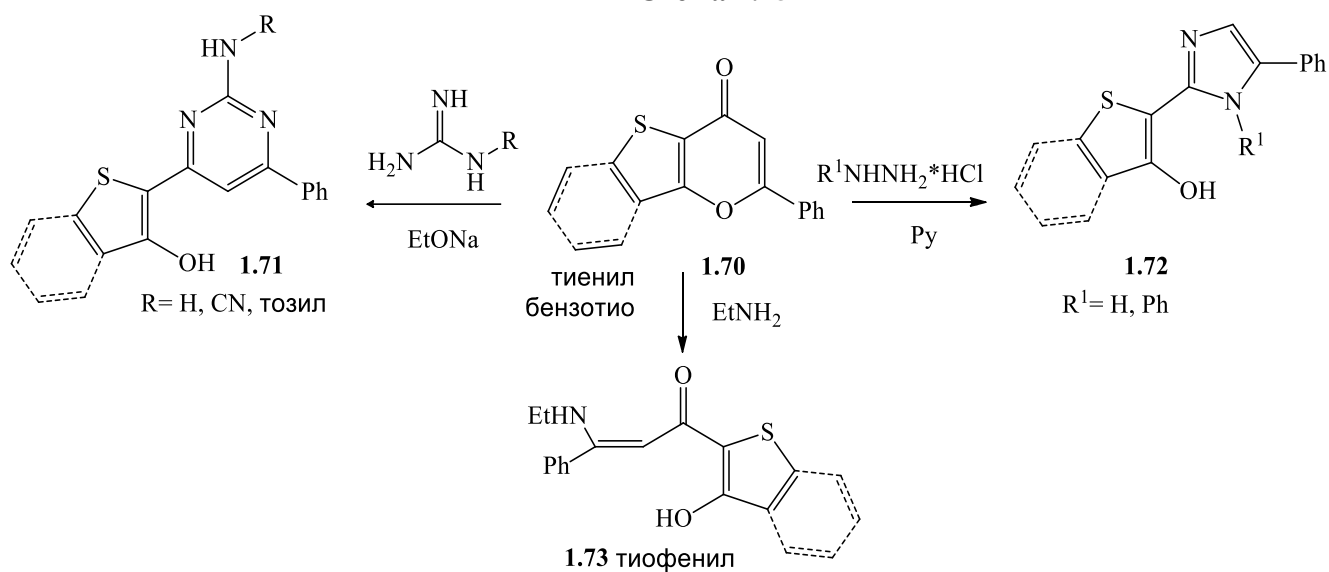
1.2.4. Получение *орто*-гидроксигетарил β -енаминов

Следует отдельно выделить β -енамины, полученные из гетероциклических соединений. Хотя методы получения повторяются, особый интерес привлекают сами структуры и способы циклизации пиранового фрагмента для создания полиядерной молекулы.

Наиболее распространенным методом получения гетариленаминов, как и для арилзамещенных, является взаимодействие с ДМФ-ДМА. Преимущества данного метода описаны выше, и они же решающие для данного типа соединений.

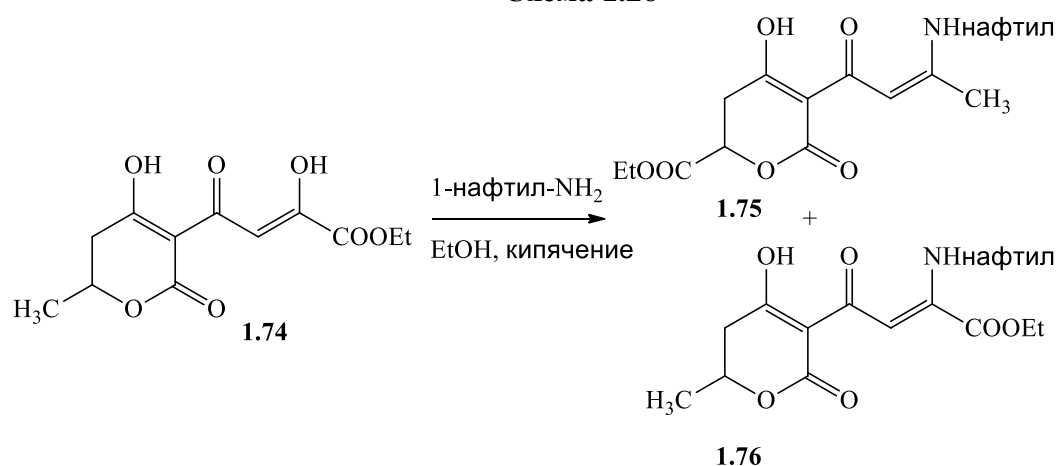
Французские коллеги описали взаимодействие тиенопиран-7-онов и 4*H*-бензо[4,5]-тиено[3,2-*b*]-пиран-4-онов **1.70** с гуанидинами в присутствии этилата натрия (схема 1.25) с образованием различных пиримидинов **1.71** [74]. При взаимодействии тех же синтонов с гидрохлоридом гидразина в результате дециклизации пиранового цикла и образования оксимов были получены имидазолы **1.72**; с этил амином – получен только *Z*-изомер β -енаминов **1.73** с одним набором сигналов и смещенным в слабое поле NH-протоном в область ~ 12.35 м.д., что говорит о наличии водородной связи, наблюдаемой и в ИК-спектре, что, в целом, подтверждает структуру. Стоит отметить, что во всех случаях наличие бензольного кольца не оказало влияния на структуру продукта в сравнении с тиофеновыми производными.

Схема 1.25



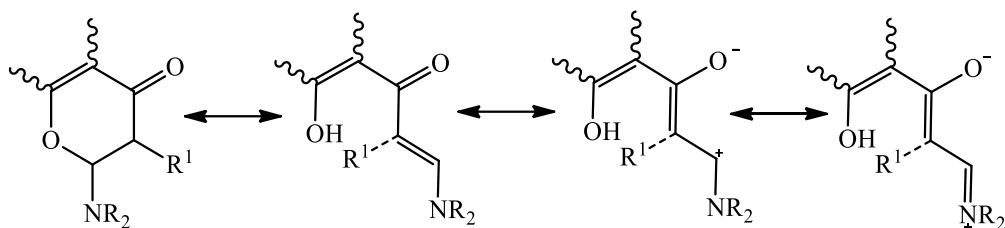
В результате нуклеофильной атаки 6-го и 2-го углерода в кольце пирона **1.74** с первичным амином, 1-нафтиламином (схема 1.26), образовались два изомерных продукта **1.75** и **1.76** [75]. Доказательство структуры соединений проведено методом РСА. Также отмечено, что в спектре ¹H сигналы соответствуют амино-форме таутомера, и из-за сильной водородной связи сигналы OH и NH сильно смещены в слабое поле. В спектре ¹³C соединения **1.75** происходит расщепление сигнала C₅ в более слабой области в сравнении со спектром соединения **1.76**, а ЯМР ¹H эксперимент с добавлением D₂O в ампулу позволил по спектрам определить условия кето-енольной таутомерии.

Схема 1.26



Благодаря амбидентной природе, β-енамины способны вступать в различные реакции, которые приводят к образованию разнообразных гетероциклических соединений, в том числе и пиранов, при наличии гидроксильной группы в 5-ом положении пента-1,4-диенонового фрагмента (схема 1.27) [76].

Схема 1.27

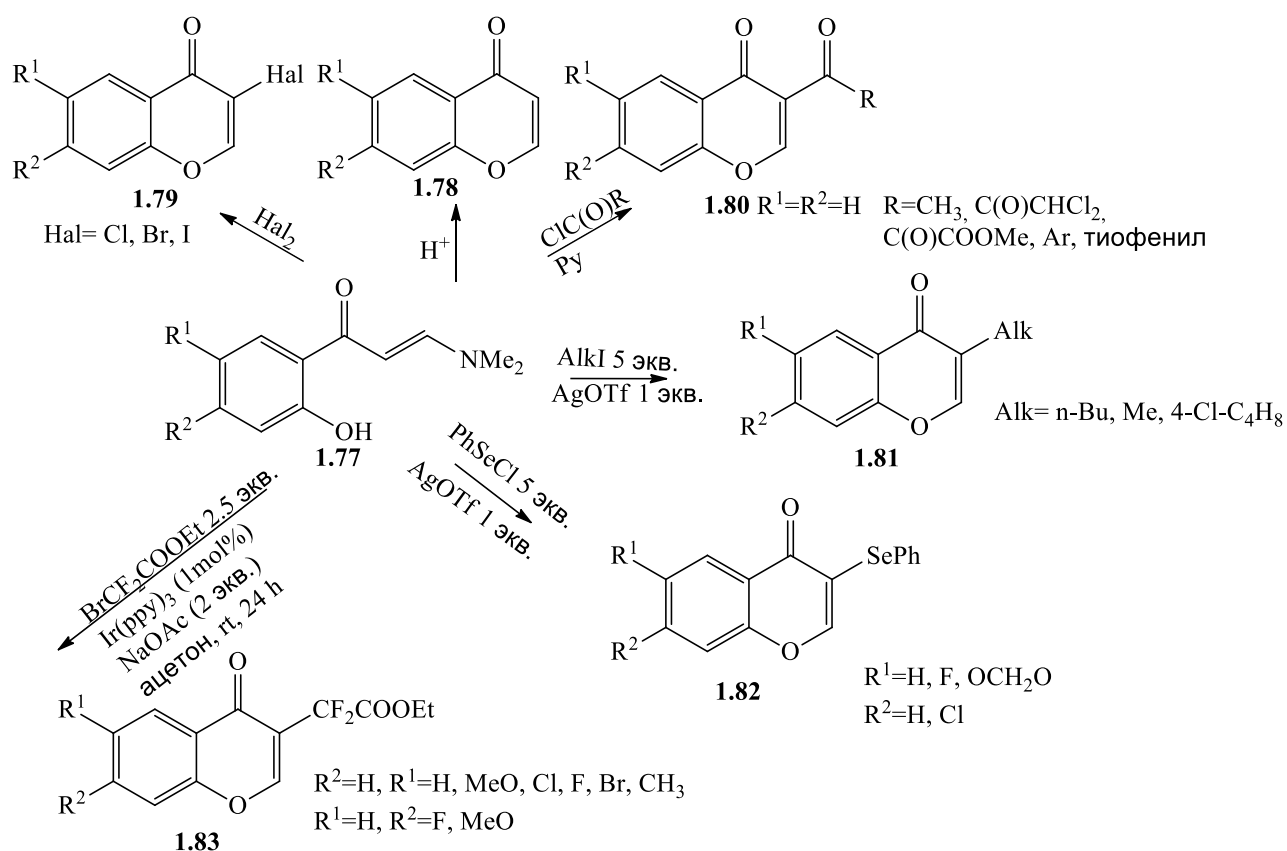
1.3. Создание γ -пиронового цикла из β -енаминонового фрагмента

Можно выделить два основных подхода к циклизации пиронового цикла из β -енаминонового фрагмента, которые протекают под действием нуклеофилов или электрофилов.

1.3.1. Циклизация под действием электрофилов

Удобным и доступным методом получения 3-замещенных хромонов является циклизация *орто*-гидроксиариленаминов, инициируемая различными электрофилами. В настоящее время разнообразие реагентов и выбор атакующих частиц увеличивается с каждым годом.

Схема 1.28

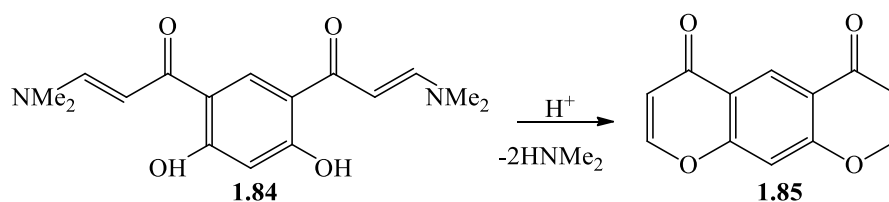


β -Енаминоны превращаются в 2,3-незамещенные хромоны **1.78** (схема 1.28) под действием различных реагентов – триметилхлорсилана в ДМФА [66, 77-80], HCl в

дихлорметане [81-84], в водной серной кислоте [78], уксусной кислоте с группами чувствительными к сильноокислой среде [85-87]. При этом заместители в бензольном кольце могут быть самыми разнообразными, галогены [79, 88], алкоксигруппы [75] и содержащие пиридиновый фрагмент [89], циклоалканы, пираны, лактоны, конденсированные с бензолом [90, 91], тетрагидропиранильный фрагмент [92], амидогруппа [93].

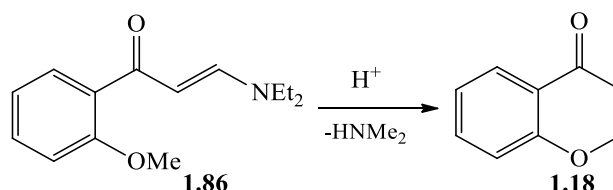
Следует отметить, что получение симметричных и несимметричных диенаминов из дигидроксиацетилбензола, и последующая циклизация обоих пирановых колец в присутствии кислоты (схема 1.29) были запатентованы в Германии для фармацевтической индустрии в 80-х [94].

Схема 1.29



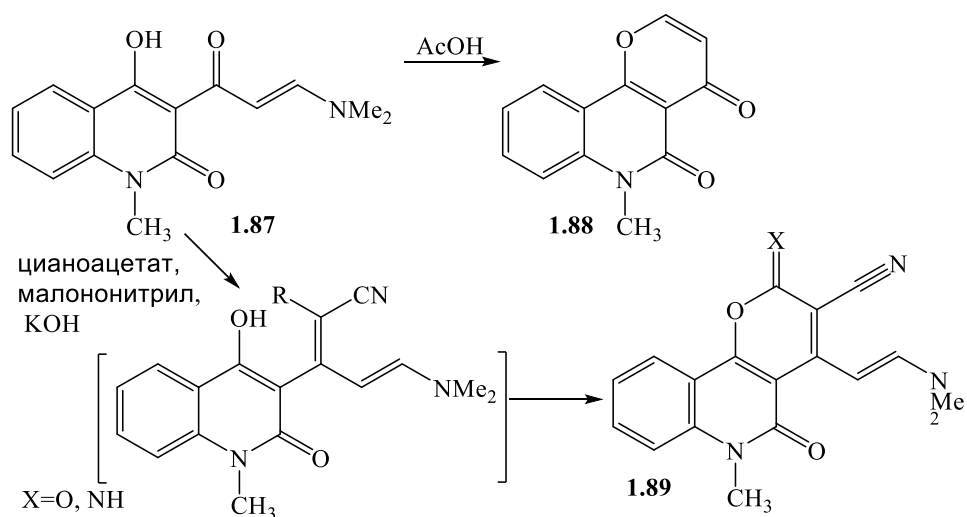
Была описана циклизация метоксипроизводного **1.86** (схема 1.30) и незамещенного β -енамина **1.77** в сильноокислой среде в хромон **1.78** [51].

Схема 1.30



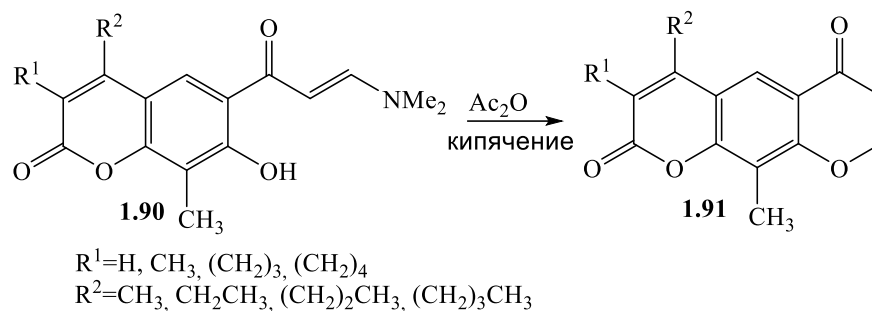
Полученный β -енамин **1.84** при взаимодействии соответствующего ацетилпроизводного хинолин-2-она и ДМФ-ДМА (схема 1.31) далее исследовался в различных конденсациях, в том числе с циклизацией пиранового кольца в уксусной кислоте или с веществами с активным метиленовым фрагментом в присутствии гидроксида калия [95].

Схема 1.31



β -Енаминон на кумарине **1.90** получили реакцией с ДМФ-ДМА (схема 1.32) и затем ввели в реакцию с различными нуклеофилами, карбонатом гуанидина, гидразин гидратом, цианогуанидином, тиомочевинной, циаоацетамидом с циклизацией новых гетероциклов. При кратковременном нагревании β -енаминонов **1.90** в уксусном ангидриде образовывались пирано-[3,2-*g*]хромен-2,6-дионы **1.91** [91].

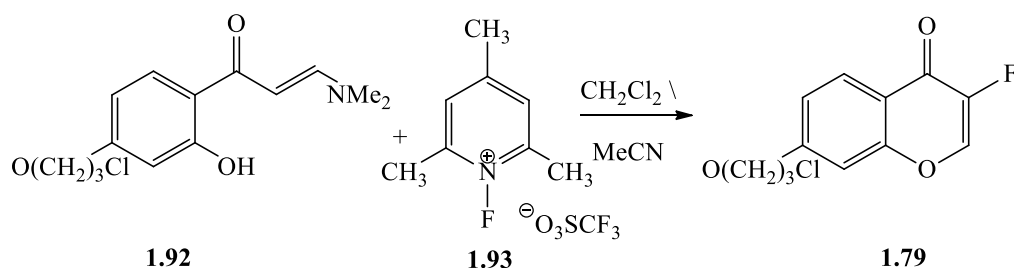
Схема 1.32



Под действием галогенов на β -енаминоны происходит образование галоидпроизводных хромонов **1.79** [96-100] (схема 1.28). Более распространенными являются бром- и иодпроизводные, которые затем использовали в реакциях кросс-сочетания и других. Циклизацию в хромоновый цикл бромом проводят в хлороформе [66, 101], иодом - в хлороформе или метаноле, что описано группой Стивенса и другими [66, 84, 93, 102]. Влияние заместителей в бензольном кольце хромоного каркаса на циклизацию не отмечено, в настоящее время получены незамещенные, алкокси-, галоген-, метилсульфамид-, ацетоксипроизводные [45, 103-107], а также производные бензофуранов [108] и лактонов [109].

Для получения 3-фторпроизводного хромона **1.79** циклизацию β -енамина осуществляют под действием электрофильного реагента, 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиний трифторметилсульфата, что привело к целевому продукту (схема 1.33) [110].

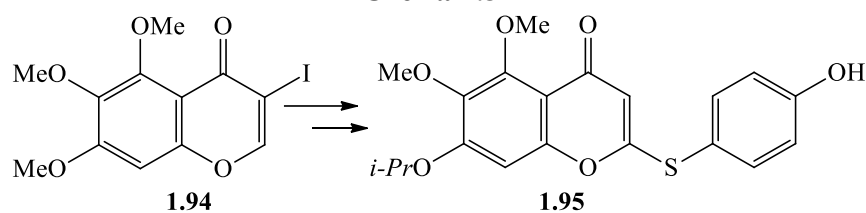
Схема 1.33



Синтез 3-хлорхромонов можно осуществить при воздействии на β -енамин монохлорида иода [97, 111].

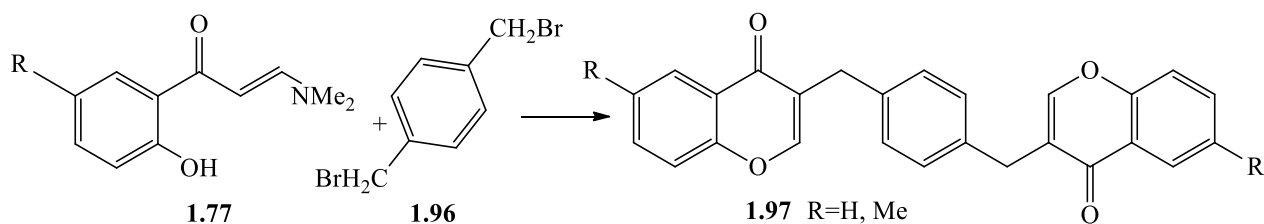
Под действием иода в толуоле получен 3-иодо-5,6,7-триметокси-4*H*-хромен-4-он **1.94** (схема 1.34), ключевой синтон в получении аналога капилларсина **1.95**, биологически активного природного соединения [112, 113].

Схема 1.34



Другим источником электрофильной частицы являются галогеналифатические соединения (схема 1.28). При алкилировании в полярном растворителе с *n*-дибромпроизводным получены симметричные хромоны **1.97** с мостиковым бензолом (схема 1.35) [114].

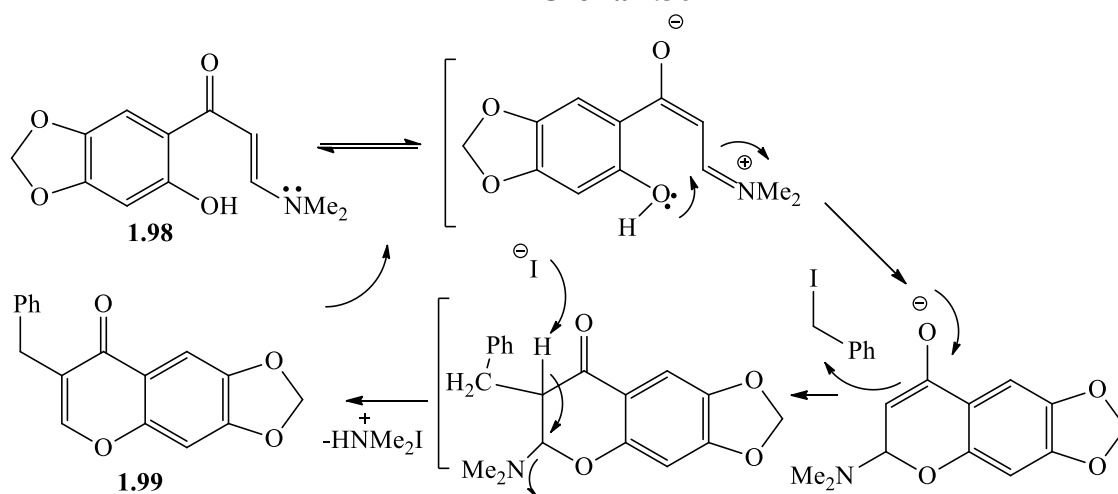
Схема 1.35



Диметиламино β-енамины ввели в реакцию с бутилиодидом, метилиодидом и 1-иод-4-хлорбутаном в присутствии трифторметансульфоната серебра с образованием 3-алкилзамещенных хромонов **1.81** или 3-хлорпроизводного **1.79** (схема 1.28) [115]. В данной работе также проведено электрофильное присоединение селеноорганических производных, для получения перспективных фармакологических объектов, с селеновым фрагментом на хроме. В качестве побочного продукта был выделен 3-хлорхромон, из-за амбивалентности фенилселенилхлорида [115] (схема 1.28).

В одной из работ [116] выход в реакции бензилирования был увеличен за счет добавления NaI (схема 1.36), инициирующего реакцию Финкельштейна и получение алкилирующего иодпроизводного в синтезе соединения **1.99**.

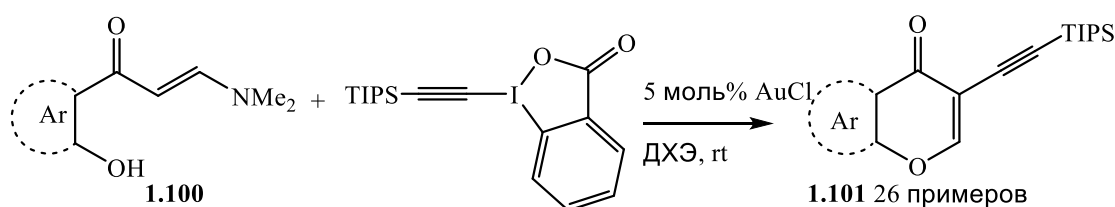
Схема 1.36



В работе Акрам и коллег в качестве электрофила исследовали алкильный катион [40], ранее ни разу не описанный. Введение тройной связи в заместителе хромоного каркаса

существенно расширяет направление дальнейших синтетических подходов к модификации структуры. В работе провели металл-катализируемую внутримолекулярную циклизацию с 1-[(триизопропилсилил)этинил]-1,2-бензиодоксол-3(1*H*)-оном (TIPS-R). Использование 1,2 эквивалента алкинилирующего агента и 5 моль% AuCl привело к превосходному 94% выходу продукта **1.101** и полному подавлению побочной реакции циклизации в незамещенный хромон (схема 1.37). Метод был распространен на β-енамины, содержащие различные заместители в бензольном кольце и было отмечено, что наличие электроно - акцепторных групп существенно снижает выход целевого продукта. Снятие силильной защиты осуществляется в мягких условиях, гидрата фторида тетрабутиламмония, ТГФ, 0 °С и перемешивание в течение 2ч. Это позволяет провести как модификацию тройной связи, так и замещение кислого протона на фенил.

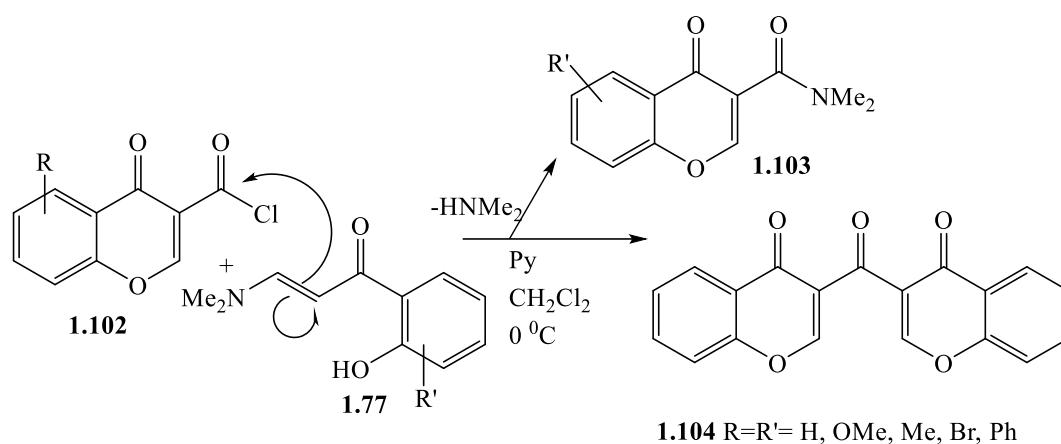
Схема 1.37



Широко в синтезе хромонов на основе β-енаминов **1.74** используются реакции с хлорангидридами кислот (схема 1.28). Например, таким образом были синтезированы хромоны **1.77** с ароил-, тиофенароил-, оксоацетат- группами [34, 117-120]. Циклизация под действием уксусного ангидрида в пиридине или в смеси с ацетонитрилом также привела к образованию 3-ацетилхромонов **1.77** [121].

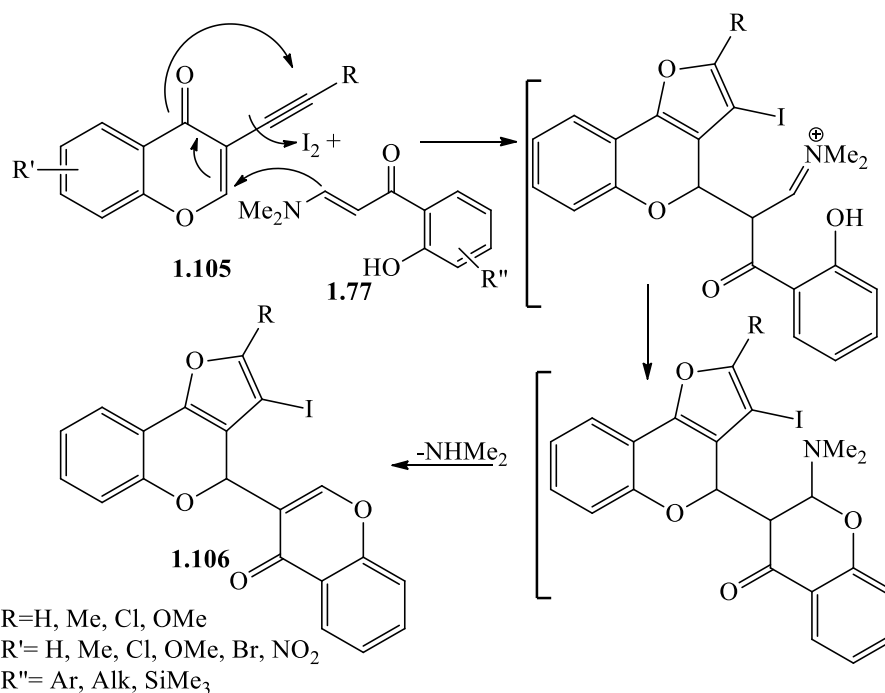
При использовании в качестве ацилирующего агента производные 4-хромен-3-карбонилхлоридов **1.102** были получены 3,3'-карбонил-бисхромоны **1.104** (схема 1.38) с умеренными выходами, не превышающими 79%, и соответствующие диметиламиды **1.103**, как побочные продукты [122]. Соединения **1.104** являются ингибиторами щелочной фосфатазы млекопитающих.

Схема 1.38



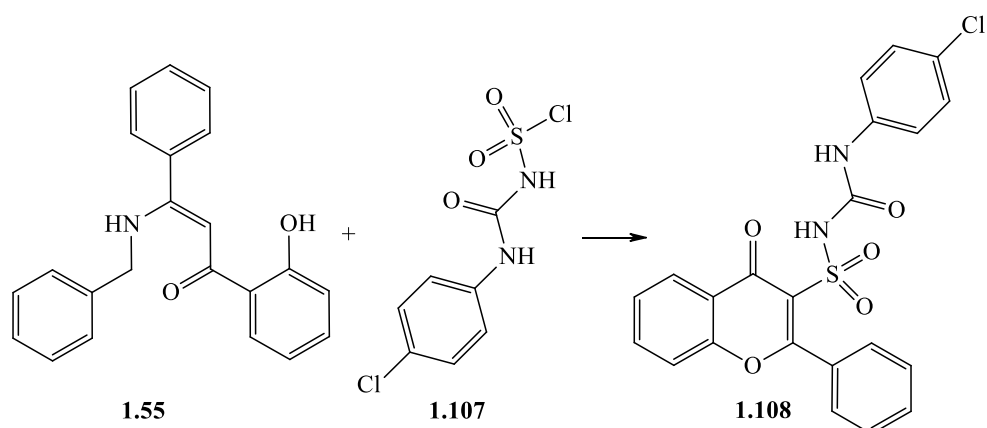
В *one-pot* каскадной 3-х компонентной реакции с β -енамином **1.74**, инициируемой иодом, в качестве электрофила выступил 1-алкинильный фрагмент второго реагента [123]. Процесс включает присоединение по Михаэлю и двойное аннелирование в мягких условиях, что привело к образованию 4-(3-хромонил)фуро[3.2*c*]бензопиранового каркаса **1.106** (схема 1.39).

Схема 1.39



При взаимодействии β -енамина **1.51** (схема 1.40) с амидосульфамойлхлоридом **1.107** в результате циклизации получено соответствующее серопроизводное хромона **1.108**, являющееся противораковым соединением [65].

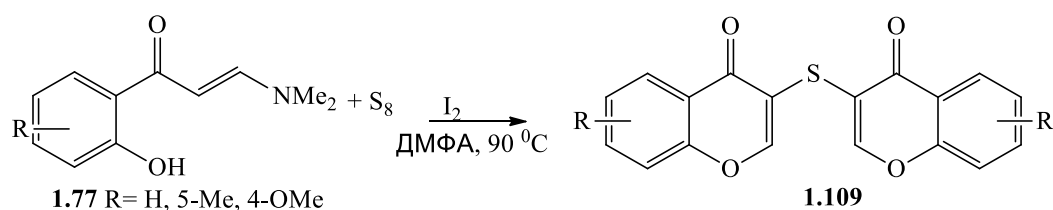
Схема 1.40



Так же сульфамойлциклизацией незамещенного диметиламино- β -енамина **1.12** синтезированы аналоги 5'-O-[N-(салицил)сульфамойл]-аденозинов с улучшенной биодоступностью [124].

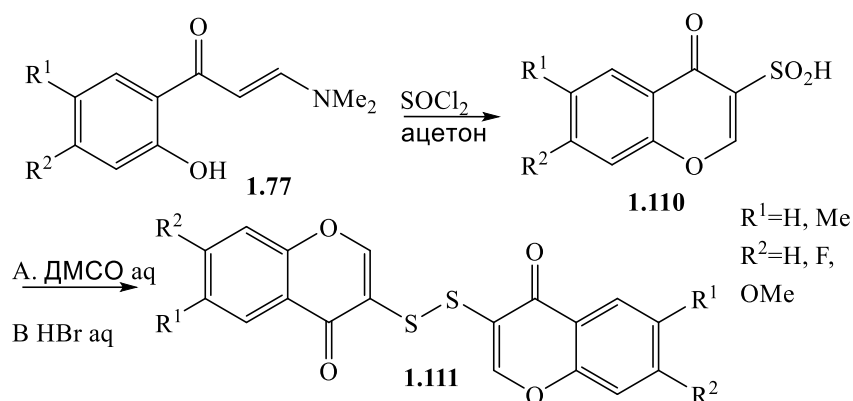
При использовании иода в каталитических количествах с серой происходит аннелирование из-за внутримолекулярного окисления связи C-N и двойного тионирования с образованием продуктов **1.109** (схема 1.41) с умеренными выходами [125].

Схема 1.41



Так же было описано образование дисульфидов **1.111** после циклизации монозамещенных β -енаминов **1.174** сульфанилхлоридом и последующего гидролиза с образованием 3-сульфиновых кислот **1.110** (схема 1.42) [126, 127]. Однако, выходы продуктов не превышают 30%, как и превращение дисульфидов **1.111** в 3-меркаптозамещенные хромоны из обоих продуктов **1.110** и **1.111**.

Схема 1.42

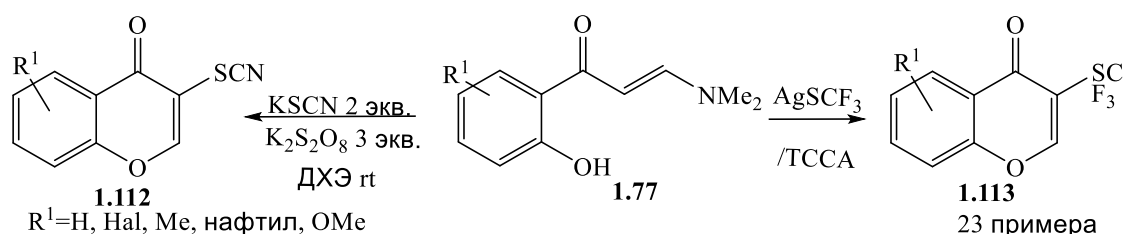


1.3.2. Циклизация под действием нуклеофилов

В качестве нуклеофила с β -енаминами **1.77** использовали тиоцианат-ион (схема 1.43) [128]. Были оптимизированы условия реакции, и показана возможность *one-pot* получения 3-тиоцианатохромонов **1.112** без промежуточного выделения β -енамина, полученного взаимодействием *o*-гидроксиацетофенонов с 1 экв. ДМФ-ДМА. Однако, выходы продукта **1.112** на ~10% выше при взаимодействии с очищенным β -енамином. Также стоит отметить, что с электроноакцепторными заместителями в арильном кольце, -CN и -NO₂, целевой продукт практически не образовывался.

В медицинской химии зачастую в органическую молекулу вводится SCF₃-группа для повышения трансмембранной проницаемости. В работе Янга проведено исследование циклизации β -енаминов вида **1.77** под действием трифторметилсульфида серебра (I) в присутствии трихлоризоциануровой кислоты (ТССА) в мягких условиях (схема 1.43) [129], где за короткое время генерируемый *in situ* нуклеофильный анион реагирует с енолят-формой β -енамина, и после отщепления амина, образуется 3-трифторметилтиохромон **1.113**.

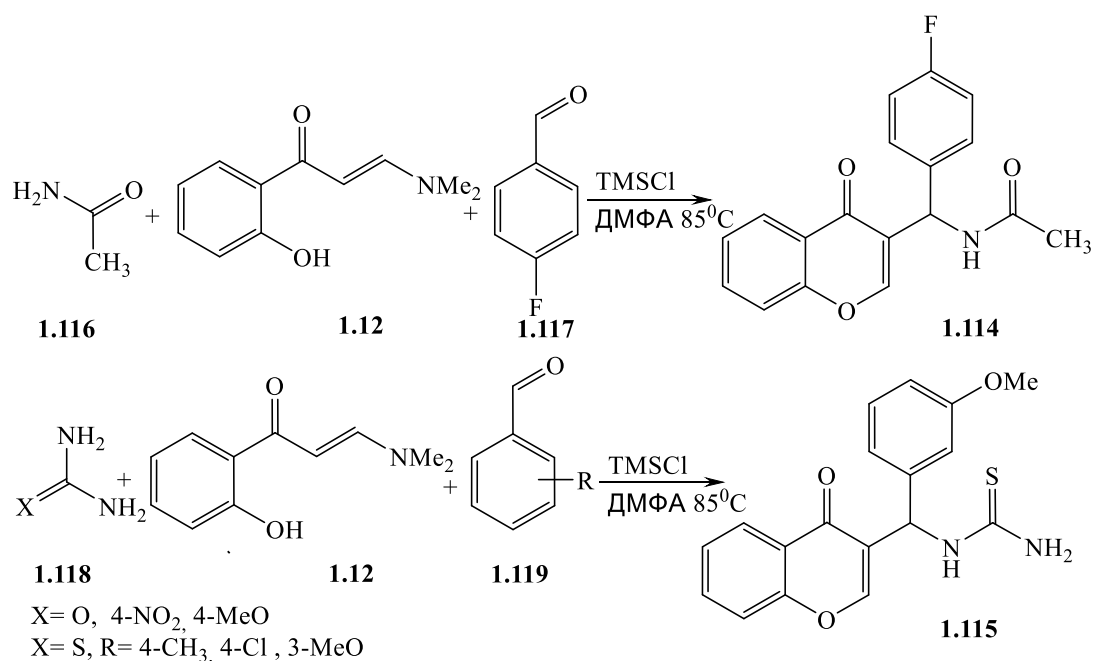
Схема 1.43



При проведении трёхкомпонентной реакции β -енамина **1.12** с альдегидом и нуклеофильным катализатором, амидом, мочевиной или тиомочевиной, в кислой среде были получены продукты **1.114** и **1.115** (схема 1.44) (вариация реакции Бейлиса-Хиллмана) [130]. Процесс хемоселективен, и при увеличении соотношения мочевины димерный побочный

продукт для **1.115** остался в том же процентном количестве. Отмечено, при взаимодействии с β -енаминами без гидроксильной группы и основными продуктами модифицированной реакции Бигинелли являются 1,3-тиазины и дигидропиримидиноны.

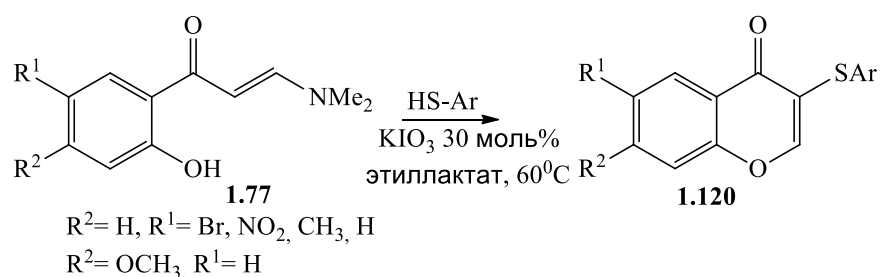
Схема 1.44



1.5.3. Другие способы циклизации

Для получения галоидпроизводных **1.79** также описан метод с использованием сукцинимидов, процесс протекает по радикальному механизму. Таким методом синтезирован 3-хлор-, бром-, иодхромоны [131, 132]. Ван и коллеги на основе своих предыдущих исследований разработали «зеленый» метод C (sp^2)-H сульфенирования и функционализации *o*-гидроксифениленаминов (схема 1.45) с образованием 3-тионированных хромонов **1.120** [133, 134]. Реакцию проводят в биосреде этиллактата с 30% моль KIO_3 в качестве катализатора. Метод позволил получить широкий ряд хромонов, содержащих тиоарильные, -гетероарильные заместители в положение 2 из β -енаминов с функциональными группами разной природы и с высокими выходами. С алкилтиолами целевые продукты не были выделены.

Схема 1.45

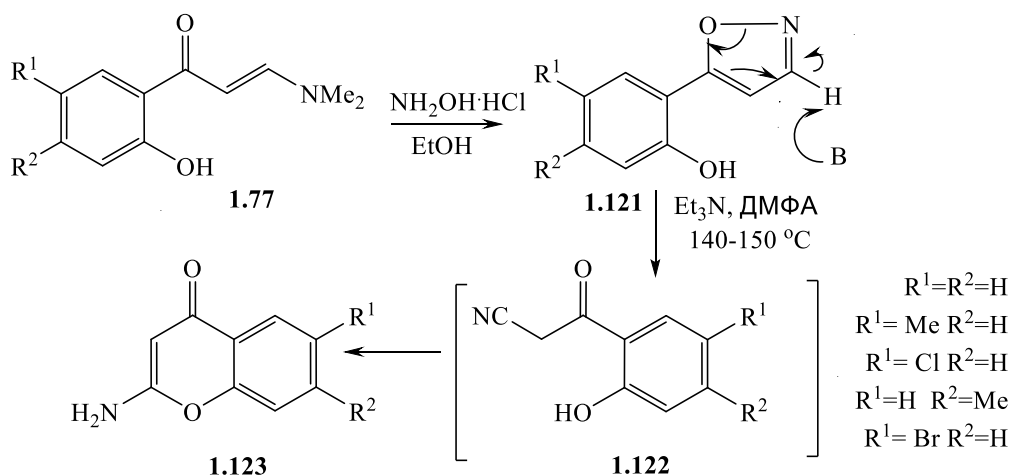


Наряду с успешным синтезом 3-сульфенированных хромонов по домино-реакции, также были получены вышеописанные 3-фенилселенированные хромоны **1.82** при этих же условиях.

Дополнительные эксперименты так же показали, что прямое сульфенирование хромона не происходит, а изменение катализатора на ТЕМПО [(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)-оксиданил] существенно снижает выход продукта.

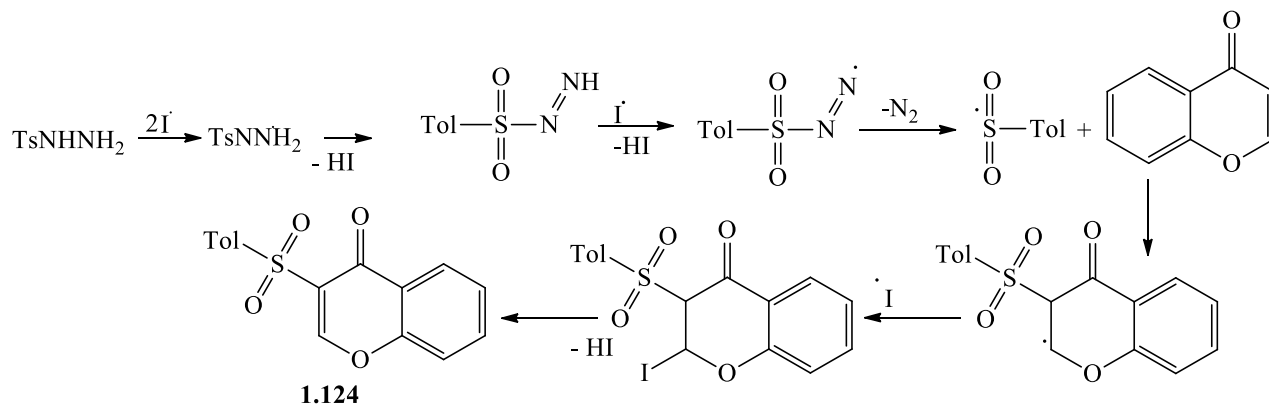
Разработан метод синтеза 2-аминохромонов **1.121** из β -енаминов **1.77** (схема 1.46), включающий стадию образования изоксазолов **1.122**, которые раскрывались при нагревании под действием триэтиламина, образуя промежуточные нитрилы **1.123**, циклизующиеся в 2-аминохромоны [135].

Схема 1.46



Для проведения радикального процесса сульфенирования циклизированных β -енаминов в хромоны **1.78** в присутствии окислителя *N,N*-диметилацетамид оказался наиболее подходящей средой [136]. С иодатом калия выход продукта **1.121** оказался низкий, и при вариации реагентов наилучшие результаты были получены в присутствии иода, где выходы умеренно высокие. Предполагаемый механизм реакции, описанный в работе, представлен ниже (схема 1.47). Так же показано, что процесс масштабируется на различную загрузку, от миллиграммовых до граммовых количеств.

Схема 1.47



Таким образом, самым используемым методом циклизации пиранов является электрофильная циклизация, которая позволяет использовать разнообразные агенты.

Нуклеофильные агенты позволяют получить меньшее число производных, но практически крайне значимых. Радикальная циклизация в настоящее время – самый экзотический и малоизученный путь к бензопиранам.

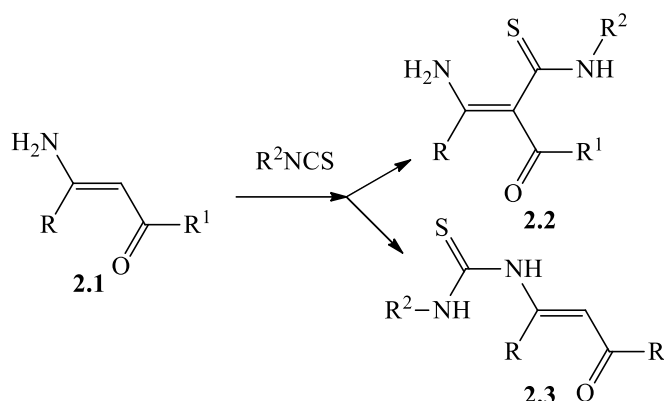
Представленный литературный обзор свидетельствует о растущем интересе к синтезу β -енаминов и их дальнейшим модификациям. Показана привлекательность использования β -енаминов в синтезе различных хромонов. В связи с этим, перспективным является разработка на основе β -енаминов новых удобных методов синтеза хромонов, которые можно использовать в создании соединений с потенциальной биоактивностью, и, учитывая их высокую реакционную способность, в качестве исходных соединений при получении разнообразных гетероциклических продуктов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Разработка методов получения 3-карбамоилхромонов.

Известно, что при взаимодействии изотиоцианатов с енаминонами в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакций могут образовываться тиокарбамоильные фрагменты или тиомочевины [137, 138] (схема 2.1).

Схема 2.1

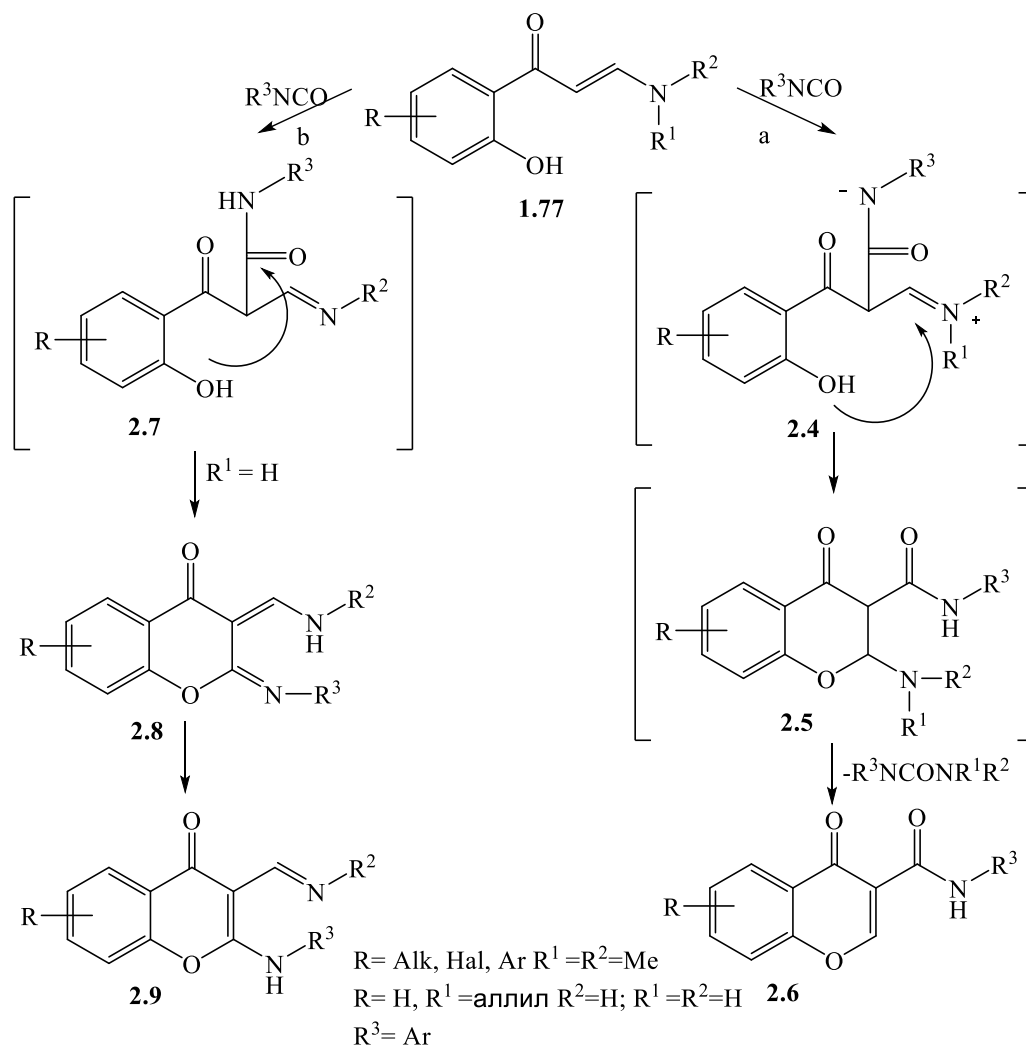


Мы предположили, что при использовании в реакции с изоцианатами *o*-гидроксиариленаминонов в процессе гетероциклизации может принять участие оксигруппа, что приведет к образованию 3-карбамоилхромонов. Следует отметить, что ранее β-енамины не использовались в синтезе карбамоилхромонов.

2.1.1 Синтез 3-карбамоилхромонов, не содержащих заместители в положении 2

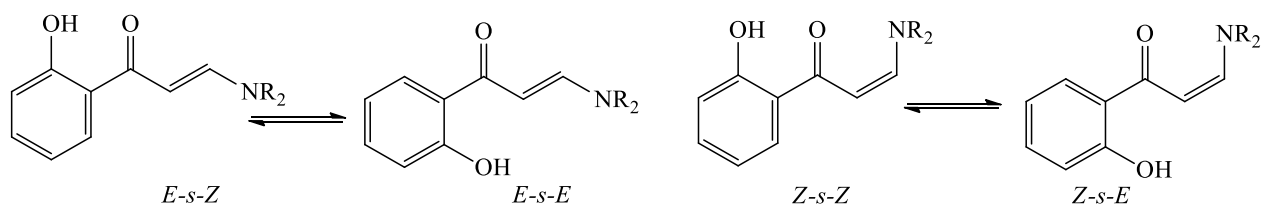
Рассматривалась возможность присоединения изоцианата к енаминовому фрагменту по направлениям а и б, приводящим при наличии третичной аминогруппы к образованию карбамоилхромона **2.6**, либо в случае вторичного амина – иминохромона **2.8** или аминохромона **2.9**. В первом случае циклизация идет по енаминовому фрагменту, тогда как во втором она проходит с участием карбонильной группы (схема 2.2).

Схема 2.2



В зависимости от природы аминогруппы β -енамины находятся в виде *Z*- или *E*-конфигурации [139]. В реакцию с изоцианатами вводились β -енамины, содержащие третичную, первичную и вторичную аминогруппы. В ЯМР спектре β -енаминов **1.77** с третичной аминогруппой присутствуют сигналы винильных протонов $\delta_{\text{H}_3, \text{H}_2}$ в области 9 м.д. и 5 м.д с константами спин-спинового взаимодействия 12.1 Гц, сигнал ОН-группы смещен в область слабого поля 11 м.д. за счет образования водородной связи с кетогруппой. Исходя из этого, β -енаминам можно приписать конфигурацию *E-s-Z* изомера (схема 2.3).

Схема 2.3



Нами исследовалось влияние различных факторов на выходы карбоксамидов: варьирование растворителя, температуры, времени реакции, а также характер заместителей в субстратах и в реагентах. Синтез карбамоилхромонов проводили в инертной атмосфере с двукратным избытком изоцианата. Оказалось, что растворители по влиянию на процесс играют определяющую роль. В реакции 3-диметиламино-1-(2-гидроксифенил)-проп-2-ен-1-она **1.77** с 2,4-дихлорбензол-1-изоцианатом при разной температуре в ацетонитриле, дихлорэтане, *N*-метилпирролидоне продукт не образуется. В то же время в ДМФА, нитрометане, толуоле карбоксамиды получают при комнатной температуре в течение длительного времени или при температуре 110 °С в течение 8 ч. Повышение температуры процесса в ДМФА выход целевого продукта не увеличивало (таблица 1).

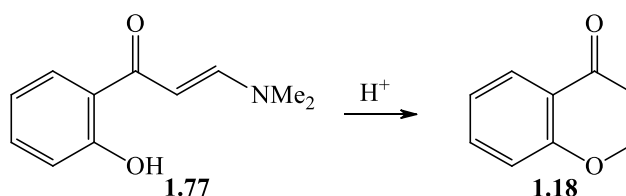
Таблица 1 Влияние условий проведения реакций на выходы карбоксамида **2.15**

Растворитель	T, °C	Время реакции, ч	Выход, %
ДМФА	120	8	50
ДМФА	110	8	65
Толуол	110	8	65
CH ₃ NO ₂	110	8	32
1,4-диоксан	101	1	-
1,2-дихлорэтан	84	1	-
Без растворителя	120	2	60

Из Таблицы 1 видно, что наибольшие выходы достигаются в диметилформамиде и толуоле. Растворители должны быть сухими, ДМФА – свежеперегнанный для предотвращения побочных реакций изоцианатов. Целесообразнее использовать толуол при достаточной растворимости, а ДМФА только для малорастворимых реагентов.

Исследовалось влияние основных и кислотных катализаторов на течение процесса. Однако оказалось, что при использовании уксусной или *para*-толуолсульфо кислоты, происходит лишь циклизация исходного енаминона в незамещенный хромон **1.18** (схема 2.4).

Схема 2.4



Карбонат калия, триэтиламин или основание Хунига не оказывали существенного влияния на процесс.

Электроноакцепторные заместители в изоцианатах способствуют протеканию реакции за более короткий промежуток времени, так же с электронодонорными заместителями выходы 3-

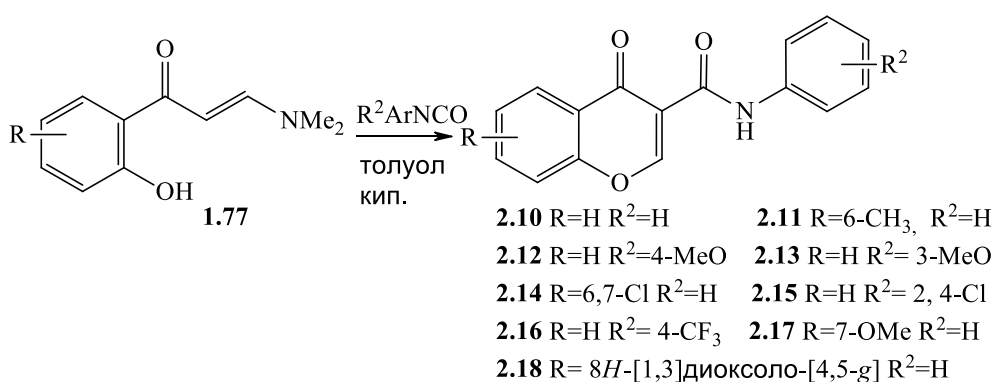
карбамоилхромонов ниже и время реакции значительно больше. Влияние заместителей в β -енаминах на процесс не отмечено.

Оказалось, что заместители в аминной группе β -енамина (два метила, NH_2 или пропил) не влияют на выход хромона **2.6** и не оказывают влияния на скорость процесса.

Следовательно, целесообразно использовать в синтезе 3-карбамоилхромонов доступные β -енамины с диметиламино-группой, которые получают при взаимодействии *o*-гидроксиацетофенонов с ДМФ-ДМА. Синтез изоцианатов можно осуществить по стандартной методике взаимодействием аминов с трифосгеном [140].

Метод позволил получить широкий ряд 3-карбамоилхромонов, содержащих различные заместители (схема 2.5).

Схема 2.5



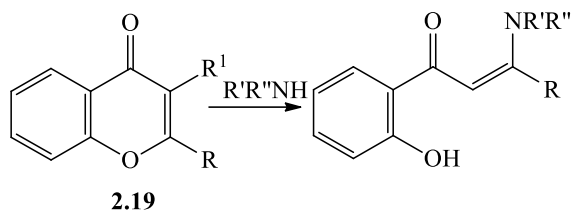
Следует отметить, что в литературе нет данных об использовании изоцианатов в качестве циклизующего реагента в химии хромонов. Таким образом, нами предложен простой метод получения 3-карбамоилхромонов из доступных соединений.

2.1.2 Синтез 3-карбамоилхромонов, содержащих заместители в положении 2

Предложенный нами метод можно использовать для получения малоисследованных 2-замещенных-3-карбамоилхромонов. Для функционализации положения 2 хромонового цикла, необходимо ввести соответствующий заместитель в кетонаминовый фрагмент.

Мы провели серию реакций с различными арил/гетарил-2- и 2,3-замещенными хромонами **2.19** и трехкратным избытком первичного или вторичного амина и определили приемлемые условия проведения реакции (схема 2.6, таблица 2). Показано, что под действием вторичных аминов (например, пирролидина, диметиламина, бензилметиламина) выходы β -енаминов **2.20**, **2.21** не превышают 15%, а в ряде случаев продукт не образуется совсем или быстро осмоляется (во всех случаях с пирролидином).

Схема 2.6



2.20 R¹= H /C(O)Ph, R=Ph; R'R''= пирролидин-1-ил

2.21 R¹=H -/C(O)Ph, R= фуран-2-ил; R' =H, R''= пирролидин-1-ил

2.22 R¹= H, R=Ph; R' =H, R''= аллил

2.23 R¹=H /C(O)Ph, R=фуран-2-ил; R' =H, R''=аллил

1.55 R¹= H, R=Ph; R' =H, R''=Bn

2.24 R¹=H /C(O)Ph, R=фуран-2-ил; R' =H, R''=Bn

2.25 R¹= H, R=3-CH₃-C₆H₄; R' =H, R''=Bn

2.26 R¹= H, R=2-CH₃-C₆H₄; R' =H, R''=Bn

2.27 R=тиофен-2-ил; R' =H, R''=Bn

Таблица 2 Условия взаимодействия хромонов **2.19** с вторичными аминами.

R ¹	R	R'	R''	Время реакции, ч	Растворитель	Выход, %
H	Ph	Me	Me	62	ТГФ/ MeOH	-
H	Ph	Me	Bn	62	ТГФ/ MeOH	-
H	Ph	пирролидин		30	ТГФ/ MeOH	-
H	фуран-2-ил	пирролидин		14	ТГФ/ толуол	Следы, Смолы
H	Ph	Et	Et	62	ТГФ	-
C(O)Ph	Ph	Me	Bn	62	ТГФ/ ЕТОН	-
C(O)Ph	фуран-2-ил	Me	Bn	62	ТГФ/ ЕТОН	-
C(O)Ph	Ph	пирролидин		48	ТГФ/ ЕТОН/ ДМФА	15/10/-
C(O)Ph	фуран-2-ил	пирролидин		2	ТГФ/ толуол	8/-

Под действием первичных аминов (бензиламина, аллиламина, пропиламина) выделены соответствующие β-енамины с хорошими выходами (таблица 3). Также, стоит отметить, что при увеличении времени проведения реакции исходный хромон так и не исчезает полностью. На основании этого можно предположить, что химическая реакция приходит к равновесию.

Таблица 3 Условия взаимодействия хромонов **2.19** с первичными аминами.

R	R ¹	R''	Время реакции, ч	Растворитель	Выход, %
Ph	H	Bn	48/24	EtOH/THF/ толуол	86/85
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	Bn	62	толуол	78
3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	Bn	62	ТГФ/EtOH/MeOH	89
Ph	H	аллил	2	EtOH	95
фуран-2-ил	H	аллил	0.5	EtOH	60
тиофен-2-ил	H	Bn	12	толуол	82

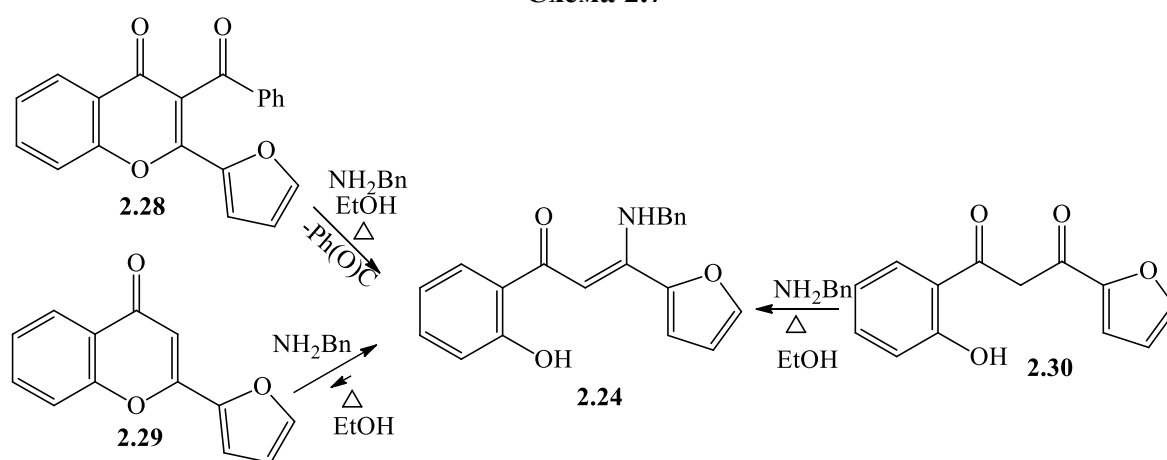
На примере получения 3-бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-(фуран-2-ил)-пропенона **2.24**, как наиболее интересного продукта, провели сравнение выходов для основных субстратов,

результаты представлены в таблице 4. Таким образом, оптимизирован метод получения 3,3-дизамещенных пропенонов при раскрытии хромонового цикла. В ходе реакции с 3-ацил-2-гетарилхромонами происходит деацилирование при образовании β -кетонаминов.

Структура полученных соединений доказана методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Сигнал NH-группы в спектре ЯМР ^1H наблюдается при 13 м.д., что свидетельствует о внутримолекулярной водородной связи между протоном аминогруппы и кетогруппой пиринового цикла и подтверждает показанную конфигурацию соединений.

В связи с тем, что хромон **2.29** получен из того же 1,3-дикетона **2.30**, что и хромон **2.28**, но с меньшим числом стадий, предпочтительней использовать 3-незамещенные бензопираны в синтезе β -кетонаминов.

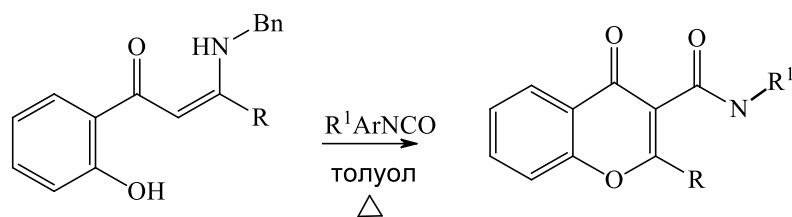
Схема 2.7

Таблица 4 Условия оптимизации получения соединения **2.24**.

Субстрат	Растворитель	Время реакции, ч	Выход Продукта, %
2.29	Толуол	24	84
2.29	Этанол	48	85
2.29	ТГФ	24	78
2.30	EtOH	7	23,8
2.28	Толуол	24	63

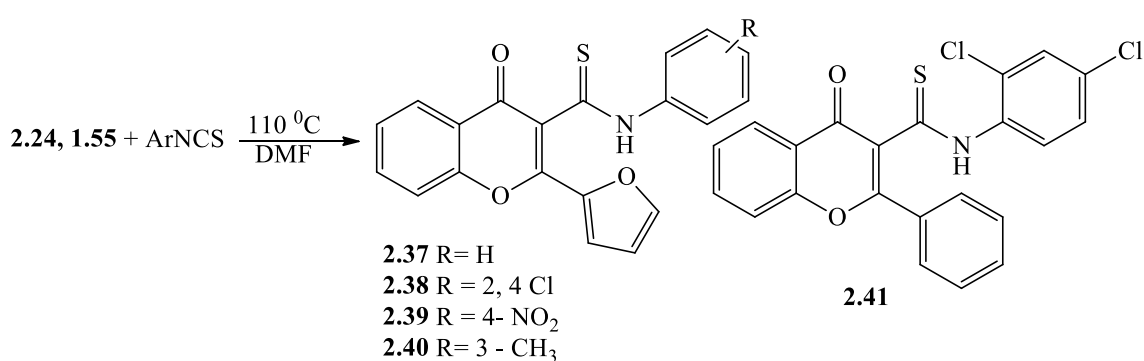
Реакция полученных β -енаминов **2.20-2.27** с изоцианатами привела к образованию карбамоилхромонов, содержащих заместитель в положении 2 **2.31-2.36** (схема 2.8). Характер протекания процесса не отличался от ранее описанного. Наблюдались те же закономерности влияния перечисленных факторов, как для 2-незамещенных карбоксамидов.

Схема 2.8

2.31 R=Ph R¹=Ph2.32 R= 4-CH₃-C₆H₄ R¹= Ph2.33 R= фуран-2-ил R¹= Ph2.34 R= фуран-2-ил R¹=4-CF₃-C₆H₄2.35 R= фуран-2-ил R¹= 2,4-Cl-C₆H₃2.36 R= 2-тиофен-2-ил R¹= 2,4-Cl-C₆H₃

При взаимодействии с субстратами **2.24**, **1.55** с изотиоцианатами были впервые получены 2-арил-3-тиокарбамоилхромоны (схема 2.9). Реакция протекает только в полярном растворителе, ДМФА.

Схема 2.9



2.37 R= H

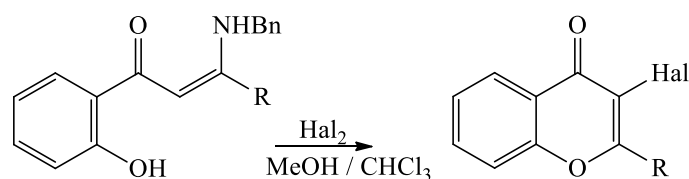
2.38 R= 2, 4 Cl

2.39 R= 4- NO₂2.40 R= 3 - CH₃

2.41

Подход к хромонам с заместителем в положении 2, основанный на взаимодействии с β-енаминонами, можно успешно использовать и для других электрофилов. Исследование реакции иодирования полученных β-кетоенаминов показало, что выходы целевых продуктов сильно зависят от освещения и растворителя. Взаимодействие β-кетоенамина с фуранильным заместителем **2.33** с иодом в хлороформе привело к образованию иодпроизводного **2.42** с выходом 23%, тогда как в метаноле выход продукта повысился до 33%. При проведении реакции в темноте, в метаноле соответствующее иодпроизводное **2.42** было выделено с выходом 66%, а иодирование β-кетоенаминов с фенильным или *n*-толильным заместителем **2.43**, **2.44** удалось провести с выходами 65–76%. Надо отметить, что ранее описанными методами синтеза [141-143] получить соединение **2.42** не удавалось.

Схема 2.10

Hal=I R= **2.42** фуран-2-ил, **2.43** Ph, **2.44** 4-Me-C₆H₄Hal=Br **2.45** R= фуран-2-ил

2.2 Исследование реакционной способности 3-карбамоилхромонов

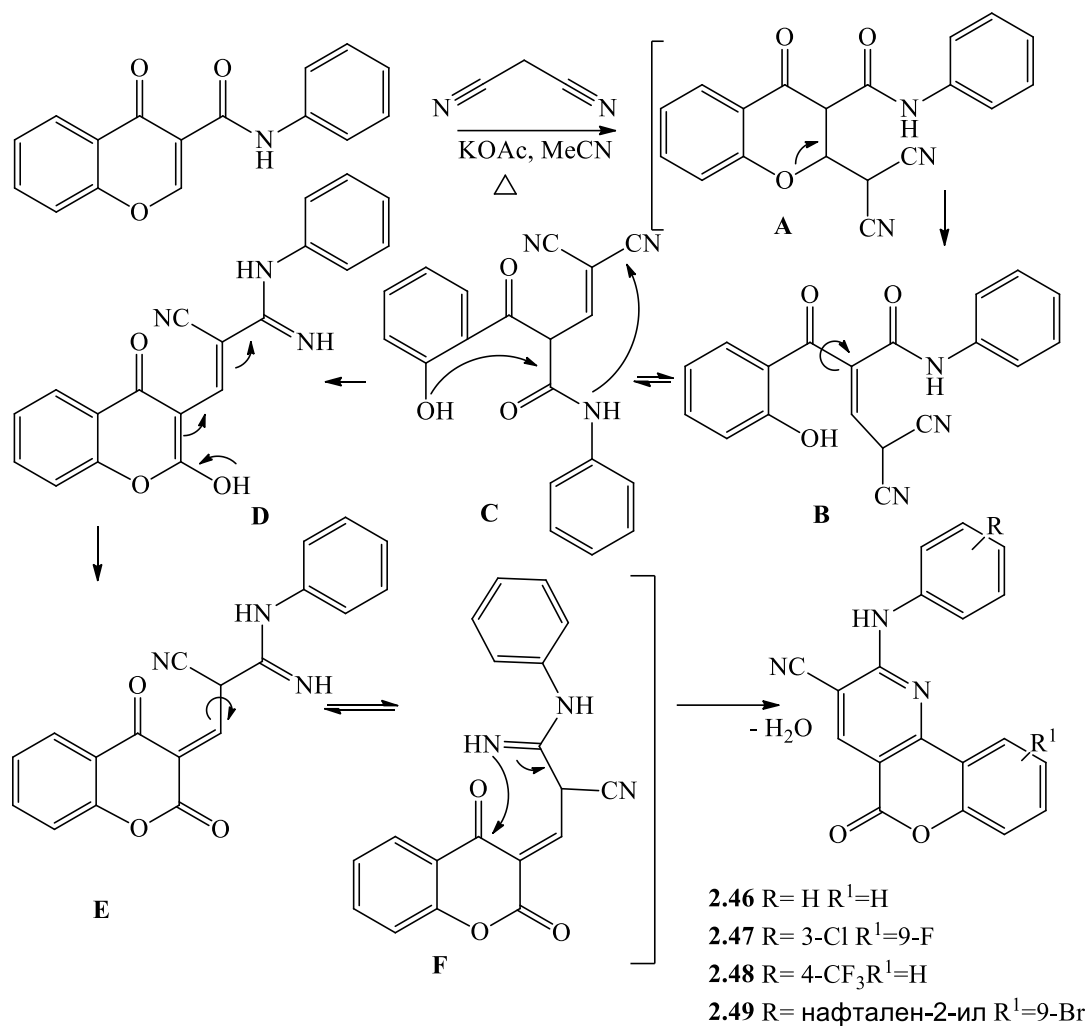
Хромоны с пуш-пульной активацией двойной связи за счет электроноакцепторных заместителей в положении 3, акцепторной карбонильной группы и донорного атома кислорода в положении 1 активно вступают в нуклеофильные реакции, для которых чаще всего первичная атака нуклеофила протекает по положению 2, несмотря на наличие в этой молекуле других электрофильных центров. После присоединения нуклеофилов к двойной связи γ -пироновому кольцу для этих соединений характерны различные реакции рециклизации, приводящие к разнообразным продуктам [144]. Хорошо исследована реакционная способность хромонов, содержащих в положении 3 такие электроноакцепторные группы, как формильную, циано, сложноэфирную и карбоксильную, в меньшей степени карбамоильную группу [145-147]. Совсем не исследованы реакции с *N*-замещенными карбамоилхромонами.

2.2.1 Реакция 3-карбамоилхромонов с малонитрилом

Значительный интерес представляют реакции хромонов с нитрилами, активированные электроноакцепторными заместителями. Нами исследовалось влияние растворителей и оснований на процесс взаимодействия карбамоилхромонов с малонитрилом. Оказалось, что реакция 3-карбамоилхромонов с малонитрилом приводит к образованию ранее неописанных 5-оксо-2-ариламино-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов **2.46-2.49**, наилучшие выходы продуктов были достигнуты при проведении реакции в присутствии ацетата калия в ацетонитриле.

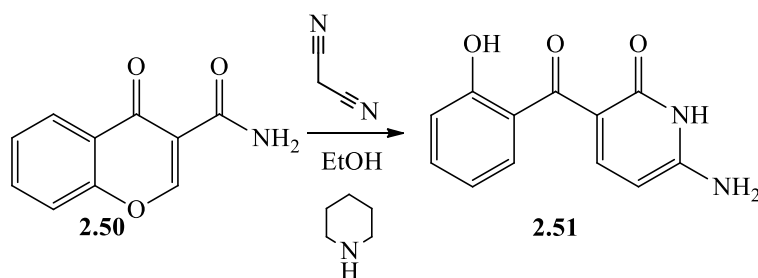
Взаимодействие, по-видимому, сопровождается домино-процессами, включающими реакцию Михаэля, протекающую по положению С-2 (**A**) γ -пироновому кольцу, за которой следует ретрореакция Михаэля с раскрытием пиронного цикла (**B**), циклизация с участием гидроксильной группы (**C**) приводит к новому пирону (**D**). Перегруппировка в соединение **E** и на последней стадии – взаимодействие иминогруппы с карбонильным фрагментом (**F**) завершается образование хромонопиридинов **2.46-2.49** (схема 2.11).

Схема 2.11



Следует отметить, что ранее описанная реакция малононитрила с *N*-незамещенными-3-карбамоилхромонами протекает другим путем с образованием иминодигидропиридинов (схема 2.12) [148]. В нашем случае, по-видимому, анилиновый фрагмент в промежуточном соединении **C**, в отличие от аминогруппы в *N*-незамещенных-3-карбамоилхромонах, способен вступать в перегруппировку, что после гетероциклизации с участием гидроксигруппы приводит к образованию хромонопиридинов.

Схема 2.12



Структура соединений **2.46-2.49** доказывалась на основании данных ИК и ЯМР-спектроскопии.

Для соединения **2.46** структура подтверждена методом РСА. Кристаллы, пригодные для исследования, получены из пересыщенного раствора соответствующего соединения в ДМСО/MeCN.

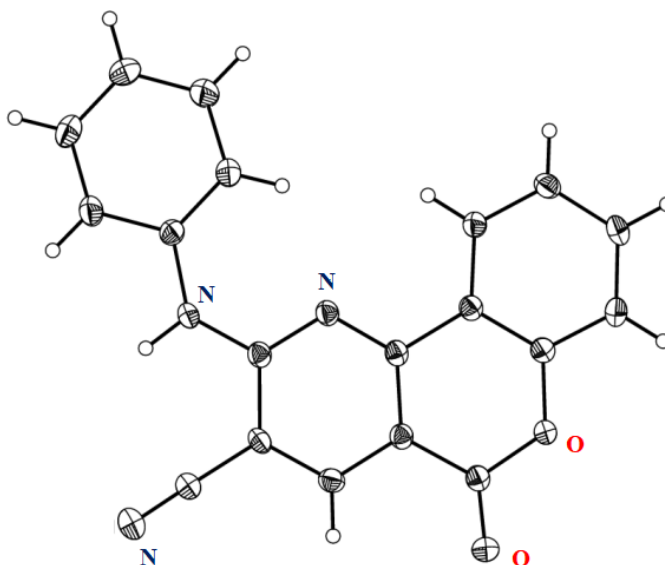


Рисунок 1 Молекулярная структура 5-оксо-2-фениламино-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **2.46**

Из данных РСА следует, что плоский хромоновый фрагмент сопряжен с пиридиновым циклом, фениламинный заместитель разупорядочен.

Следует отметить, что хромонопиридины представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений. Они исследуются как сердечно-сосудистые, противовоспалительные, антиастматические средства, антибактериальные [149], антиоксидантные [150], некоторые из них также демонстрируют противогрибковые [151], противовирусные [152], антипролиферативные и противораковые свойства [153], являются ингибиторами андрогенного рецептора [154] и селективными модуляторами глюкокортикоидного рецептора [155].

2.3 Синтез производных 3-карбамоилхромона с потенциальной биоактивностью

Бензопираны проявляют высокую аффинность к протеиновым рецепторам и ферментам и, как следствие, 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 носителем фармакофоров.

Разработанный нами метод использовался в создании 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, доступность которых стала возможной 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 [156]. При этом отмечается отсутствие резистентности к испытанным соединениям. Особое внимание уделялось в работе синтезу противотуберкулезных соединений, учитывая, что в настоящее время потребность в новых эффективных противотуберкулезных соединениях очень высока из-за все возрастающей резистентности бактерий к существующим препаратам.

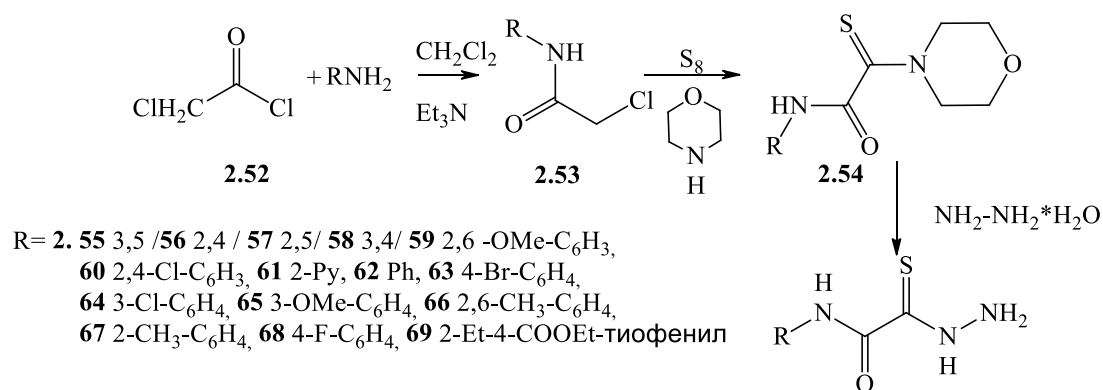
Перед тем, как синтезировать карбамоилхромоны, содержащие гидразонные фрагменты, мы получили более простые гидразоны, чтобы на них изучить активность этих фрагментов, в том числе их комплексообразующие свойства, и потом использовать наиболее перспективные соединения в создании новых карбамоилхромонов.

2.3.1 Синтез производных хромонов на основе гидразидов оксаминовой кислоты

В данном разделе работы описан синтез 5-хромон-дигидро-1,3,4-тиадиазолов и их спектральные характеристики. Эти соединения исследовались в качестве лигандов в реакции комплексообразования с хлоридами меди(II), кобальта(II), никеля(II). Следует отметить, что ранее хромонсодержащие тиогидразиды оксаминовых кислот описаны не были.

Синтезировали тиогидразиды оксаминовых кислот на основе разработанного ранее подхода, заключающегося во взаимодействии гидразингидрата с N-R-морфолино-тиоксамидами из реакционной смеси соответствующих α -хлорацетамидов с раствором элементной серы в морфолине [157]. α -Хлорацетамиды **2.52** получали реакцией аминов с ацетилхлоридом в ДМФА [158]. В качестве аминов использовали содержащие различные заместители анилина или 2-аминопиридин (схема 2.13).

Схема 2.13



Широкий ряд дигидротиадиазолов **2.78-2.107** (схема 2.16, таблица 5), необходимый для исследования зависимости структура- биоактивность, синтезировали конденсацией тиогидразидов оксаминовых кислот **2.55-2.69** [159, 160] и 3-формилхромонов **2.75** и **2.77**, полученных из различных 2-гидроксиацетофенонов [161, 162] по реакции Вильсмейера - Хаака или при щелочном гидролизе 3-цианохромона **2.76** (схема 2.14, 2.15).

Схема 2.14

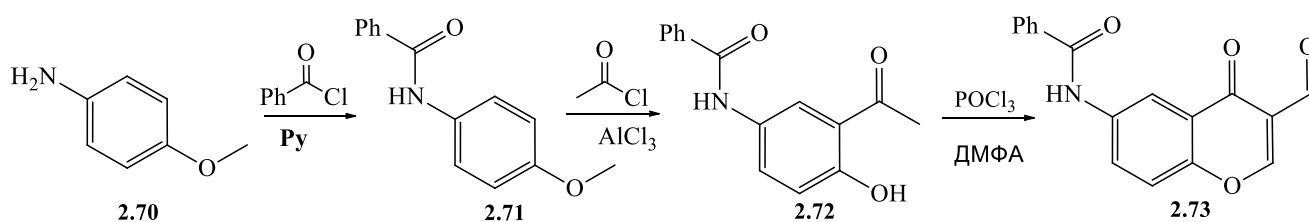


Схема 2.15

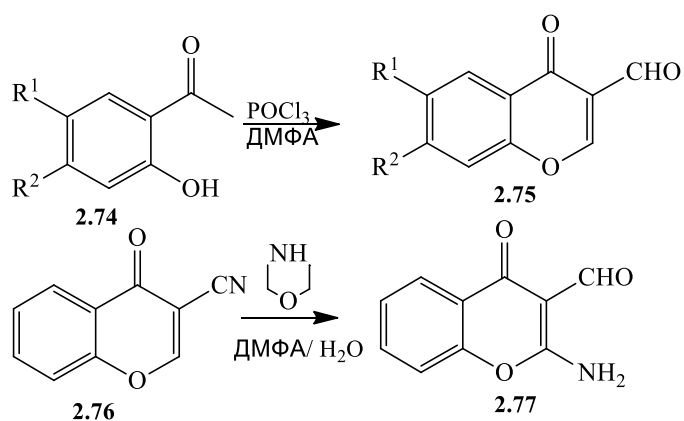


Схема 2.16

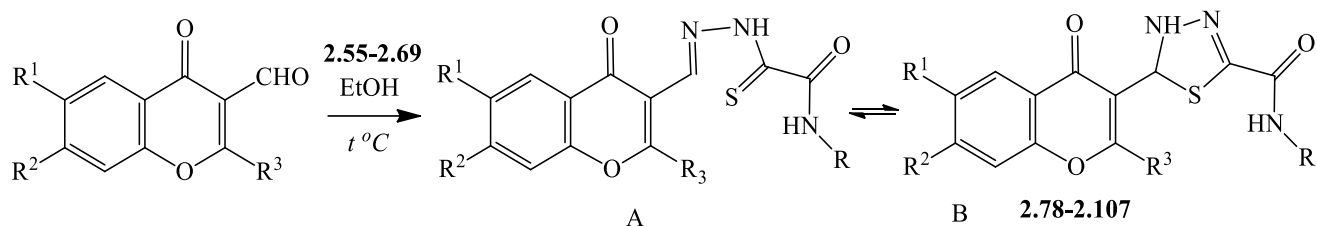
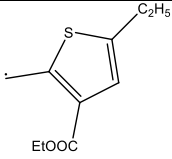


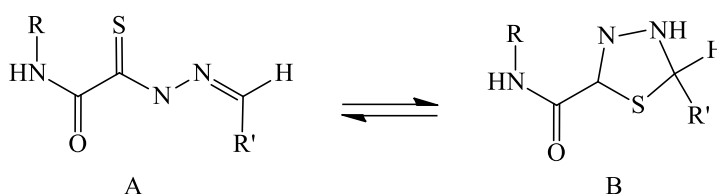
Таблица 5 Структура дигидротиадиазолов.

Номер соединения	R	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
2.78	Ph	H	H	H	69
2.79	п-F-C ₆ H ₄	H	H	H	60
2.80	Ph	H	OH	H	70
2.81	Ph	Br	OH	H	70
2.82	п-F-C ₆ H ₄	H	OH	H	65
2.83	п-F-C ₆ H ₄	Br	OH	H	66
2.84	Ph	F	H	H	52
2.85	п-F-C ₆ H ₄	F	H	H	40
2.86	п-OMe-C ₆ H ₄	H	OH	H	55
2.87	п-OMe-C ₆ H ₄	Br	OH	H	62
2.88	п-OMe-C ₆ H ₄	F	H	H	49
2.89	п-OMe-C ₆ H ₄	H	H	H	46
2.90	3,4,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₂	F	H	H	70
2.91	2,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	F	H	H	60
2.92	2,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	H	H	H	70
2.93	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	F	H	H	71
2.94	2-Py	H	H	H	59
2.95	2-Py	H	OH	H	53
2.96	2-Py	H	OMe	H	41
2.97	2-Py	F	H	H	61
2.98	Ph	H	H	NH ₂	53
2.99	п-F-C ₆ H ₄	H	H	NH ₂	55
2.100	п-OMe-C ₆ H ₄	H	H	NH ₂	85
2.101		H	H	H	49
2.102		Br	OH	H	74
2.103		H	H	NH ₂	64

2.104		F	H	H	59
2.105	Ph	PhC(O)NH	H	H	58
2.106	п-F-C ₆ H ₄	PhC(O)NH	H	H	61
2.107	2,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₄	PhC(O)NH	H	H	55

Ранее наши исследования кольчато-цепной таутомерии тиогидразонов салицилового альдегида показали, что в растворе присутствует равновесная смесь двух форм, линейной **A** и циклической **B** (схема 2.17) [163].

Схема 2.17



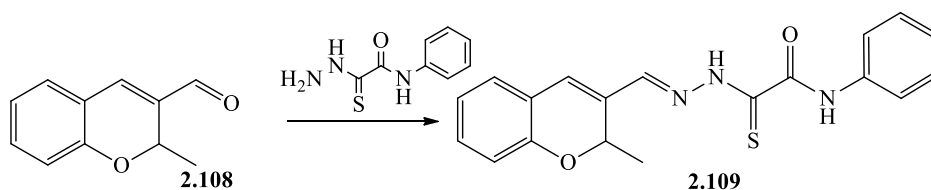
Следует отметить, что на основании данных спектров соединения **2.78-2.107** существуют в растворе ДМСО в виде единственной таутомерной циклической формы 4*H*-хромен-3-ил-4,5-дигидротиадиазол-4-карбоксамидов.

Вместо гидразинильного протона в спектре ЯМР ¹H наблюдается синглет тиадиазола при 6.5-9.1 м.д., что также указывает на присутствие внутримолекулярных водородных связей между HC-N протоном и кетогруппой пиринового цикла. В спектре ЯМР C¹³ присутствует сигнал C¹⁰ при 55-70 м.д. и отсутствует сигнал C=S в области 180-200 м.д. Таким образом, можно сделать вывод, что равновесие в растворе полностью смещено в сторону циклической формы. *E*-Конфигурация лиганда в линейной форме подтверждена РСА комплекса меди **2.78a**.

В ИК-спектрах всех синтезированных лигандов наблюдаются пики колебаний фрагмента C=O в области 1650-1700, C=N и C-N в области 1500-1660, N-N в области 1020-1090 см⁻¹. Обычно частота колебания связи C=S, согласно литературе [164], наблюдается в области 1080-1230, а в нашем случае такого пика не было, что свидетельствует о существовании лиганда в кристаллическом состоянии также в циклической форме.

С целью изучения влияния бензопираноновой системы на биологическую активность соединений нами был синтезирован гидразон **2.109** (схема 2.18).

Схема 2.18

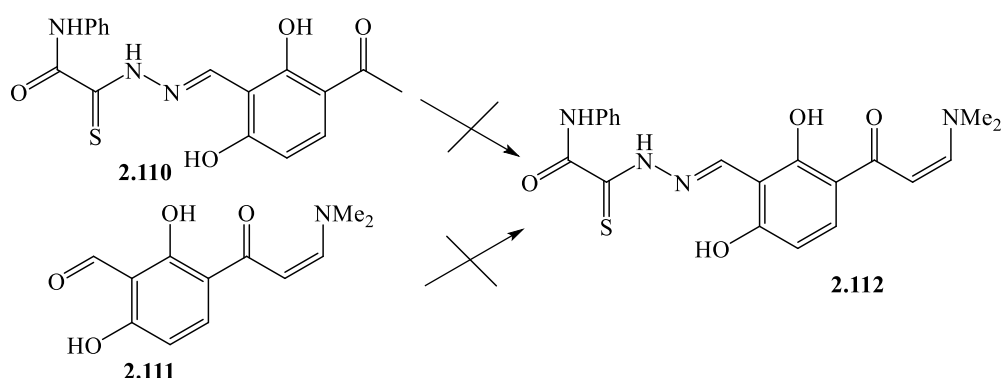


Проведенные испытания показали, что этот гидразон обладает противотуберкулезной активностью (см. раздел 2.5, посвященный биологическим испытаниям полученных соединений), поэтому был осуществлен синтез 3-карбамоилхромонов, содержащих гидразонный фрагмент

2.3.2 Гидразоны на основе 3-карбамоилхромонов

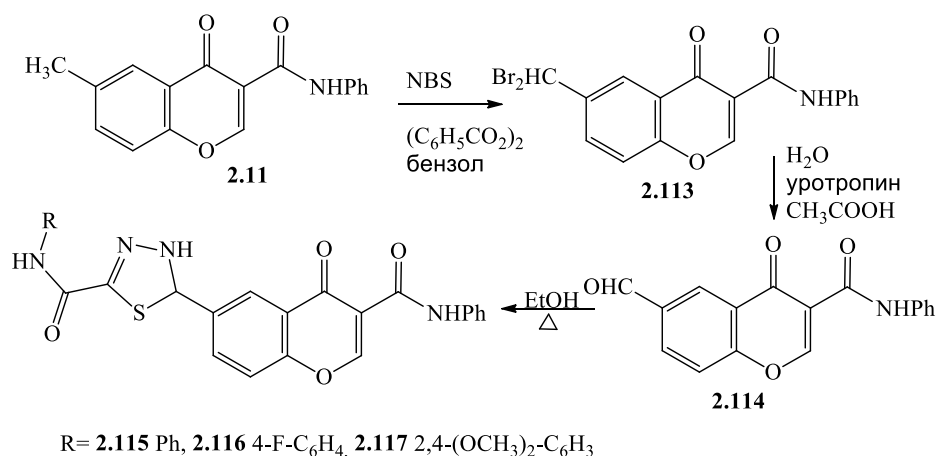
Первоначально предполагалось получить енаминон **2.112** для реакции с изоцианатами из гидразона **2.110** или из енаминона **2.111**. Синтез целевого соединения **2.112** осуществить не удалось из-за большого количества побочных реакций в обоих процессах (схема 2.19).

Схема 2.19



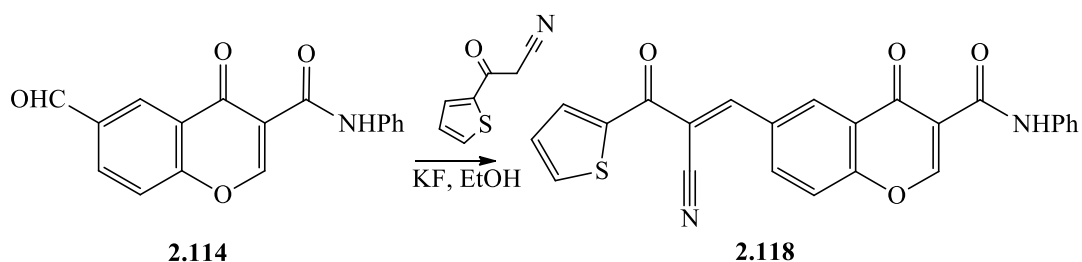
Альтернативный подход (схема 2.20), бромирование 6-метил-3-карбамоилхромона **2.11**, последующий кислотный гидролиз и конденсация с гидразидами **2.56**, **2.62**, **2.68**, позволил впервые получить карбамоилхромоны, содержащие модифицированную формильную группу в бензольном цикле хромоновой системы **2.115-2.117**.

Схема 2.20



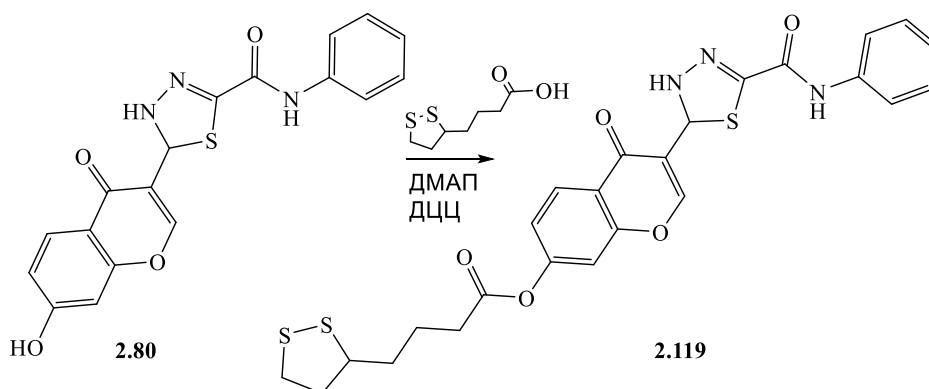
Синтезированное соединение **2.114** представляет несомненный интерес для создания широкой серии различных новых производных, которые можно получить реакцией с реагентами, содержащими активный метиленовый фрагмент. Например, был получен продукт конденсации с кетонитрилом **2.118** (схема 2.21)

Схема 2.21



Наряду с вышеперечисленными лигандами нами был синтезирован с участием липоевой кислоты и дигидротиадиазола **2.80**, содержащего гидроксильную группу, бифункциональный ауорофильный лиганд, способный взаимодействовать с ионами переходных металлов и адсорбироваться на поверхности золота, который может представить интерес в создании наногибридных биметаллических структур (схема 2.22).

Схема 2.22



2.3.3 Получение координационных соединений из дигидротиадиазолов

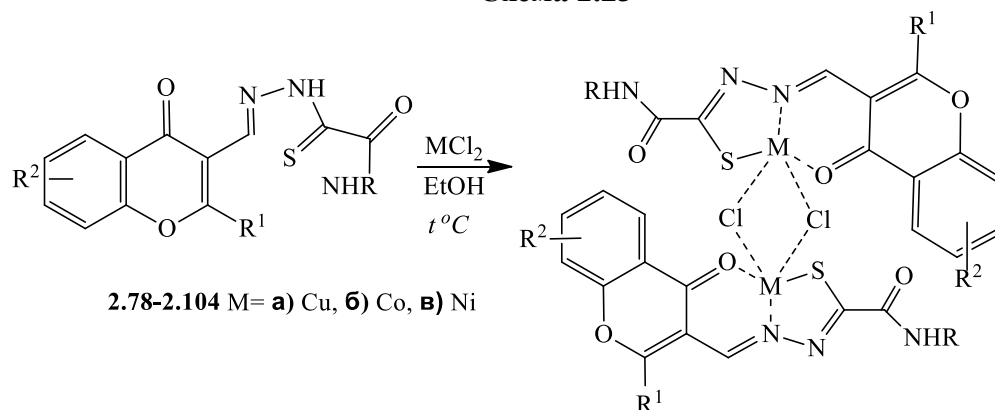
Тиогидразиды являются перспективным классом тридентатных лигандов из-за наличия в структуре атомов и жесткого, и мягкого донорного характера и разнообразного координационного поведения. Комплексы производных хромонов, полученные на основе тиосемикарбазонов, обладают цитотоксической [165], противомикробной, противотуберкулезной, противораковой и антиоксидантной активностью [166]. Из литературы известно, что в ряде случаев биологическая активность органических молекул проявляется или усиливается в координационных соединениях [167].

Мы синтезировали соответствующие комплексы дигидротиадиазолов на основе формилхромонов и тиогидразидов оксаминовых кислот с медью, кобальтом и никелем. Подобные соединения с тиосемикарбазоной группой, описанные в литературе, проявляли противотуберкулезную активность [168-170].

Для получения координационных соединений, растворы лигандов **2.78-2.104** в этаноле были смешаны в эквимольных количествах с этанольными растворами хлоридов переходных

металлов (Cu^{II} , Co^{II} , Ni^{II}). Полученные смеси кипятили в течение 1 ч, затем оставляли до образования кристаллического осадка (схема 2.23). Комплексы с композицией $(\text{L-H})_2\text{M}_2\text{Cl}_2$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Co}, \text{Ni}$) были получены во всех случаях (L- общее обозначение для органических лигандов). Следует отметить, что масс-спектры комплексов **2.78б**, **2.79а**, **2.102а** при распылении электроспреем показали пик $(\text{L-H})\text{MeCl}$, что, предположительно, может свидетельствовать о способности координационных соединений диссоциировать в растворе метилового спирта.

Схема 2.23



Фрагменты органических лигандов в комплексах раскрываются и находятся в линейной форме Б, которая идентифицирована на основании сравнения ИК-спектров (рис. 2) гидразидов, дигидротиадиазолов и комплексов, для одного из которых, **2.78а**, установлена абсолютная конфигурация методом РСА. Мы наблюдаем в ИК-спектрах значительное смещение поглощения связи N-N к характерным для гидразидов частотам. В сравнении с исходным лигандом у комплексов колебание связи C=N смещено в область 1620-1600, что подтверждает координацию иона металла атомом азота C=N. Также в результате комплексообразования смещаются пики колебаний связи C=O. Полоса колебаний связи C=S отсутствует в ИК-спектрах координационных соединений, что свидетельствует о существовании лиганда в комплексе в виде тиоенольного таутомера. Также исчезает одна из полос колебаний N-H, что подтверждает представленную структуру. Природа комплексообразователя, исходя из вышеописанного, не оказала влияния, и структура всех координационных соединений Cu, Co, Ni для всех лигандов идентична.

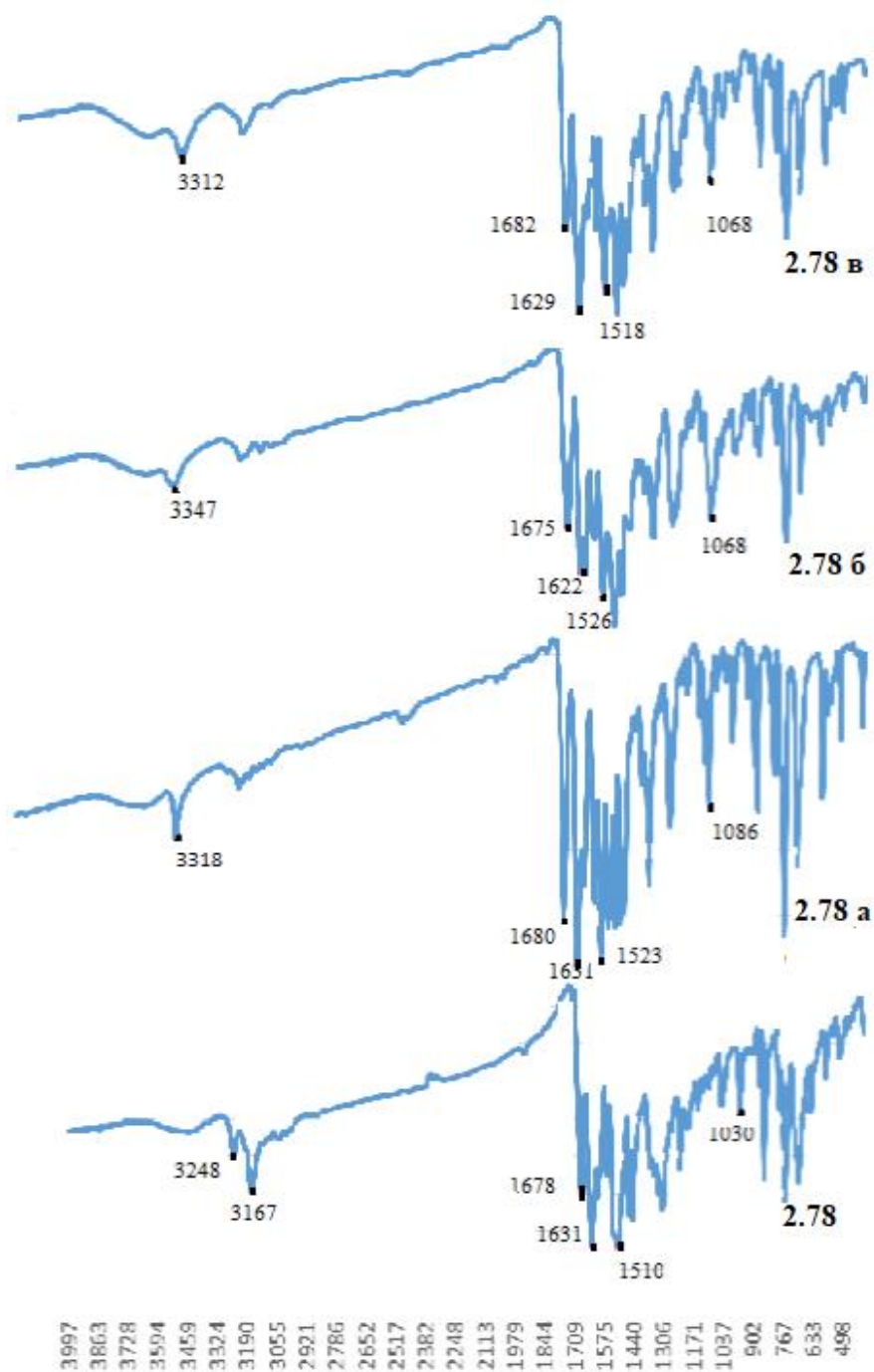


Рисунок 2 Сравнение ИК-спектров лиганда **2.78** и его координационных соединений меди **2.78а**, кобальта **2.78б**, никеля **2.78в**.

Электронные спектры поглощения для всех комплексов показали высокоинтенсивную $\pi\text{-}\pi^*$ полосу хроменого цикла в области 260-270 нм ($\epsilon=30000\text{-}5600$ л моль $^{-1}\text{см}^{-1}$) [171]. Кобальтовые, медные и никелевые комплексы лигандов с ариламидной группой показывают также три дополнительных полосы в УФ и видимой области спектра около 300 нм ($\epsilon\sim 20000\text{-}36000$ л моль $^{-1}\text{см}^{-1}$), 340 нм ($\epsilon\sim 28000\text{-}48000$ л моль $^{-1}\text{см}^{-1}$) и 430 нм ($\epsilon\sim 10000\text{-}20000$ л моль $^{-1}\text{см}^{-1}$) или две -широкий пик при 300 нм ($\epsilon\sim 10000\text{-}30000$ л моль $^{-1}\text{см}^{-1}$) и 450 нм ($\epsilon\sim 10000\text{-}16000$ л

моль⁻¹см⁻¹) (рис. 3). Полосы в области УФ также относятся к π - π^* переходам в молекулах лигандов.

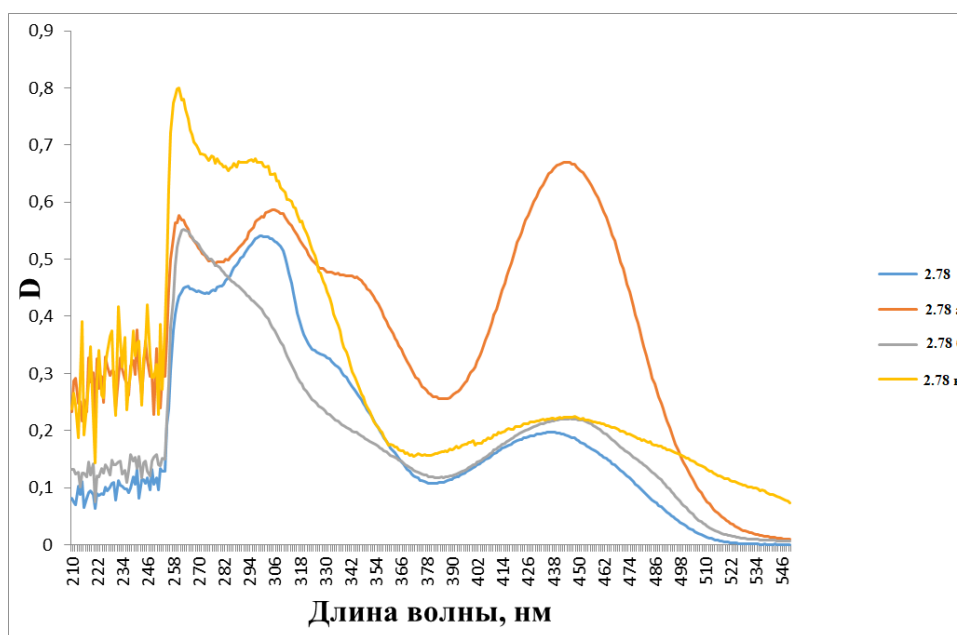


Рисунок 3 спектр поглощения соединений **2.78**, **2.78а**, **2.78б**, **2.78в**, в растворе ДМСО 10^{-5} М.

Для тиофенсодержащих комплексов Co^{2+} **2.101-2.104б** в спектре наблюдаются также две дополнительные полосы поглощения при 300 нм ($\epsilon \sim 30000$ л моль⁻¹см⁻¹) и 430 нм ($\epsilon \sim 17000$ л моль⁻¹см⁻¹), для комплексов **2.101-2.104а** Cu^{2+} при 350 нм ($\epsilon \sim 21000$ л моль⁻¹см⁻¹) и 420 нм ($\epsilon \sim 29000$ л моль⁻¹см⁻¹). Спектры комплексов **2.101-2.104в** Ni^{2+} сложнее: в области 260-400 нм наблюдается широкая полоса поглощения с пятью максимумами. Описанные сигналы в УФ области можно отнести к различным π - π^* -переходам в двух конформационных изомерах с разными спиновыми состояниями, что ранее было описано для никелевых комплексов оснований Шиффа 2-пиразолин-5-тионов [172].

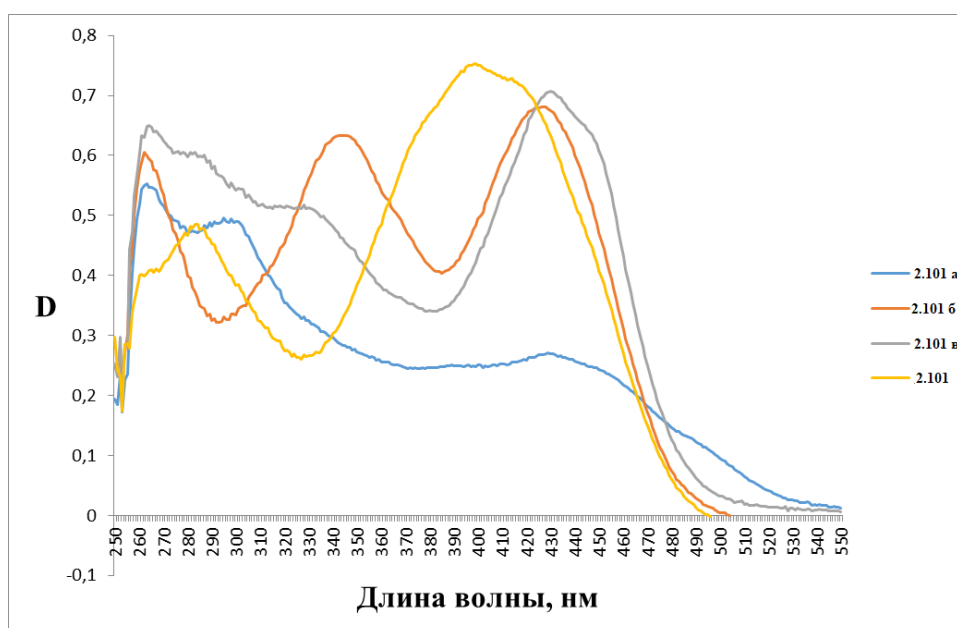


Рисунок 4 спектр поглощения соединений **2.101а**, **2.101б**, **2.101в** в растворе ДМСО 10^{-5} М.

Лиганды **2.86-2.89** с метоксизамещенным ариламидным фрагментом показывают низкоинтенсивную полосу $n-\pi$ -перехода при 450 нм. В спектре лиганда **2.89** наблюдается широкая полоса 250-390 нм с двумя плечами и пиком при 304 нм ($\epsilon \sim 10600$ л моль⁻¹см⁻¹) (рис. 5). В спектрах координационных соединений этого лиганда в УФ и видимой области вместо части полосы имеются пики при 260 нм ($\epsilon \sim 60000$ л моль⁻¹см⁻¹), 300 нм ($\epsilon \sim 58000$ л моль⁻¹см⁻¹), 350 нм ($\epsilon \sim 50000$ л моль⁻¹см⁻¹), а также полоса при 440 нм ($\epsilon \sim 20000$ л моль⁻¹см⁻¹).

Для сигналов в видимой области всех координационных соединений наблюдается батохромный сдвиг на ~ 50 нм по сравнению со свободными лигандами, и их можно отнести к переносу заряда от лиганда к металлу в молекуле комплекса [173].



Рисунок 5 спектр поглощения соединений **2.89**, **2.89а**, **2.89б**, **2.89в**, в растворе ДМСО 10^{-5} М

Абсолютная конфигурация комплекса **2.78а** была определена методом РСА. Кристаллографические данные и уточняющие параметры приведены в приложении. Выбранные длины связей и величины углов приведены в таблице 6. Молекулярная структура соединения **2.78а** и нумерация атомов для лигандов, и для комплексов представлены на рисунке 6. Кристаллы, подходящие для структурного исследования, были получены методом медленной диффузии диэтилового эфира в раствор CuCl_2 в этиловом спирте и лиганда в хлористом метиле (1:1).

Координационное соединение симметрично относительно плоскости металлов, представляет биядерный комплекс $(L-H)_2\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ связанный через атомы хлора. Лиганды практически копланарны и развернуты на 180° друг к другу. Координационная геометрия атомов меди(II) – искаженная тригональная бипирамида. Атом металла окружен двумя хлорид-анионами, альдиминным атомом азота, атомом серы, тиольной группы, и кетогруппой пиринового кольца. Соответствующие донорные атомы и атом меди образуют два практически копланарных металлоцикла – пяти- и шестичленного, ариламидный фрагмент слегка

разупорядочен. Плоскость, образованная атомами хлора и меди, представляет собой искаженный квадрат, практически перпендикулярный плоскостям лигандов с отклонением на 3.65° .

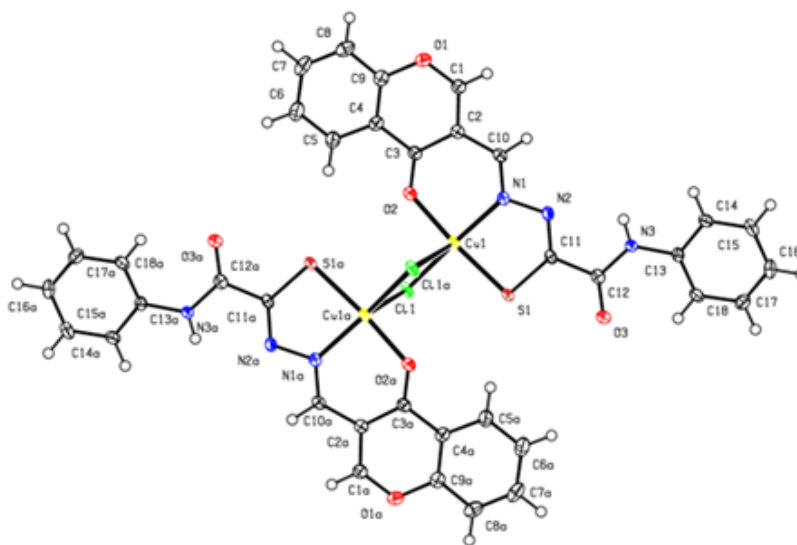


Рисунок 6 Молекулярная структура комплекса **2.78a**

Таблица 6 Длины связей [\AA] и углы [$^\circ$] для комплекса **2.78a**

Длина связи	d (\AA)	Угол связи	ω ($^\circ$)	Угол связи	ω ($^\circ$)
Cu(1)-O(2)	1.968(2)	O(2)-Cu(1)-N(1)	90.14(8)	O(2)-Cu(1)-Cl(1)#1	87.10(6)
Cu(1)-N(1)	2.008(2)	O(2)-Cu(1)-S(1)	175.14(6)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)#1	114.81(7)
Cu(1)-S(1)	2.2321(8)	N(1)-Cu(1)-S(1)	85.32(7)	S(1)-Cu(1)-Cl(1)#1	96.37(3)
Cu(1)-Cl(1)	2.3305(7)	O(2)-Cu(1)-Cl(1)	90.70(6)	Cl(1)-Cu(1)-Cl(1)#1	89.62(3)
Cu(1)-Cl(1)#1	2.6500(8)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)	155.56(7)	Cu(1)-Cl(1)-Cu(1)#1	90.38(3)
Cl(1)-Cu(1)#1	2.6500(7)	S(1)-Cu(1)-Cl(1)	92.72(3)	C(10)-N(1)-N(2)	113.2(2)

Следует отметить, что при взаимодействии гидразохромонов с хлоридом меди в спирте образуются биядерные комплексные соединения в отличие от их аналогов, содержащих карбонильные группы вместо тиокарбонильных, которые образуют мооядерные комплексы. Известно, что биядерные комплексы меди обладают более высокой биологической активностью по сравнению с мооядерными [174].

2.3.4 Электрохимические исследования

Для установления окислительно-восстановительных способностей лиганды **2.78**, **2.79**, **2.81**, **2.84**, **2.89**, **2.92**, **2.101**, **2.103** и их координационные соединения были исследованы методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) на стеклоуглеродном (СУ) электроде в растворах ДМФА в присутствии 0.1 М Bu_4NClO_4 в качестве индифферентного электролита.

Потенциалы электрохимического окисления и восстановления, измеренные относительно $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}(\text{нас.})$, представлены в Табл. 9. На рис. 6, 7 и в приложении приведены вольтамперные кривые исследованных соединений.

Восстановление всех изученных лигандов на СУ электроде обычно происходит в три стадии при потенциалах -0.93 - -2.04 В (исключение составляют соединения **2.79** и **2.103**, для которых восстановление протекает в две стадии; см. Таблицу 11).

Для большинства лигандов все стадии восстановления являются необратимыми, кроме фенолсодержащих лигандов **2.81** и **2.102**, для которых после первого пика восстановления на ЦВА наблюдается обратный пик восстановления. Окисление молекул лигандов протекает в две необратимых стадии при 0.94 – 1.68 В (таблица 9, рис. 6).

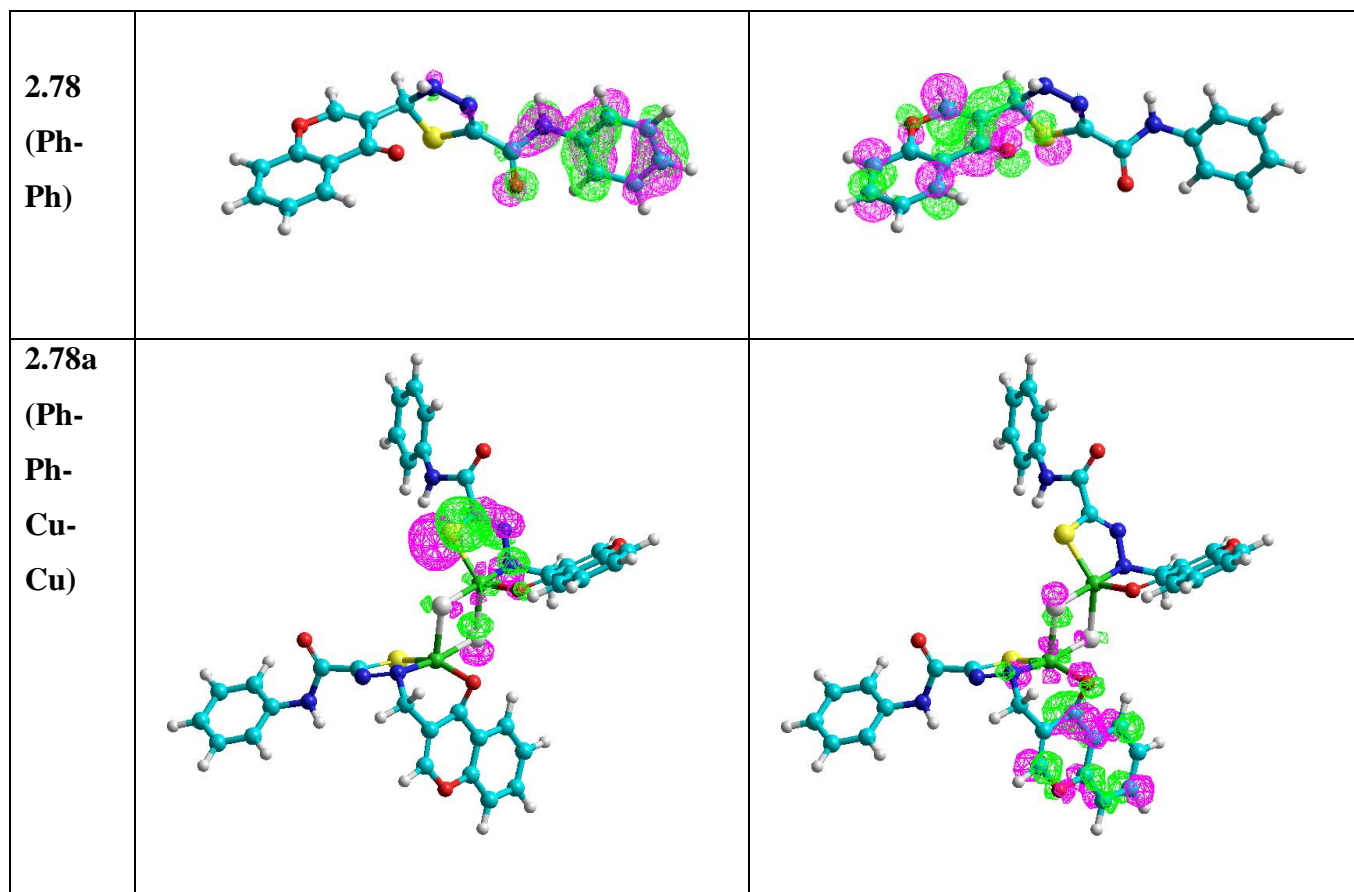
Проведенные квантово-механические расчеты лигандов полуэмпирическим методом РМЗ показали различие между ариламидными и тиофениламидными лигандами из чего следует различное поведение в ОВР (таблицы 7, 8).

Показано (таблица 7), что ВЗМО локализованы на ариламидном фрагменте. Сопряженная хромоногидразоновая система вносит существенный вклад в НСМО. Исходя из этого, можно предполагать, что на потенциалы окисления соединений **2.78**, **2.79**, **2.81**, **2.84**, **2.89** преимущественно будут влиять заместители в бензольном цикле, а на потенциалы восстановления – заместители в хромоновом фрагменте.

Величины измеренных потенциалов окисления и восстановления подтверждают расчетные данные: так, величины первых потенциалов окисления соединений **2.79**, **2.81**, **2.84**, имеющих различные заместители в хромоновом фрагменте и одинаковый бензамидный фрагмент, лежат в диапазоне 0.95 - 1.12 В, то есть различаются не более чем на 0.17 В. В то же время, для соединений **2.78**, **2.89**, имеющих заместители разной природы (донорные или акцепторные) в ариламидном фрагменте, первые потенциалы окисления различаются сильнее (в диапазоне 0.92 - 1.17 В, диапазон потенциалов 0.25 В). Как и следовало ожидать, донорные заместители (ОМе) в ароматических фрагментах облегчают окисление, акцепторные (F) – затрудняют (см. таблицу 9).

Таблица 7 Расчет граничных орбиталей для соединения **2.78** и его комплекса меди **2.78a**

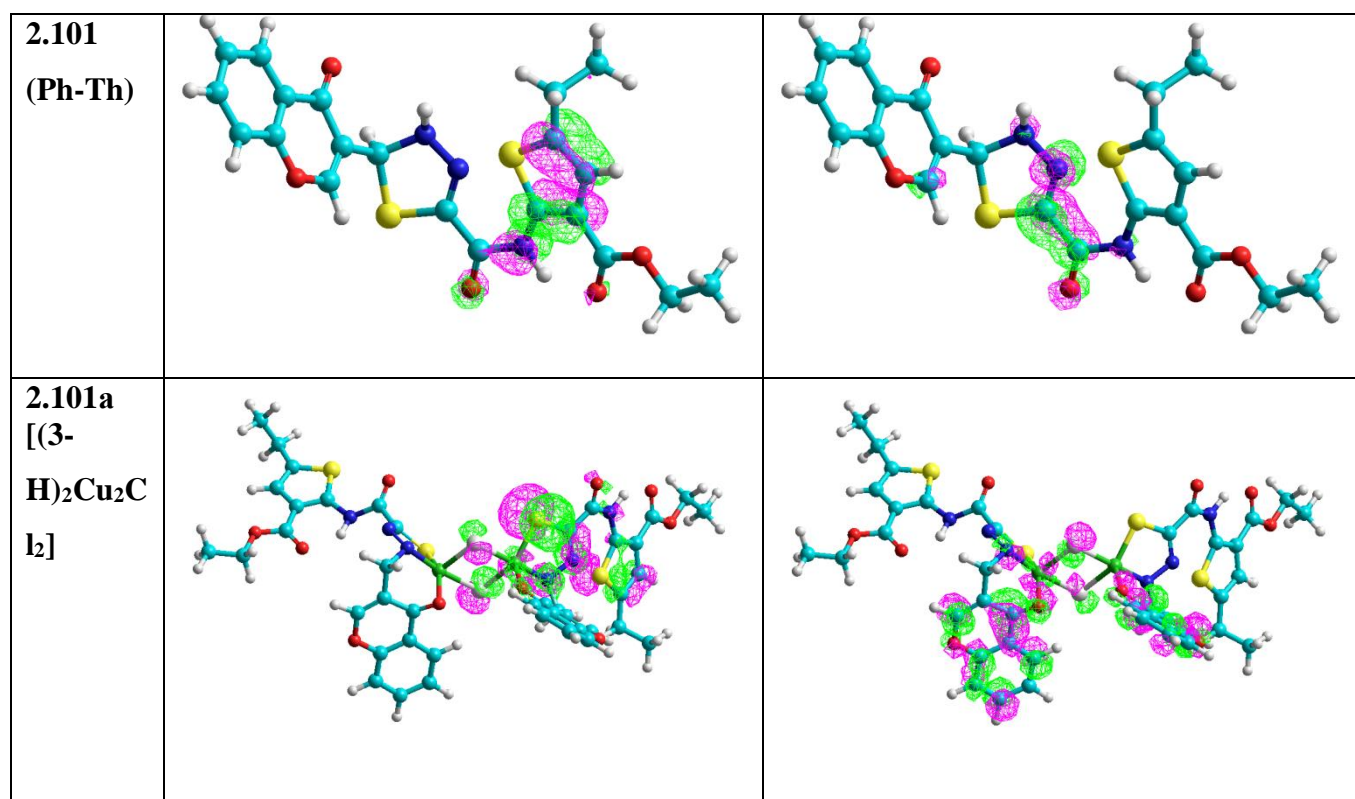
№ Соединения	ВЗМО	НСМО



Проведенные квантово-механические расчеты молекул тиофенсодержащих лигандов **2.101-2.103** показали, что ВЗМО исследуемых молекул в основном локализованы на амидотиофеновых фрагментах, а НСМО - на карбонилтиадиазольных фрагментах (таблица 8). Исходя из этого, можно предположить, что первоначальное окисление лигандов **2.101-2.103** должно происходить по тиофеновому, а восстановление – по карбонильной группе и сопряженному с ней тиадиазольному циклу. Такое предположение подтверждается меньшей разницей в первых потенциалах окисления лигандов (от 0.94 до 1.47 В), каждый из которых содержит одинаково замещенный тиофеновый цикл, по сравнению с разницей в первых потенциалах восстановления (от -0.93 до -1.10 В, в зависимости от заместителей в хромоновом фрагменте, соединенном с тиадиазольным циклом).

Таблица 8 Расчет граничных орбиталей для соединения **2.101** и его комплекса меди **2.101a**.

№ Соедине ния	ВЗМО	НСМО



На ЦВА медьсодержащих комплексов в сравнении со свободными лигандами в катодной области присутствуют два дополнительных квазиобратимых одноэлектронных пика в области менее отрицательных потенциалов (таблица 11), чем первый пик свободного лиганда, по-видимому, соответствующие переходам $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}$ и $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$. Как это было описано ранее на многочисленных примерах (см., например, [175-179]), восстановление Cu^{II} до Cu^{I} может происходить в области положительных потенциалов. На обратном скане вольтамперной кривой после прохождения этих пиков не наблюдается пиков окислительной десорбции металлической меди с поверхности электрода, что свидетельствует об устойчивости восстановленных форм комплексов (рис. 8-9, таблица 11) [180].

Окисление медьсодержащих комплексов происходит необратимо в две или три стадии, по-видимому, по координированному лигандному фрагменту, поскольку форма и потенциал пиков окисления на вольтамперных кривых мало отличаются от формы и потенциалов соответствующих пиков свободных лигандов. Сдвиг потенциалов окисления комплексов в область меньших потенциалов, по-видимому, обусловлен координацией с положительно заряженным ионом металла. Возможно также окисление по координированным хлорид-анионам, потенциал восстановления которых обычно находится при ~ 1.2 В [181, 182]. Такое отнесение пиков не противоречит данным квантово-механических расчетов формы граничных орбиталей (таблица 10) для тиофеновых соединений.

Кобальтсодержащие комплексы **2.786**, **2.796**, **2.816**, **2.896**, **2.1026** (первые пики восстановления при $E_{\text{red}} = -0.69$; -0.69 ; -0.83 В, и вторые пики восстановления при $E_{\text{red}} = -1.36$; -

1.36; -1.37В соответственно) и никельсодержащий комплекс **2.78в** ($E_{\text{red}} = -0.81; -1.40$ В), предположительно восстанавливаются первоначально по металлу, затем по лиганду: $L_2Cl_2Co^{II}Co^{II} \rightarrow L_2Cl_2Co^ICo^{II} \rightarrow L(L^-)Cl_2Co^ICo^{II}$

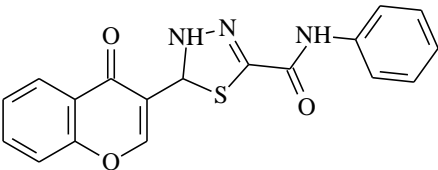
Таким образом, по электрохимическому поведению комплексы кобальта и никеля можно разделить на два типа: кобальтовый комплекс фенильного лиганда **2.78**, восстанавливающийся по металлу, и остальные комплексы, восстановление которых на первой стадии происходит по металлу, а на второй – по координированному лигандному фрагменту. Окисление кобальт- и никельсодержащих комплексов, как и комплексов меди, по-видимому, протекает по лигандному фрагменту. Кобальтсодержащий комплекс **2.102б** на основе лиганда **2.102**, содержащий ОН- и Вг-заместители в хромоновом фрагменте, по-видимому, на первой стадии обратимо восстанавливаются не по металлу, а по лиганду. Об этом свидетельствует отсутствие на ЦВА данных комплексов дополнительных пиков восстановления по сравнению с исходными лигандами. В пользу восстановления соединения **2.102б** по лиганду, а не по металлу, также свидетельствует сравнение его ЦВА-кривой с ЦВА медьсодержащего комплекса **2.101а**, на которой после двух пиков последовательного восстановления по меди имеется обратимый пик восстановления «по лиганду» при -1.23/-1.16 В.

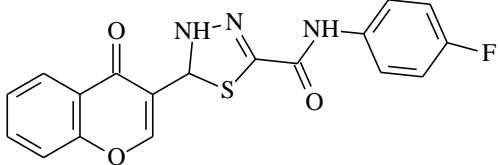
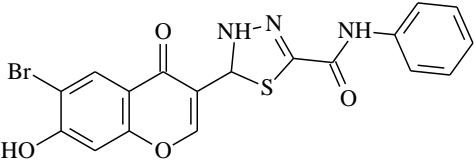
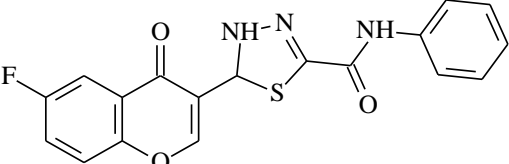
Никельсодержащий комплекс **2.103в** ($E_{\text{red}} = -0.85, -1.18$ В) предположительно восстанавливается первоначально по металлу, затем по лиганду:

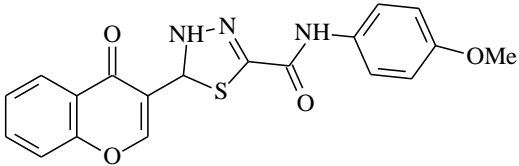
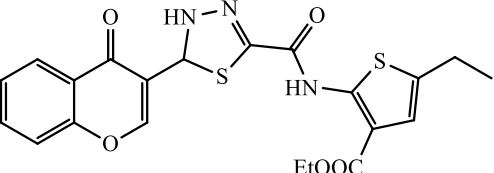
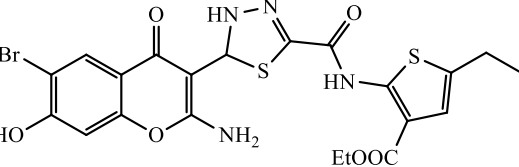
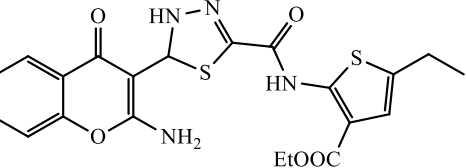


Окисление кобальт- и никельсодержащих комплексов, как и комплексов меди, по-видимому, протекает по лигандному фрагменту. Расчет граничных орбиталей комплексов показывает, что ВЗМО их молекул в основном сосредоточены на фрагменте С–S. Однако, если для комплексов Cu и Ni ВЗМО локализована также и на атоме металла, то для комплексов Co вклад атомов металла в ВЗМО существенно меньше (Таблицы 7, 8), что делает предпочтительным присоединение электрона по координированному лигандному фрагменту.

Таблица 9 Электрохимические потенциалы восстановления (E^{Red}) и окисления potentials (E^{Ox}) лигандов **2.78, 2.79, 2.81, 2.84, 2.89, 2.101-2.103** и их металлсодержащих координационных соединений, измеренные относительно Ag|AgCl|KCl(нас.) методом циклической вольтамперометрии на стеклоуглеродном электроде (ДМФА, 0.05 М Bu₄NClO₄, 200 мВ с⁻¹). После косой черты приведены потенциалы пиков при обратном сканировании потенциала.

№ Соединения	$E_p^{\text{red}}, \text{V}$	$E_p^{\text{ox}}, \text{V}$
2.78 	-1.65 -1.80 -1.97	0.96 1.68
2.78a (L 2.78 -H) ₂ Cu ₂ Cl ₂	-0.12/-0.08	0.78

	-0.68/-0.54 -1.63	0.93
2.786 (L 2.78 - H)₂Co₂Cl₂	-0.69 -1.36 -1.92	1.10 1.28 1.64
2.78B (L 2.78 - H)₂Ni₂Cl₂	-0.81 -1.40 - 1.94	0.69 0.90 1.60
2.79 	-1.78 -1.94	1.17 1.44
2.79a (L 2.79 - H)₂Cu₂Cl₂	-0.19/-0.08 -0.75/-0.67 -1.71 -1.87	0.82 0.96 1.09
2.796 (L 2.79 - H)₂Co₂Cl₂	-0.69; -1.36; -1.92	1.09
2.79B (L 2.79 - H)₂Ni₂Cl₂	-0.76; -1.11; -1.40; -1.88	1.00; 1.32; 1.66
2.81 	-1.17/-1.11 -1.73/-1.57 -2.04	0.95 1.45
2.816 (L 2.81-H)₂Co₂Cl₂	-1.26/-1.18 -1.66 -1.84	0.97 1.35
2.84 	-1.47 -1.75 -1.97	1.12/-0.93
2.84a (L 2.84 - H)₂Cu₂Cl₂	0.31/0.39 -1.35/-1.20 -1.76 -2.14	0.85/0.74 1.08
2.89	-1.66 -1.81	0.92 1.36

	- 1.99	
2.89c (L 2.89 - H)₂Cu₂Cl₂	0.04/0.55 -0.52/-0.45 -1.52 -1.65 -1.90	1.04 1.45
2.89b (L 2.89 - H)₂Co₂Cl₂	-0.83 -1.37 -1.76	1.28
2.89c (L 2.89 - H)₂Ni₂Cl₂	-0.93	0.90 1.24
2.101 	-1.60 -1.82 -1.94	0.94 1.29
2.101a [(2.101-H)₂Cu₂Cl₂]	0.05/0.56 -0.46/-0.28 -1.42 -1.78 -1.97	0.94 1.14 1.34
2.102 	-0.93/-0.87 -1.53 -2.04	1.33 1.48
2.102a [(2.102-H)₂Cu₂Cl₂]	-0.02/0.54 -0.54/-0.44 -1.23/-1.16 -1.78	0.83 1.08 1.23
2.102b [(2.102 - H)₂Co₂Cl₂]	-1.30/-1.24 -1.82	1.54
2.103 	-1.10 -1.65	1.47 1.68
2.103c [(2.103-H)₂Ni₂Cl₂]	-0.85 -1.18 -1.44	0.83 0.93 1.14

	-1.72	
	-1.95	

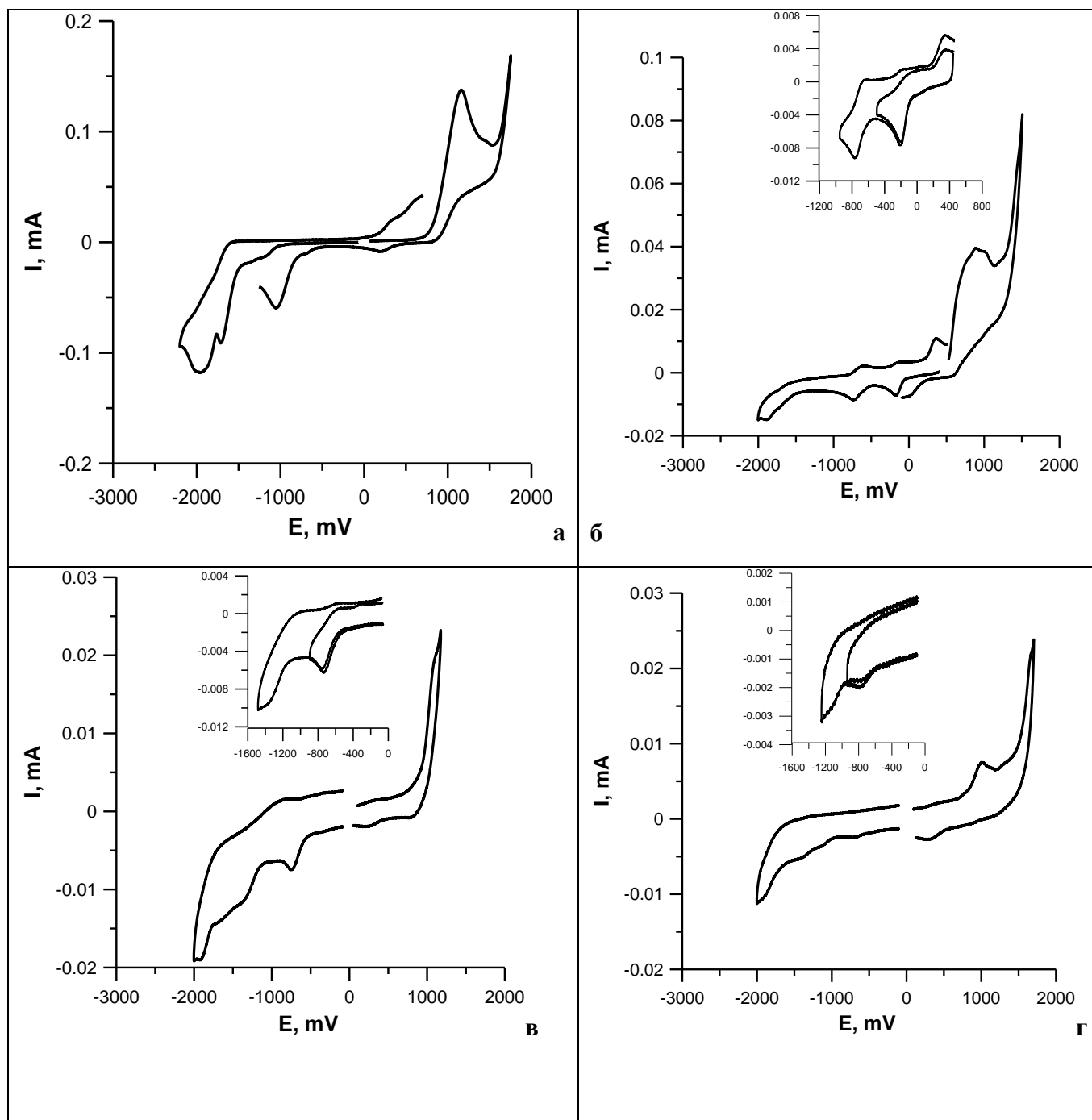


Рисунок 7 ЦВА лиганда **2.79** (а) и его комплекса меди **2.79а** (б), его комплекса кобальта **2.79б** (в), его комплекса никеля **2.79в** (г). ДМФА, 0.05 М Bu_4NClO_4 , 10^{-3} М.

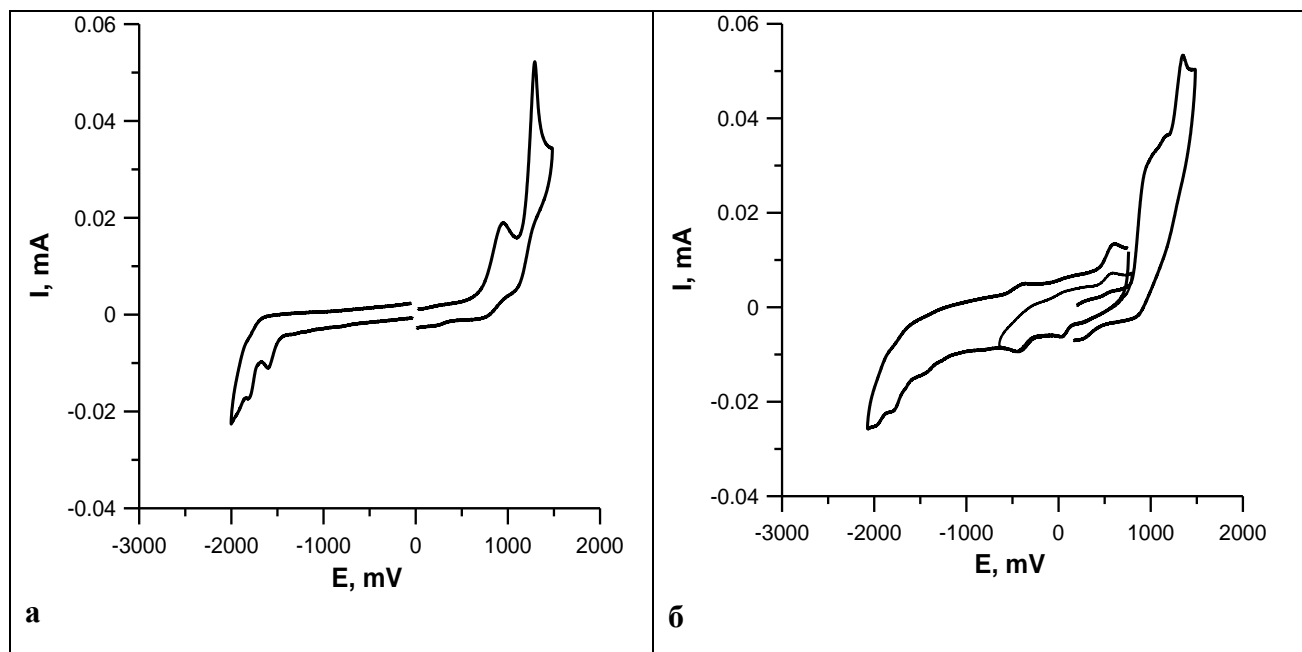


Рисунок 8 ЦВА (CV) электроде, ДМФА, 0.05 М Bu_4NClO_4 : лиганд **2.101** (а) (10^{-3} М), его комплекса меди **2.101 а(б)** (10^{-4} М).

2.3.5 Синтез *N*-арил-5-пиридил-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 (Перхлзон рисунок 9), содержащий тиосемикарбазонную группу.

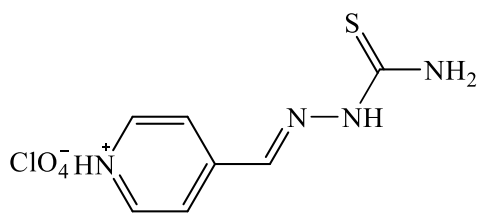


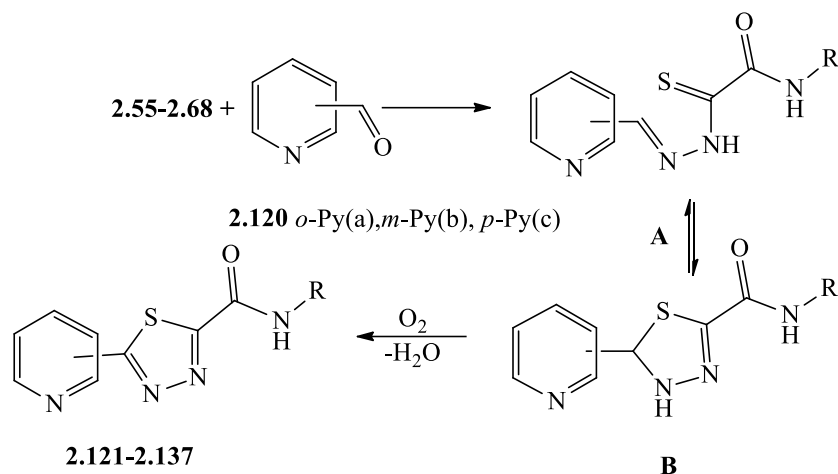
Рисунок 9

Одним 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 легких в синтезе, ранее не описанных гидразонов пиридинальдегидов с тиогидразидами оксаминовых кислот.

На модельной реакции *para*-пиридинкарбальдегида **2.20** с *N*-фенил-2-тиогидразидом оксаминовой кислоты **2.72** исследовалось влияние растворителей, катализаторов и температуры на ход реакции. Оказалось, что при проведении взаимодействия в разных растворителях (таблица 11) реакция не останавливается на стадии образования гидразона **A** или его

таутомерной формы, дигидротиадиазола **B**, а сразу получается тиadiaзол **2.127** после самопроизвольного окисления кислородом воздуха. (схема 2.24).

Схема 2.24

Таблица 10 Влияние растворителей на выходы тиadiaзола **2.127**.

Растворитель	Выход
ДМФА	-
MeCN	60%
THF	30%
MeOH	80%
EtOH	80%

Таким образом, ‘one pot’ реакция пиридинальдегида с тиогидразидом оксаминовой кислоты включает стадии образования гидразона, циклизацию его в дигидротиадиазольный фрагмент и окисление в тиadiaзольный цикл кислородом воздуха.

Наилучшие выходы продукта **2.127** (80%) были достигнуты при кипячении пиридинальдегида с тиогидразидом **2.72** в метаноле и этаноле. Использование в качестве катализаторов различных кислот – уксусной, серной, *пара*-толуолсульфокислоты при проведении реакции в спирте не привело ни к увеличению скорости образования тиadiaзола, ни к более высоким выходам.

Представленный нами метод имеет общий характер, позволяет проводить реакции с тремя изомерами пиридинальдегида и получать тиadiaзолы, содержащие в карбамоильном фрагменте различные заместители **2.121 – 2.137**. Выходы тиadiaзолов приведены в Таблице 12. Реакцию проводят в этиловом спирте в течении 12–24 часов, окончание реакции контролировали методом ТСХ.

Таблица 11 Структура и выход тиadiaзолов.

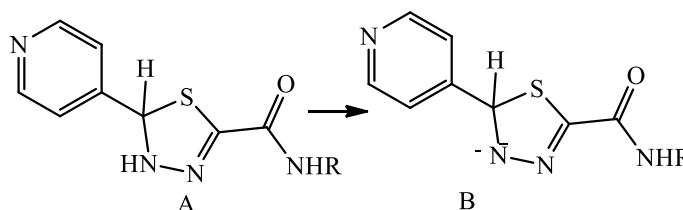
Соединения	R	Пиридинилгруппа	Время, ч	Выход (%)
------------	---	-----------------	----------	-----------

2.121	2,4 Cl- C ₆ H ₃	4-Py	12	80
2.122	2,6-OMe-C ₆ H ₃	3-Py	12	50
2.123	2,4-OMe-C ₆ H ₃	2-Py	24	50
2.124	2,4 Cl- C ₆ H ₃	3-Py	12	85
2.125	4-Br-C ₆ H ₄	4-Py	12	74
2.126	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Py	12	44
2.127	C ₆ H ₅	4-Py	12	80
2.128	C ₆ H ₅	3-Py	12	68
2.129	2-Py	3-Py	12	38
2.130	3,5-OMe-C ₆ H ₃	4-Py	12	70
2.131	2-Py	4-Py	12	68
2.132	3-Cl-C ₆ H ₄	4-Py	12	75
2.133	3-OMe-C ₆ H ₄	4-Py	12	56
2.134	3-OMe-C ₆ H ₄	3-Py	12	54
2.135	3-F-C ₆ H ₄	3-Py	12	69
2.136	2,5-OMe-C ₆ H ₃	3-Py	12	40
2.137	2,5-OMe-C ₆ H ₃	4-Py	12	40

Из таблицы видно, что природа тиогидразидов оксаминовых кислот не оказывает существенного влияния на скорость процесса. Образование гидразона быстрее для 2-пиридинил-замещенных производных **A**. Через 4-5 часов по ТСХ наблюдается исчезновение реагентов. Для всех изомеров процесс образования гидразона и последующее окисление кислородом воздуха – параллельные процессы. Гидразон **A** по ТСХ появляется в виде желтого пятна при видимом свете с Rf 0,2 (CH₂Cl₂ : EtOH, 9:1) и затем полностью исчезает.

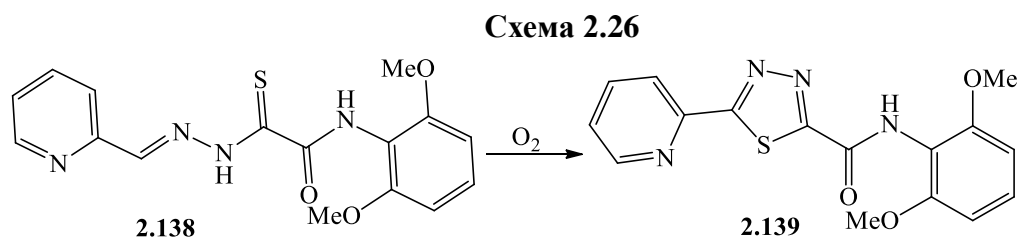
Процесс отличается от проведенного ранее взаимодействия тиогидразидов оксаминовых кислот с бензальдегидами, приводящего к образованию устойчивых гидразонов, из которых тиадиазолы получают только после проведения стадии окисления [183]. По-видимому, электроноакцепторный пиридин способствует образованию дигидротиазольного фрагмента, который потом окисляется в тиадиазольный цикл. Можно предположить, что акцепторная карбоамидная группа наряду с пиридиновым фрагментом способствует образованию аниона **B** и, таким образом, промотирует процесс окисления (схема 2.25).

Схема 2.25



Введение донорных групп должно было, на наш взгляд, уменьшить вероятность образования аниона. Действительно, при введении двух донорных метоксигрупп нам удалось выделить соответствующий гидразон **2.138**. С течением времени, при хранении кристаллов на

воздухе, мы наблюдали в ЯМР H^1 спектре соединения исчезновение двух синглетов в области 17 и 12 м.д, соответствующих амидному и тиаамидному протонам для неокисленной расциклизованной формы **A**, и отсутствие сигнала при ~ 5.47 м.д, соответствующего форме **B**. (схема 2.24). Спектр HRMS также подтвердил состав веществ **2.138** и **2.139**.



Окисление соединений в растворе на воздухе начинается быстро. Разницы во времени реакции не наблюдалось для 3,4-пиридилзамещенных соединений с различными заместителями в амидном фрагменте. Для 2-пиридилных изомеров окисление идет крайне медленно. На примере **2.123**, в реакционную смесь дополнительно барботировали кислород воздуха в течение 24 часов, что привело к более высокой скорости образования тиадиазола.

Стоит заметить, что при получении кристаллов соединения **2.78** при кипячении смеси гидразида **2.65** и 3-формилхромона в ДМСО в течение 4 часов, был также получен тиадиазол **2.140** (рис. 10).

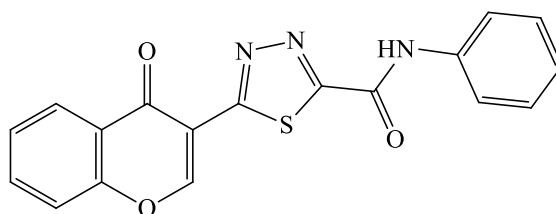
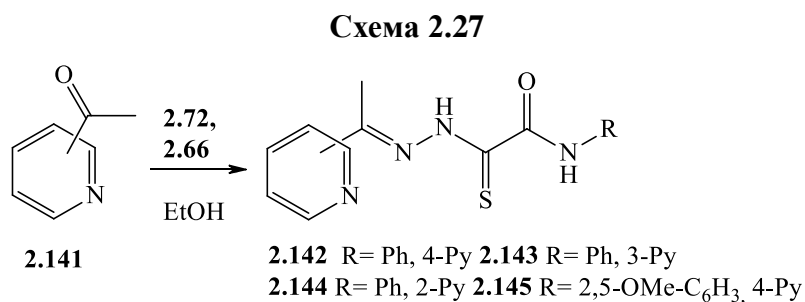


Рисунок 10 Строение хромен-ил-тиадиазола **2.140**.

Для получения гидразонов на пиридине, как наиболее близких по строению к перхлозону соединениям, мы заменили альдегиды на ацетилпиридины и получили целевые продукты **2.142-2.145** (схема 2.27). Реакция проходит за короткое время с высокими выходами.



Предложенный метод удобен для получения пиридинил-1,3,4-тиадиазолкарбоксамидов. Эти соединения широко исследуются в качестве биологически активных веществ [184, 185]. 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. Поэтому мы посчитали нецелесообразным проводить синтез этих фрагментов на 3-карбамоилхромомах.

2.5 Испытание противотуберкулезных свойств

Полученные дигидротиадиазолы **2.78- 2.86, 2.94 - 2.97, 2.109** и их координационные соединения с Cu^{II} , тиадиазолы **2.121-128** и гидразон **2.139** исследовались в качестве противотуберкулезных соединений в Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (таблица 12).

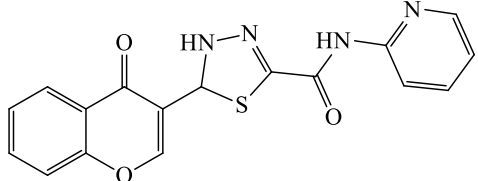
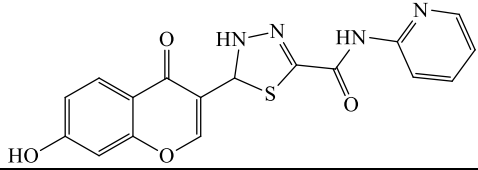
Все вещества были проверены на антимикобактериальную активность в тест-системе *Mycobacterium smegmatis* mc² 155 методом дисков.

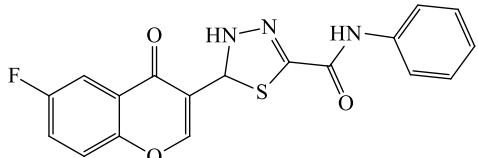
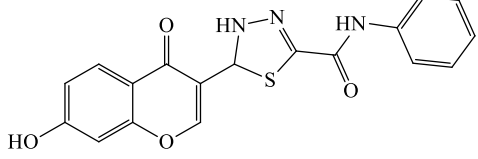
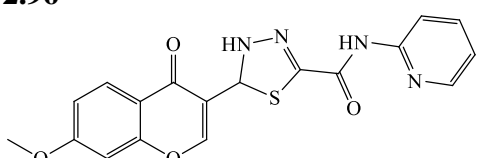
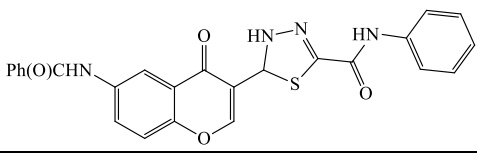
Критерии отбора: минимальная ингибирующая концентрация потенциальных антимикобактериальных агентов 0,1 – 100 нмоль/диск, оптимальная <10 нмоль/диск, зона ингибирования роста веществом - более 6.5 мм.

Диаметр бумажного диска 6 мм (то есть «0» - отсутствие зоны ингибирования роста *M.smegmatis* –это 6 мм)

Биологической активностью в отношении *M. smegmatis* 155 mc² обладают все дигидротиадиазолы хромонов и ни одного тиадиазола или гидразона на пиридине.

Таблица 12 результаты испытаний в тест-системе *Mycobacterium smegmatis* mc² 155 методом дисков для некоторых соединений.

Вещество	Мол. масса	Минимальная ингибирующая концентрация, нмоль/диск.	Зона ингибирования роста <i>M.smegmatis</i> , мм
2.94 	352	5	7,5
2.94a (L 2.94-H) ₂ Cu ₂ Cl ₂	900	5	8,0
2.95 	368	5	7,5
2.95a (L 2.95-H) ₂ Cu ₂ Cl ₂	932	5	7,5

2.84 	369	5	8,0
2.84a (L 2.84-H) ₂ Cu ₂ Cl ₂	934	2,5	7,5
2.80 	367	5	8,0
2.80a (L 2.80-H) ₂ Cu ₂ Cl ₂	904	2,5	7,5
2.96 	382	5	8
2.105 	470	20	7

Проведенные испытания ряда дигидротиадиазолов на противотуберкулезную активность показали, что ряд соединений проходят по критерию концентрации в тест-системе *M. smegmatis*, что свидетельствует об их противотуберкулезной активности, и одно соединение **2.80** (таблица 12) прошло тест-систему *M. smegmatis*APHVIII+, позволяющая проводить на клеточном уровне отбор ингибиторов микобактериальных СТПК (серин-треониновые протеинкиназы) методом бумажных дисков, в том числе жизненно важной протеинкиназы PknA. Ранее гидразоны хромонсодержащих тиогидразидов оксаминовых кислот никто не проверял на противотуберкулезную активность. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего их изучения в плане создания нового класса противотуберкулезных соединений, что, конечно, очень важно, учитывая все возрастающую резистентность бактерий к лекарственным препаратам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

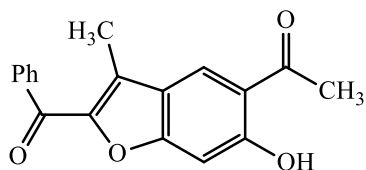
ЯМР спектры были записаны в дейтерированных растворителях на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 300 при рабочих частотах 300.13 МГц для ^1H и 75.77 МГц для ^{13}C . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI) в ацетонитриле, прибор Bruker MicroTOF. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Eurovector EA 3000. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA в KBr. УФ-измерения проводили в 1 см кварцевых кюветах в 10^{-3} - 10^{-5} М растворах ДМСО на спектрофлюориметре Fluorat-02-Panorama.

Для электрохимических исследований использовали потенциостат ПИ-50-1.1, подключенный к программатору ПР-8. Рабочим электродом служил стеклоуглеродный диск ($d=2\text{мм}$), фоновый электролит – 0.05 М раствор Bu_4NClO_4 в ДМФА, электрод сравнения – $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}(\text{нас.})$, вспомогательный электрод – платиновая пластина. При исследовании методом ЦВА скорость развертки потенциала 200 мВ/с, при исследовании методом ВДЭ – 20 мВ/с. Потенциалы приведены с учетом iR -компенсации. Все измерения проводили в атмосфере сухого аргона; образцы растворяли в заранее деаэрированном растворителе. ДМФА марки «ч» очищали, перемешивая над свежeproкаленным K_2CO_3 в течение 4-х дней, с последующей перегонкой в вакууме сначала над P_2O_5 и затем над безводным CuSO_4 . При второй перегонке отбрасывают первые 20% дистиллята, содержащие примеси аминов; перегонку ведут при температуре не более 45 °С.

Квантово-механические расчеты методом PM3 проводили на ПК в программе HyperChem. Критерием сходимости при оптимизации геометрии молекул считали величину градиента менее 0.01 ккал/моль.

1-(2-Бензоил-6-гидрокси-3-метилбензофуран-5-ил)этанон (1.12 а).

В 1 мл ДМФА смешивали 300 мг карбоната калия, 1 ммоль бромацетофенона и 1,1'-(4,6-дигидрокси-1,3-фенилен)диэтанон. Смесь кипятили в течение 30 мин, затем оставили при комнатной температуре на 24 часа. Затем, добавив в смесь воду, перемешивали 48 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этиловым спиртом и сушили на воздухе.



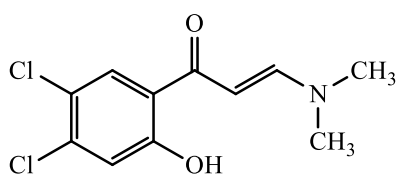
Белые кристаллы (выход 1.05г, 80%). т.пл. 215-216 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12.60 (с, 1H, OH), 8.15 – 8.03 (м, 3H, H_{Ar}), 7.66 – 7.51 (м, 3H, H_{Ar}), 7.06 (с, 1H, H_{Ar}), 2.79 (с, 3H, CH_3), 2.66 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 200.8, 181.4, 166.3, 159.6, 150.4,

134.7, 132.2, 129.8 (3C), 128.8 (2C), 125.3, 122.4, 121.6, 102.3, 27.6, 15.3. Найдено (%): С, 73.60; Н, 4.52. $C_{18}H_{14}O_4$. Вычислено (%): С, 73.46; Н, 4.79.

Синтез арилзамещенных-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-ононов.

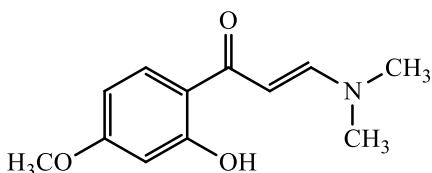
Производные 2-гидроксиацетофенона растворяли в двухкратном избытке ДМФ-ДМА и 10 мл толуола на 1 ммоль субстрата, и нагревали до температуры кипения, далее – с обратным холодильником до окончания реакции (ТСХ контроль). После охлаждения реакционная масса затвердевала, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом и сушили на воздухе. Для соединений **1.77 ж** реакцию проводили при 110 °С останавливали через 10 мин, **2.111** - 40 °С, 15 мин. Из реакционной смеси растворитель удаляли под вакуумом и выделяли продукт методом колоночной хроматографии, элюент CH_2Cl_2 .

(E)-1-(2-Гидрокси-4,5-дихлорфенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1.77 а).



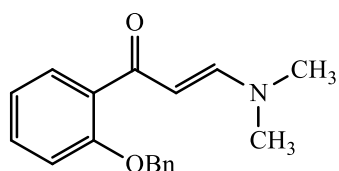
Желтые кристаллы (выход 2.12г, 82%). т.пл. 140-141 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , Гц): 11.12 (с, 1H, OH), 9.20 (д, 1H, H^3 , $J = 12.1$), 7.58 (с, 1H, H_{Ar}), 7.28 (с, 1H, H_{Ar}), 5.35 (д, 1H, H^2 , $J = 12.2$), 3.04 (с, 3H, CH_3), 2.92 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 50.70; Н, 4.33; N, 5.29. $C_{11}H_{11}Cl_2NO_2$. Вычислено (%): С, 50.79; Н, 4.26; N, 5.38.

(E)-1-(2,4-Дигидроксифенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1.77 б).



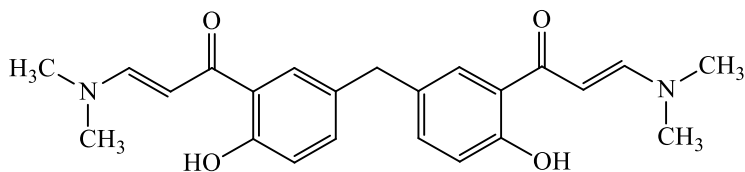
Оранжевые кристаллы (выход 0.48г, 22%). т.пл. 115-116 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 14.44 (с, 1H, OH), 7.84 (д, 1H, H^2 , $J = 12.2$ Гц), 7.61 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 6.49 – 6.30 (м, 2H, H_{Ar}), 5.69 (д, 1H, H^3 , $J = 12.2$ Гц), 3.86 (с, 3H, CH_3), 3.15 (с, 3H, CH_3), 3.00 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (50.32 МГц, $CDCl_3$): 189.7, 165.8, 164.9, 155.8, 133.7, 115.8, 113.2, 111.2, 105.1, 98.2, 44.4 (2C). Найдено (%): С, 65.10; Н, 6.81; N, 6.48. $C_{12}H_{15}NO_3$. Вычислено (%): С, 65.14; Н, 6.83 N, 6.33.

(E)-1-(2-(Бензилокси)фенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1.77 в).



Желтые кристаллы (выход 0.56г, 20%). т.пл. 80-81 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89 (д, 1H, $J = 12.1$ Гц, H^2), 7.71 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.51 – 7.22 (м, 6H, H_{Ar}), 6.94 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.2$ Гц), 6.82 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 5.79 (д, 1H, H^3 , $J = 12.2$ Гц), 4.51 (с, 2H, CH_2-Ph), 3.14 (с, 3H, CH_3), 2.92 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 189.0, 156.2, 153.8, 137.0, 131.8, 130.8, 129.9, 128.3 (2C), 127.7, 127.3 (2C), 120.9, 113.2, 98.3, 70.6, 44.3 (2C). HRMS (ESI) Расчет для $[C_{18}H_{19}NO_2+H]^+$: 282.1489; Найдено: 282.1489.

(2*E*,2'*E*)-1,1'-(Метиленбис-(2-гидрокси-5,1-фенилен))-бис-(3-диметиламино)проп-2-ен-1-он (1.77 г).

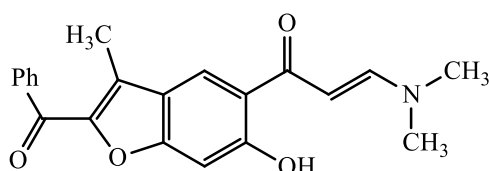


Желтые кристаллы (выход 1.05г, 80%).

т.пл. 123-124 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.79 (с, 2Н, ОН), 7.87 (д, 2Н, Н³, *J* = 12.1 Гц), 7.46 (с, 2Н, Н_{Ar}), 7.19

(д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.3 Гц), 6.90 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.4 Гц), 5.70 (д, 2Н, Н², *J* = 12.2 Гц), 3.92 (с, 2Н, СН₂), 3.20 (с, 6Н, СН₃), 2.96 (с, 6Н, СН₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 191.4 (2С), 161.3 (2С), 154.7 (2С), 134.7 (2С), 130.6 (2С), 128.1 (2С), 119.8 (2С), 118.3 (2С), 90.0 (2С), 45.3 (4С), 39.9. Найдено (%): С, 70.12; Н, 6.51; N, 7.08. С₂₃Н₂₆Н₂О₄. Вычислено (%): С, 70.03; Н, 6.64; N, 7.10.

(*E*)-1-(2-Бензоил-6-гидрокси-3-метилбензофуран-5-ил)-3-диметиламино)проп-2-ен-1-он (1.77 д).

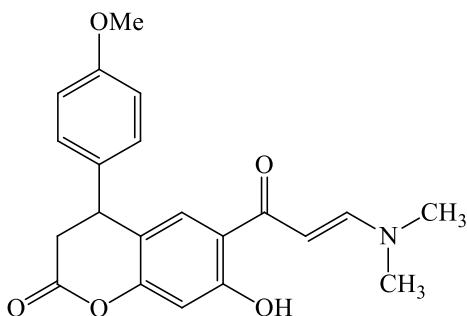


Желтые кристаллы (выход 0.274г, 82%). т.пл. 150-152 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 14.47 (с, 1Н, ОН), 8.16 – 7.93 (м, 4Н), 7.71 – 7.49 (м, 3Н), 7.02 (с, 1Н), 5.89 (д, 1Н, Н², *J* = 12.2 Гц), 3.27 (с, 3Н, СН₃), 3.08 (с, 3Н, СН₃), 2.67 (с, 3Н, СН₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 190.8, 182.1, 166.7, 165.3, 160.1, 155.6, 150.5, 138.7, 132.2, 129.2 (3С), 128.8 (2С), 125.6, 123.4, 123.1, 92.3, 45.6 (2С), 15.3. Найдено (%): С, 72.09; Н, 5.52; N, 4.10. С₂₁Н₁₉NO₄. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 5.48; N, 4.01.

(*E*)-6-(3-(Диметиламино)акрилоил)-7-гидрокси-4-(4-метоксифенил)хроман-2-он (1.77 е).

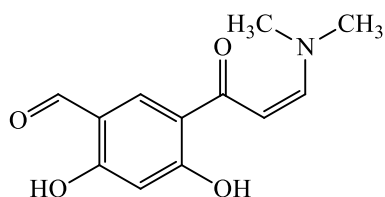


Желтое масло (выход 0.1г, 35%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃)

δ 14.86 (с, 1Н, ОН), 7.89 (д, 1Н, *J* = 12.1 Гц), 7.69 (д, 1Н, *J* = 8.9 Гц), 7.13 (д, 2Н, *J* = 8.6 Гц), 6.82 (д, 2Н, *J* = 8.7 Гц), 6.62 (д, 1Н, *J* = 8.8 Гц), 5.71 (д, 1Н, *J* = 12.1 Гц), 4.76 – 4.64 (м, 1Н), 3.76 (с, 3Н, СН₃), 3.26 – 2.93 (м, 8Н).

¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 190.3, 167.3, 161.4, 158.6, 155.3, 154.8, 132.9, 128.7, 128.6, 127.8 (2С), 116.8, 114.3 (2С), 113.6, 106.9, 89.6, 55.2, 36.7 (2С), 33.6. HRMS (ESI). Расчет для [C₂₁H₂₁NO₅+H]⁺: 368.1492; Найдено: 368.1512.

(*Z*)-5-(3-(Диметиламино)акрилоил)-2,4-дигидроксибензальдегид (2.111).

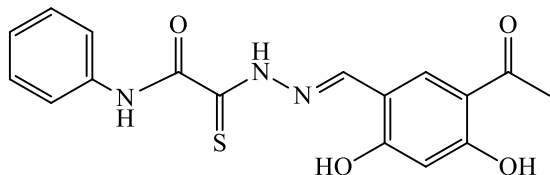


Желтые кристаллы (выход 2.74г, 82%). т.пл. 115-116 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.44 (с, 1Н, ОН), 9.68 (с, 1Н, СНО), 8.04 (с, 1Н, Н_{Ar}), 7.39 (д, 1Н, Н³, *J* = 8.6 Гц), 6.53 (дд, 1Н, Н², *J* = 8.5, 2.2 Гц), 6.43 (с, 1Н, Н_{Ar}), 3.05 – 2.99 (с, 3Н, СН₃), 2.98 – 2.91 (с, 3Н, СН₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 191.1, 189.3, 172.2, 170.1, 155.2, 130.9, 122.3, 110.1, 105.8, 95.3, 45.7 (2С). HRMS (ESI). Расчет для [C₁₂H₁₃NO₄+H]⁺: 235.0844; Найдено: 235.0850.

(E)-2-(2-(5-ацетил-2,4-дигидробензилиден)гидразинил)-N-фенил-2-тиоксацетамид (2.110).

В 10 мл этилового спирта смешали 1 ммоль тиогидразида оксаминовой кислоты **2.62** и 1 ммоль 2-ацетил-2,4-дигидроксибензальдегида, коммерчески доступного. Смесь кипятили в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этиловым спиртом и сушили на воздухе.

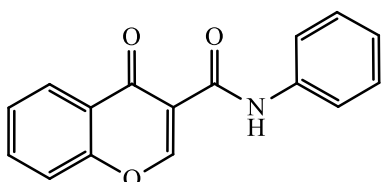


Желтые кристаллы (выход 0.29г, 80%). т.пл. 255-256 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.41 (с, 1H), 11.66 (с, 1H), 10.10 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 7.67 (д, 2H, *J* = 7.9 Гц), 7.36 (т, 2H, *J* = 7.4 Гц), 7.30 (с, 1H), 7.16 (т, 1H, *J* = 7.5

Гц), 6.76 (с, 1H), 6.69 (д, 1H, *J* = 8.3 Гц), 2.26 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 57.10; Н, 4.33; N, 11.80. С₁₇Н₁₅Н₃О₄S. Вычислено (%): С, 57.13; Н, 4.23; N, 11.76.

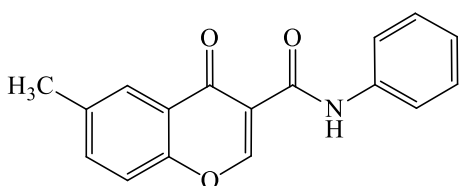
Общая методика синтеза хромон-3-карбоксамидов.

Смесь β-енамина **1.77** (1 ммоль) и соответствующего производного фенилизоцианата (2.2 ммоль) нагревали в минимальном количестве ДМФА (1 мл) при 110 °С или толуоле (3 мл). Через 1-8 ч нагревания (ТСХ контроль) и последующего охлаждения выпадал белый осадок, который отфильтровывали и промывали этанолом и диэтиловым эфиром. Если в осадке остался енамин, смесь перекристаллизовывали из этанола.

4-Оксо-N-фенил-4H-хромен-3-карбоксамид 2.10.

Белые кристаллы (выход 0.35г, 65%). т.пл. 214-215 °С (лит 214-216 °С [61]). ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d₆): δ 11.28 (с, 1H, NH), 9.17 (с, 1H, H²), 8.25 (д, 1H, H⁵, *J* = 7.8 Гц), 7.94 (т, 1H, H_{Ar}, *J* = 7.4 Гц), 7.82 (д, 1H, H_{Ar}, *J* = 8.3 Гц), 7.62-7.73 (м, 3H, H_{Ar}), 7.39 (т, 2H,

H_{Ar}, *J* = 7.4 Гц), 7.13 (т, 1H, H_{Ar}, *J* = 7.0 Гц). Спектр ¹³C ЯМР (75.47 МГц, CDCl₃): δ 177.4, 162.8, 160.7, 156.2, 138.0, 134.8, 129.0 (2C), 126.5, 126.2, 124.4, 124.1, 120.5 (2C), 118.5, 116.0. Найдено (%): С, 72.57; Н, 4.22; N, 5.18. С₁₆Н₁₁NO₃. Вычислено (%): С, 72.45; Н, 4.18; N, 5.28.

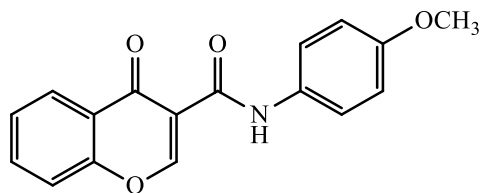
6-Метил-4-оксо-N-фенил-4H-хромен-3-карбоксамид 2.11.

Белые кристаллы (выход 0.3г, 54%). т.пл. 187–189 °С (лит. [61]). ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃): δ 11.46 (с, 1H, NH), 9.06 (с, 1H, H²), 8.12 (с, 1H, H⁵), 7.75 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.0 Гц), 7.60 (д, 1H, H_{Ar}, *J* = 8.5 Гц), 7.49 (д, 1H, H_{Ar}, *J* = 8.5 Гц), 7.39 (т,

2H, H_{Ar}, *J* = 7.7 Гц), 7.16 (т, 1H, H_{Ar}, *J* = 7.3 Гц), 2.53 (с, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (75.47 МГц, CDCl₃): 177.4, 162.6, 160.8, 154.5, 138.0, 136.7, 136.1, 129.0 (2C), 125.5, 124.4, 123.7, 120.5 (2C),

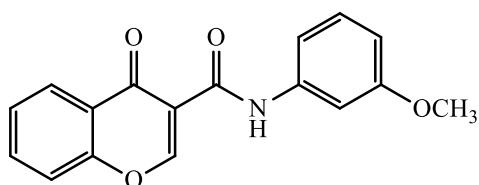
118.2, 115.8, 21.0. Найдено (%): С, 73.18; Н, 4.73; N, 5.10. $C_{17}H_{13}NO_3$. Вычислено (%): С, 73.11; Н, 4.69; N, 5.01.

4-Оксо-N-(4-метоксифенил)-4H-хромен-3-карбоксамид 2.12.



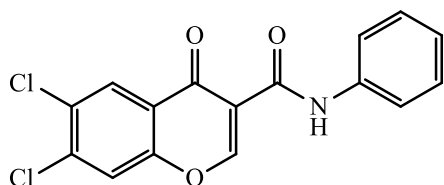
Белые кристаллы (выход 0.15г, 50%). т.пл. 168–170 °С (лит. [186]). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11.28 (с, 1H), 9.08 (с, 1H), 8.34 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц), 7.80 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц), 7.71 – 7.51 (м, 4H, H_{Ar}), 6.92 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.9$ Гц), 3.81 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 69.18; Н, 4.23; N, 4.60. $C_{17}H_{13}NO_4$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.44; N, 4.74.

4-Оксо-N-(3-метоксифенил)-4H-хромен-3-карбоксамид 2.13.



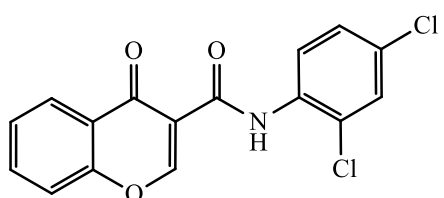
Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 160–161 °С (лит. [187]). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.28 (с, 1H, NH), 9.17 (с, 1H, H^2), 8.24 (д, 1H, H^5 , $J = 8.2$ Гц), 7.94 (т, 1H, H^7 , $J = 7.6$ Гц), 7.81 (д, 1H, H^8 , $J = 8.1$ Гц), 7.64 (т, 1H, H^6 , $J = 7.7$ Гц), 7.42 (с, $H^{2'}$), 7.26 (м, 2H, $H^{5'}+H^{6'}$), 6.72 (д, 1H, $H^{4'}$, $J = 8.6$ Гц), 3.77 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 69.05; Н, 4.52; N, 4.64. $C_{17}H_{13}NO_4$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.44; N, 4.74.

4-Оксо-N-фенил-6,7-дихлор-4H-хромен-3-карбоксамид 2.14.

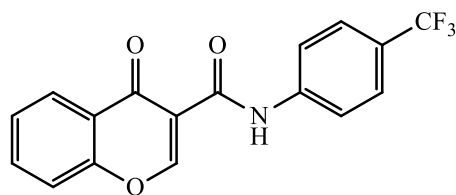


Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 250-252 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10.90 (с, 1H, NH), 9.08 (с, 1H, H^2), 8.31 (с, 1H, H^5), 8.19 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 7.42 – 7.33 (м, 2H, H_{Ar}), 7.14 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 6.7$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 57.45; Н, 2.65; N, 4.12. $C_{16}H_9Cl_2NO_3$. Вычислено (%): С, 57.51; Н, 2.71; N, 4.19.

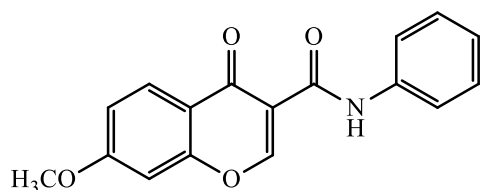
N-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-4H-хромен-3-карбоксамид 2.15.



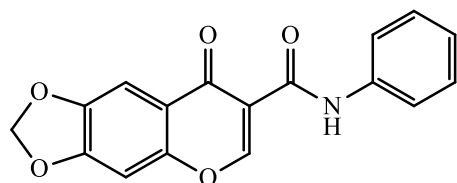
Белые кристаллы (выход 0.16г, 58%). т.пл. 208–209 °С. 1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$): δ 11.84 (с, 1H, NH), 9.05 (с, 1H, H^2), 8.53 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.9$ Гц), 8.37 (д, 1H, $J = 7.9$ Гц), 7.79 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.51-7.61 (м, 2H, H_{Ar}), 7.42 (с, 1H, H_{Ar}), 7.26 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 9.7$ Гц). Спектр ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$): δ 177.1, 163.0, 161.0, 156.1, 134.9, 134.2, 129.2, 128.9, 127.5, 126.6, 126.4, 124.4, 124.0, 123.0, 118.4, 115.8. Найдено (%): С, 57.60; Н, 2.68; N, 4.25. $C_{16}H_9Cl_2NO_3$. Вычислено (%): С, 57.51; Н, 2.71; N, 4.19.

4-Оксо-*N*-(4-трифторметилфенил)-4*H*-хромен-3-карбоксаимид 2.16.

Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 252 °С (лит. 251–254 °С [188]) ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.50 (с, 1H, NH), 9.17 (с, 1H, H^2), 8.25 (д, 1H, H^5 , $J = 8.1$ Гц), 7.93 (м, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}'+\text{Ar}}$), 7.81 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.1$ Гц), 7.73 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.7$ Гц), 7.66 (д, 1H, H^8 , $J = 7.6$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 61.15; Н, 3.08; N, 4.14. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено (%): С, 61.27; Н, 3.02; N, 4.20.

7-Метокси-4-оксо-*N*-фенил-4*H*-хромен-3-карбоксаимид 2.17.

Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 167–169 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.53 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, H^2), 8.24 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 9.0$ Гц), 7.75 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.38 (т, 2H, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.21 – 7.05 (м, 2H, H_{Ar}), 6.97 (с, 1H, H_{Ar}), 3.96 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 69.22; Н, 4.35; N, 4.62. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.44; N, 4.74.

8-Оксо-*N*-фенил-8*H*-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]хромен-7-карбоксаимид 2.18.

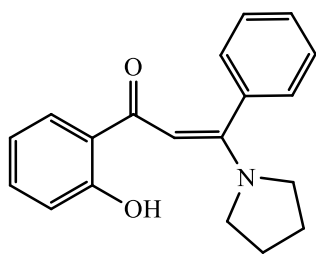
Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 270–273 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.38 (с, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, H^2), 7.70 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 7.51 (с, 1H, H_{Ar}), 7.43 – 7.32 (м, 3H, H_{Ar}), 7.14 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 6.27 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 66.22; Н, 3.55; N, 4.54. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Вычислено (%): С, 66.02; Н, 3.58; N, 4.53. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_5+\text{H}]^+$: 310.0718. Найдено: 310.0710.

Общая методика синтеза 3,3-дизамещенных проп-2-ен-1-онов.

Раствор 4*H*-хромен-4-она **2.19** [190] (10 ммоль) и соответствующего амина (30 ммоль) в толуоле кипятили в течение 24 ч. Затем реакционную смесь упаривали, сухой остаток растворяли в хлористом метиле с добавлением петролейного эфира (ПЭ) и выделяли продукты методом колоночной хроматографии в системе CH_2Cl_2 : ПЭ (9:1). 5

(*Z*)-1-(2-Гидроксифенил)-(3-пирролидин-1-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он 2.20.

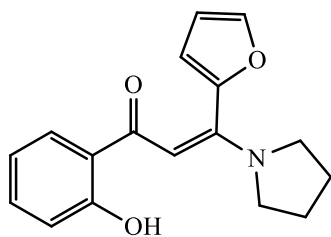
Желтое масло (выход А 0.09г, 15%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.51 (с, 1H, OH), 8.26 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.94 (дд, 4.8, 1H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Гц), 7.79 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.50 – 7.35 (м, 2H, H_{Ar}), 7.31 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц), 6.90 – 6.75 (м, 2H, H_{Ar}), 5.88 (с, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 3.54 (с, 2H,



С, 77.79; Н, 6.53; N, 4.77.

пирролидинил), 3.11 (с, 2Н, пирролидинил), 2.18 – 2.02 (м, 2Н, пирролидинил), 1.94 – 1.76 (м, 2Н, пирролидинил). Спектр ЯМР ^{13}C (50.32 МГц, CDCl_3): δ 180.1, 167.2, 163.5, 135.9, 133.1, 129.6 (2С), 129.0, 128.4 (2С), 128.0, 121.5, 120.9, 120.3, 90.8, 56.0 (2С), 26.3 (2С).
Найдено (%): С, 77.57; Н, 6.34; N, 4.52. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено (%):

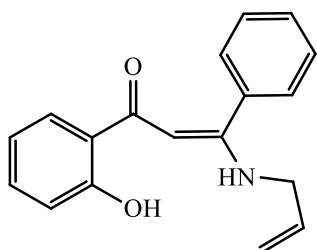
(Z)-1-(2-Гидроксифенил)-3-пирролидин-1-ил)-3-(фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он 2.21.



пирролидинил). Спектр ЯМР ^{13}C (50.32 МГц, CDCl_3): δ 179.8, 166.1, 163.2, 154.1, 144.0, 135.4, 130.2, 121.6, 121.4, 118.5, 112.3, 111.3, 95.2, 55.0 (2С), 25.3 (2С). Найдено (%): С, 72.27; Н, 6.22; N, 4.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 72.07; Н, 6.05; N, 4.94.

Желтое масло (выход А 0.03г, 8%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.51 (с, 1Н, ОН), 8.22 (д, 1Н, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 7.50 (д, 1Н, H_{Fu} , $J = 1.44$ Гц), 7.41 (т, 1Н, H_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 7.32 (т, 1Н, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.14 (д, 1Н, H_{Fu} , $J = 3.4$ Гц), 6.79 (т, 1Н, H_{Ar} , $J = 7.6$ Гц), 6.54 – 6.49 (м, 1Н, H_{Fu}), 5.84 (с, 1Н, $\text{HC}=\text{C}$), 3.47 (с, 4Н, пирролидинил), 2.01 (с, 4Н,

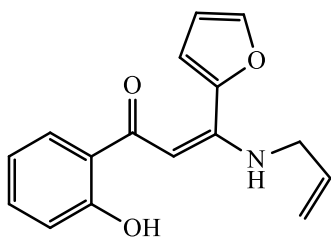
3-Аллиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он 2.22.



Желтое масло (выход Б 0.26г, 95%). ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 13.48 (с, 1Н, NH), 10.93 (с, 1Н, ОН), 7.63 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц), 7.56 – 7.28 (м, 6Н, $\text{H}_{\text{Ar}+\text{all}}$), 6.95 (д, 1Н, $J = 8.2$ Гц), 6.78 (т 1Н, $J = 7.4$ Гц), 5.95 – 5.73 (м, 2Н), 5.39 – 5.14 (м, 2Н), 3.86 (с, 2Н, CH_2). ^{13}C NMR (75 МГц, CDCl_3): δ 184.1, 167.5, 156.8, 143.7, 130.1, 127.9, 121.0, 120.8 (2С), 119.2 (2С), 117.0, 114.3, 114.1, 111.2, 103.2, 102.8, 45.9. Найдено (%): С, 77.37; Н, 6.32; N, 4.78. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено (%): С, 77.40; Н, 6.13; N, 5.01.

пирролидинил). Спектр ЯМР ^{13}C (50.32 МГц, CDCl_3): δ 179.8, 166.1, 163.2, 154.1, 144.0, 135.4, 130.2, 121.6, 121.4, 118.5, 112.3, 111.3, 95.2, 55.0 (2С), 25.3 (2С). Найдено (%): С, 72.27; Н, 6.22; N, 4.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 72.07; Н, 6.05; N, 4.94.

3-Аллиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-(фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он 2.23.

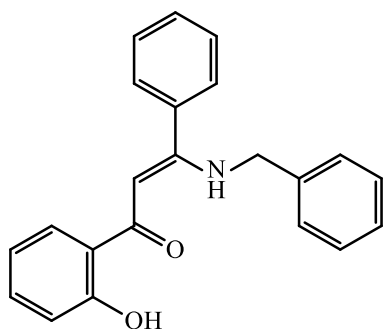


Желтое масло (выход Б 0.16г, 60%). ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 13.01 (с, 1Н, NH), 10.82 (с, 1Н, ОН), 8.28 (д, 1Н, H_{Fu} , $J = 1.8$ Гц), 8.08 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц), 7.50 – 7.33 (м, 5Н, $\text{H}_{\text{Ar}+\text{Fu}}$), 6.97 (д, 1Н, H_{Ar} , $J = 8.2$ Гц), 6.28 (м, 1Н, H_{Fu}), 5.87 – 5.71 (м, 2Н), 5.28 – 5.20 (м, 2Н), 4.05 (с, 2Н, CH_2). ^{13}C NMR (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.1, 157.5, 156.8, 153.7, 130.8, 127.7, 123.0, 122.8, 122.2, 117.0, 114.3, 114.1, 103.2, 102.8, 67.1, 55.6. Найдено (%): С, 71.20; Н, 5.73; N, 5.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 71.36; Н, 5.61; N, 5.20.

пирролидинил). Спектр ЯМР ^{13}C (50.32 МГц, CDCl_3): δ 179.8, 166.1, 163.2, 154.1, 144.0, 135.4, 130.2, 121.6, 121.4, 118.5, 112.3, 111.3, 95.2, 55.0 (2С), 25.3 (2С). Найдено (%): С, 72.27; Н, 6.22; N, 4.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 72.07; Н, 6.05; N, 4.94.

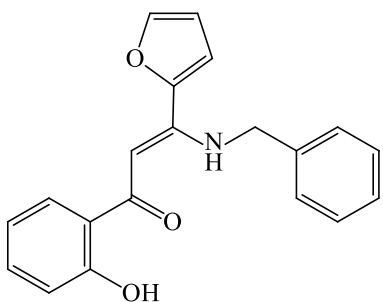
(Z)-3-Бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он 1.55.

Желтые кристаллы (выход 2.83г, 86%). т.пл. 97 °С ([78]: т.пл. 100 °С). ^1H ЯМР (300,13 МГц, CDCl_3): δ 13.41 (с, 1Н, NH), 11.29 (с, 1Н, ОН), 7.63 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=8$ Гц), 7.5 - 7.37 (м, 6Н, H_{Ar}), 7.37-7.26 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.23 (д, 2Н, H_{Ar} , $J=7.1$ Гц), 6.95 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=8.3$ Гц), 6.79 (т, 1Н, H_{Ar} ,



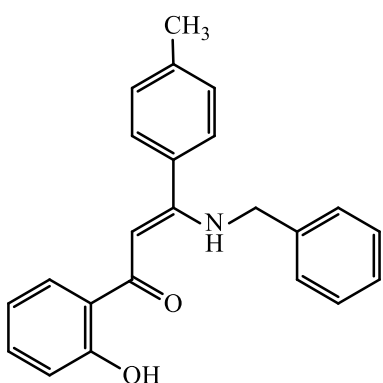
$J=7.4$ Гц), 5.85 (с, 1H, HC=C), 4.46 (д, 2H, CH₂-Ph, $J=6.4$). ¹³C ЯМР (50.32 МГц, CDCl₃): δ 191.4, 167.5, 162.4, 138.4, 135.3, 133.8 (2C), 129.8, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.7 (3C), 127.7, 126.9 (2C), 120.6, 92.7, 48.8. Найдено (%): С, 80.30; Н, 5.70; N, 4.10. C₂₂H₁₉NO₂. Вычислено (%): С, 80.22; Н, 5.81; N, 4.25.

(Z)-3-Бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-(фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он 2.24.



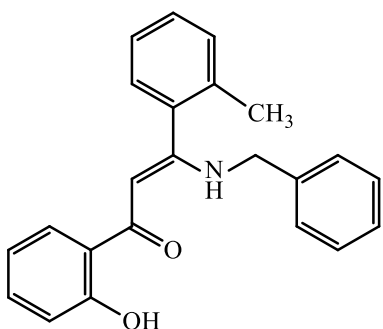
Желтые кристаллы (выход 2.71г, 85%). т.пл. 122-123 °С. ¹H ЯМР (300,13 МГц, CDCl₃): δ 13.34 (с, 1H, NH), 11.32 (с, 1H, OH), 7.73 (д, 1H, H_{Ar}, $J=8$ Гц), 7.61 (д, 1H, H_{Fu}, $J=1.47$ Гц), 7.45 - 7.30 (м, 6H, H_{Ar+Fu}), 6.96 (д, 1H, H_{Ar}, $J=7.3$ Гц), 6.85 (м, 2H, H_{Ar}), 6.54 (м, 1H, H_{Fu}), 6.25 (с, 1H, HC=C), 4.79 (д, 2H, CH₂-Ph, $J=6.2$ Гц). ¹³C ЯМР (50.32 МГц): δ 191.4, 162.3, 154.5, 147.8, 144.7, 137.9 (2C), 133.7, 129.0, 127.8 (2C), 127.0 (2C), 120.8 (2C), 118.3, 114.6, 112.0, 89.9, 49.4. Найдено (%): С, 75.27; Н, 5.24; N, 4.42. C₂₀H₁₇NO₃. Вычислено (%): С, 75.22; Н, 5.37; N, 4.39.

(Z)-3-Бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-*n*-толилпроп-2-ен-1-он 2.25.



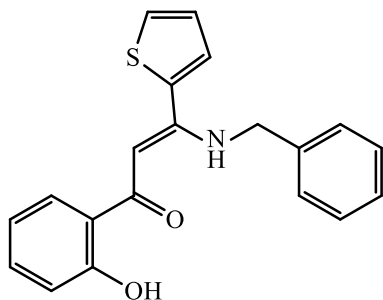
Желтые кристаллы (выход 3.05г, 89%). т.пл. 115-116 °С. ¹H ЯМР (300,13 МГц, CDCl₃): δ 13.45 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, OH), 7.65 (д, 1H, H_{Ar}, $J=7.9$ Гц), 7.5 - 7.20 (м, 10H, H_{Ar}), 6.95 (д, 1H, H_{Ar}, $J=8.2$ Гц), 6.79 (т, 1H, H_{Ar}, $J=7.4$ Гц), 5.84 (с, 1H, HC=C), 4.48 (д, 2H, CH₂-Ph, $J=6.3$ Гц), 2.43 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (50.32 МГц, CDCl₃): δ 191.2, 167.7, 162.4, 140.1, 138.2, 133.7, 132.4; 129.4 (2C), 128.9 (2C), 127.8, 127.7, 127.6 (2C), 126.9 (2C), 120.7, 118.3, 118.2, 92.7, 48.8, 21.4. Найдено (%): С, 80.30; Н, 6.00; N, 4.10. C₂₃H₂₁NO₂. Вычислено (%): С, 80.44; Н, 6.16; N, 4.08.

(Z)-3-Бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-*o*-толилпроп-2-ен-1-он 2.26.



Желтое масло (выход 3.0г, 88%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.59 (с, 1H, NH), 11.40 (с, 1H, OH), 7.63 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 8.0$ Гц), 7.51 - 7.31 (м, 6H, H_{Ar}), 7.31 - 7.18 (м, 4H, H_{Ar}), 7.00 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 8.3$ Гц), 6.81 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.6$ Гц), 5.89 - 5.75 (с, 1H, HC=C), 4.35 - 4.20 (м, 2H, CH₂-Ph), 2.36 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 191.4, 167.0, 162.4, 137.6, 135.1, 134.8, 130.4, 129.4, 128.8 (2C), 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.1 (2C), 126.0, 120.6, 118.2, 92.0, 48.4, 19.3. Найдено (%): С, 80.28; Н, 6.2; N, 4.05. C₂₃H₂₁NO₂. Вычислено (%): С, 80.44; Н, 6.16; N, 4.08.

3-Бензиламино-1-(2-гидроксифенил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 2.27.

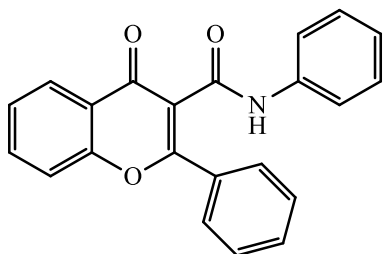


Желтые кристаллы (выход 2.61г, 78%). т.пл. 115-116 °С. ЯМР ^1H (300,13 МГц, CDCl_3): δ 13.45 (с, 1Н, NH), 12.19 (с, 1Н, OH), 8.11 (д, 1Н, H_{Th} , $J=4.47$ Гц), 8.08 (д, 1Н, H_{Th} , $J=3.55$ Гц) 8.05 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=7.9$ Гц), 7.56 (т, 1Н, H_{Ar} , $J=7.3$ Гц), 7.51 (м, 1Н, H_{Th}), 7.47 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=8.2$ Гц) 7.30 - 7.23 (м, 5Н, H_{Ar}), 6.96 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=7.3$ Гц), 6.35 (с, 1Н, $\text{HC}=\text{C}$), 3.93 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-Ph}$). ^{13}C ЯМР (50.32 МГц, CDCl_3): δ 189.4, 163.8, 163.1, 137.8, 136.6, 134.7, 137.9, 133.7, 129.0, 128.8 (2С), 128.1, 126.9 (3С), 126.1, 120.8, 118.2, 99.2, 48.4. Найдено (%): С, 71.43; Н, 5.20; N, 4.11. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 71.62; Н, 5.11; N, 4.18.

Общая методика синтеза хромон-3-карбоксамидов.

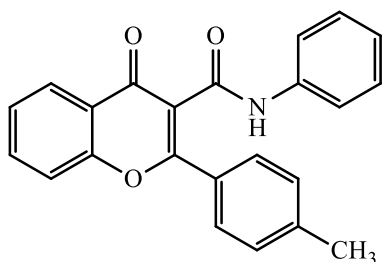
Смесь β -енамина 1.55, 2.20-2.27 (1 ммоль) и соответствующего производного фенилизоцианата (2.2 ммоль) нагревали в минимальном количестве ДМФА (1 мл) при 110 °С или толуоле (3 мл). Через 1-8 ч нагревания (ТСХ контроль) и последующего охлаждения выпадал белый осадок, который отфильтровывали и промывали этанолом и диэтиловым эфиром. Если в осадке остался енамин, смесь перекристаллизовывали из этанола.

4-Оксо-*N*,2-дифенил-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.31.



Белые кристаллы (выход 0.12г, 35%). т.пл. 195–198 °С (лит. [189] 196-197 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.59 (с, 1Н, NH), 8.29 (д, 1Н, H^4 , $J = 6.8$ Гц), 7.77 – 7.71 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.64 (д, 2Н, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.57 – 7.48 (м, 4Н, H_{Ar}), 7.34 – 7.21 (м, 4Н, H_{Ar}), 7.10 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, H_{Ar}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 177.5, 165.9, 161.0, 156.2, 137.3, 131.2, 128.6 (2С), 128.3 (2С), 128.0, 127.9 (2С), 126.9, 125.2, 124.2, 123.9, 123.1, 121.3 (2С), 120.2, 116.5. Вычислено (%): С, 77.41; Н, 4.43; N, 4.10. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Найдено (%): С, 77.52; Н, 4.33; N, 4.02. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$: 364.1085; Найдено: 364.1087.

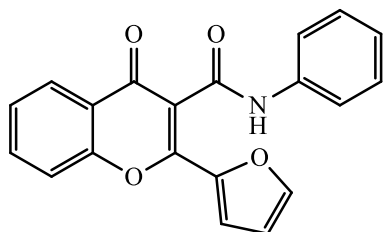
4-Оксо-2-(*p*-толил)-*N*-фенил-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.32.



Белые кристаллы (выход 0.11г, 31%). т.пл. 197–199 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 11.1 (с, 1Н, NH), 8.90 (д, 1Н, H^5 , $J = 7.8$ Гц), 8.21 (д, 2Н, H_{Ar} , $J = 8.1$ Гц), 7.46 – 7.37 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.33 (д, 2Н, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.30 – 7.22 (м, 2Н, H_{Ar}), 6.60-6.51 (м, 2Н), 2.44 (с, 3Н, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 177.9, 163.9, 160.0, 155.8, 136.7, 134.4, 128.6 (2С), 128.1 (2С), 128.0, 127.9 (2С), 126.6, 125.2,

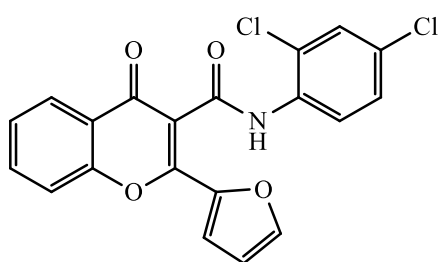
124.2, 123.9, 121.3 (2C), 120.2, 116.5, 114.4, 20.0. Найдено (%): С, 77.72; Н, 4.73; N, 4.09. $C_{23}H_{17}NO_3$. Вычислено (%): С, 77.73; Н, 4.82; N, 3.94. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{23}H_{17}NO_3+Na]^+$: 378.1208; Найдено: 378.1210.

4-Оксо-N-фенил-2-(фуран-2-ил)-4H-хромен-3-карбоксамид 2.33.



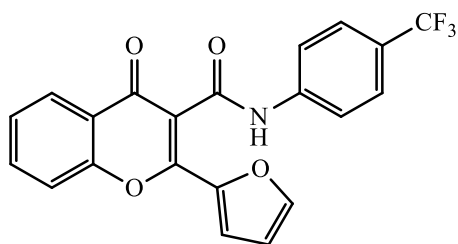
Белые кристаллы (выход 0.16г, 52%). т.пл. 167–169 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.50 (с, 1H, NH), 8.11 (д, 1H, H^5 , $J = 7.9$ Гц), 8.06 (с, 1H, H_{Fu}), 7.89 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.77 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.3$ Гц), 7.69 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.56 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 7.44 – 7.32 (м, 3H, H_{Ar+Fu}), 7.12 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 6.81 (дд, 1H, H_{Fu} , $J = 3.5, 1.7$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 174.9, 161.8, 155.3, 151.3, 148.3, 144.9, 139.5, 135.4, 129.3, 126.3, 125.5, 124.1 (2C), 123.2, 119.7 (2C), 118.7, 117.9, 116.7, 113.5. Вычислено (%): С, 72.50; Н, 3.95; N, 4.23. $C_{20}H_{13}NO_4$. Найдено (%): С, 72.42; Н, 4.10; N, 4.11. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{20}H_{13}NO_4+Na]^+$: 354.0732; Найдено: 354.0737.

N-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-2-(фуран-2-ил)-4H-хромен-3-карбоксамид 2.34.

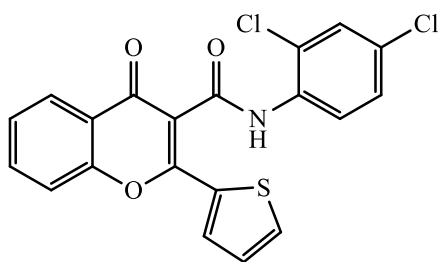


Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 168–171 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.17 (с, 1H, NH), 8.54 (д, 1H, H^5 , $J = 8.9$ Гц), 8.17 (м, 1H, H_{Ar}), 8.11 – 8.00 (м, 1H, H_{Fu}), 7.87 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.74 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц), 7.66 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц), 7.58 – 7.44 (м, 1H), 7.41 (д, 1H, H_{Fu} , $J = 3.6$ Гц), 7.34 – 7.26 (м, 1H), 6.81 (дд, 1H, H_{Fu} , $J = 3.5, 1.5$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 60.12; Н, 2.83; N, 3.41. $C_{20}H_{11}Cl_2NO_4$. Вычислено (%): С, 60.02; Н, 2.77; N, 3.50. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{20}H_{11}Cl_2NO_4+Na]^+$: 421.9954; Найдено: 421.9957.

4-Оксо-N-(4-трифторметилфенил)-2-(фуран-2-ил)-4H-хромен-3-карбоксамид 2.35.



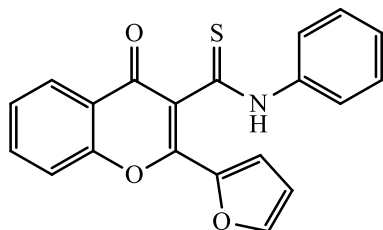
Белые кристаллы (выход 0.16г, 71%). т.пл. 192–195 °С 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.86 (с, 1H, NH), 8.09 (д, 1H, H^4 , $J = 7.9$ Гц), 8.02 (с, 1H, H_{Fu}), 7.94 – 7.82 (м, 3H, H_{Ar+Fu}), 7.81 – 7.69 (м, 3H, $H_{Ar+Ar'}$), 7.55 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Гц), 7.40 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 3.6$ Гц), 6.83 – 6.76 (м, 1H, H_{Fu}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 174.5, 162.1, 154.8, 150.9, 148.1, 144.4, 142.4, 135.1, 126.4, 126.3, 126.2, 126.0, 125.0, 124.1, 122.7 (2C), 119.2 (2C), 118.3, 116.5, 113.1. Найдено (%): С, 63.12; Н, 3.13; N, 3.32. $C_{21}H_{12}F_3NO_4$. Вычислено (%): С, 63.16; Н, 3.03; N, 3.51. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{21}H_{12}F_3NO_4+Na]^+$: 422.0611; Найдено: 422.0611.

***N*-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-2-(тиофен-2-ил)-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.36.**

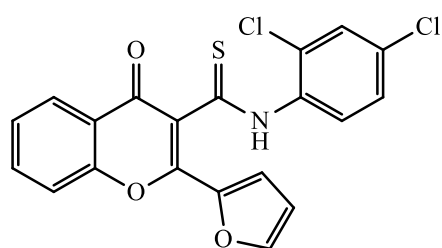
Белые кристаллы (выход 0.33г, 80%). т.пл. 155–156 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.33 (с, 1H, NH), 8.23 (с, 1H, H_{Ar}), 8.19 (м, 2H, H_{Ar}), 8.03 (д, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.9$ Гц), 7.81 – 7.74 (м, 1H, H_{Ar}), 7.68 (д, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 2.2$ Гц), 7.52 – 7.47 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar+тиофен}}$), 7.39 (м, 2H, H_{Ar}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 180.2, 155.0, 135.3, 133.4, 131.8, 129.5, 129.1, 129.0, 128.8, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 126.6, 126.3, 125.5, 123.8, 122.1, 118.6. Найдено (%): С, 57.68; Н, 2.82; N, 3.20. $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 57.71; Н, 2.66; N, 3.36. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 435.9729; Найдено: 435.9729.

Общая методика синтеза хромен-3-карбоксамидов.

Смесь β -енаминона **2.24** или **1.55** (1 ммоль) и соответствующего производного фенилизотиоцианата (2.2 ммоль) нагревали в минимальном количестве сухого ДМФА (2 мл) при 110 °С. Через 8 ч нагревания (ТСХ контроль) и последующего охлаждения смесь выливали в воду и отфильтровывали осадок. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии элюент хлористый метилен.

4-Оксо-*N*-фенил-2-(фуран-2-ил)-4*H*-хромен-3-карботиоамид 2.37.

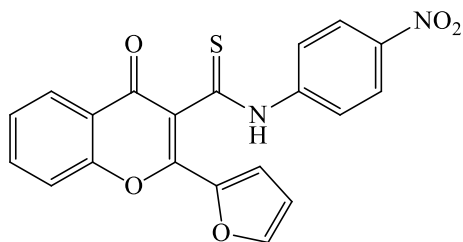
Желтые кристаллы (выход 0.12г, 35%). т.пл. 145 °С. ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.18 (с, 1H, NH), 8.11 (д, 2H, H^5 , $J = 9.4$ Гц), 8.00 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.3$ Гц), 7.94 – 7.84 (м, 1H, H_{Fu}), 7.77 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 7.59 – 7.43 (м, 3H, $\text{H}_{\text{Ar+Ar'}}$), 7.39 (с, 1H, H_{Fu}), 7.33 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 6.7$ Гц), 6.81 (м, 1H, H_{Fu}); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 190.1, 174.0, 155.2, 148.1, 144.9, 139.9, 135.3, 129.3, 126.9, 126.3, 125.7, 124.2, 123.4, 123.4, 122.9 (2C), 118.7 (2C), 117.1, 113.5. ИК, ν/cm^{-1} : 3365, 3146, 2976, 1595, 1540, 1495, 1413, 1379, 1353, 1229, 1245, 1178, 971, 744, 694. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}^+]$: 348.0689; Найдено: 348.0696.

***N*-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-2-(фуран-2-ил)-4*H*-хромен-3-карботиоамид 2.38.**

Желтые кристаллы (выход 0.13г, 32%). т.разл. 180 °С. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.63 (с, 1H, NH), 8.60 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 8.18 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.77 – 7.63 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar+Fu}}$), 7.55 – 7.29 (м, 5H, $\text{H}_{\text{Ar+Ar'+Fu}}$), 6.64 (м, 1H, H_{Fu}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 191.9, 174.9, 155.0, 151.0, 146.6, 145.0, 134.3, 134.2, 132.5, 129.5, 128.3, 127.4, 126.9, 126.0, 125.5, 123.4, 123.3, 117.8, 117.2, 112.7. ИК, ν/cm^{-1} :

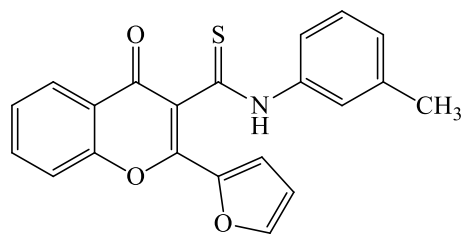
3424, 3185, 2923, 1612, 1574, 1526, 1460, 1370, 759. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{20}H_{11}Cl_2NO_3S + H^+]$: 415.9909; Найдено: 415.9903.

***N*-(4-Нитрофенил)-4-оксо-2-(фуран-2-ил)-4*H*-хромен-3-карботиоамид 2.39.**



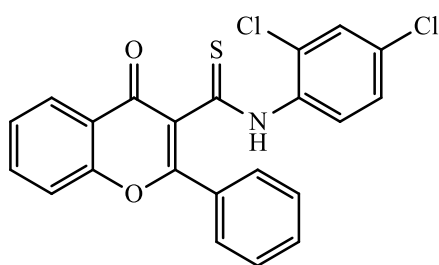
Желтые кристаллы (выход 0.2г, 50%). т.разл. 237 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.62 (с, 1H), 8.35 (с, 4H, $H_{Ar'}$), 8.10 (д, 1H, H^5 , $J = 8.1$ Гц), 8.05 (с, 1H, H_{Fu}), 7.90 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.78 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.5$ Гц), 7.56 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 7.41 (с, 1H, H_{Fu}), 6.80 (с, 1H, H_{Fu}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, ν/cm^{-1} : 3451, 3214, 3048, 1617, 1573, 1515, 1459, 1375, 1341, 759. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{20}H_{12}N_2O_5S + H^+]$: 392.0467; Найдено: 392.0469.

4-Оксо-*N*-(*m*-толил)-2-(фуран-2-ил)-4*H*-хромен-3-карботиоамид 2.40.



Желтые кристаллы (выход 0.11г, 30%). т.пл. 162-164 °С. 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 10.76 (с, 1H, NH), 8.06 (д, 1H, H^5 , $J = 8.0$ Гц), 7.88 (с, 1H, H_{Fu}), 7.85 (с, 1H, $H_{Ar'}$), 7.71 (с, 1H), 7.54 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.33 (д, 1H, H_{Fu} , $J = 3.6$ Гц), 7.26 – 7.12 (м, 3H, $H_{Ar'+Ar'}$), 6.99 (д, 1H, $H_{Ar'}$, $J = 7.7$ Гц), 6.64 (м, 1H, H_{Fu}), 2.30 (с, 3H, CH_3). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 188.5, 175.7, 154.7, 150.4, 146.8, 146.4, 144.8, 139.2, 138.5, 134.1, 128.1, 127.1, 125.1, 125.1, 124.2, 123.1, 119.3, 117.6, 117.5, 112.9, 21.3. ИК, ν/cm^{-1} : 3448, 3247, 3012, 1606, 1568, 1460, 1379, 751. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{21}H_{15}NO_3S + H^+]$: 362.0845; Найдено: 362.0836.

***N*-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-2-фенил-4*H*-хромен-3-карботиоамид 2.41.**



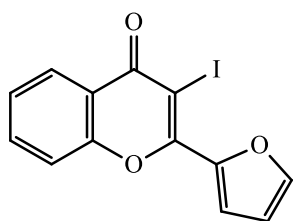
Желтые кристаллы (выход 0.17г, 40%). т.пл. 130-132 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9.87 (с, 1H, NH), 8.43 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 8.27 (д, 1H, $H_{Ar'}$, $J = 6.9$ Гц), 7.99 – 7.84 (м, 2H, $H_{Ar+Ar'}$), 7.81 – 7.68 (м, 3H, $H_{Ar+Ar'}$), 7.58 – 7.52 (м, 3H, $H_{Ar+Ar'}$), 6.30 – 6.15 (м, 2H, $H_{Ar+Ar'}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 192.2 (C=S), 181.2 (C=O), 175.2, 155.49, 134.4, 131.6, 130.2, 129.4, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 127.7 (2C), 127.3, 126.8, 126.0, 125.7, 118.0. ИК, ν/cm^{-1} : 3028, 1668, 1616, 1587, 1558, 1474, 1378, 1339, 1110, 750. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{22}H_{13}Cl_2NO_2S + H^+]$: 428.0088; Найдено 428.0097.

Общая методика синтеза 2-замещенных 3-иод-4*H*-хромен-4-онов.

β -Кетонамины **2.24**, **2.25**, **1.55** (1 ммоль) растворяли в 10 – 15мл метанола, затем добавляли иод (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали. 16 ч. По окончании реакции растворитель удаляли под вакуумом, добавляли хлористый метилен и дважды промывали смесь насыщенным

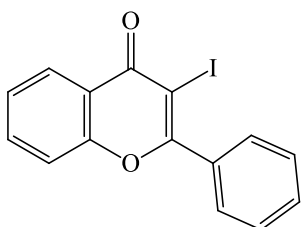
раствором тиосульфата натрия и затем водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии в хлористом метиле.

3-Иод-2-(фуран-2-ил)хромен-4-он 2.42.



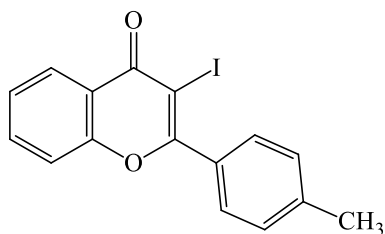
Белые кристаллы (выход 0.21г, 66%). т.пл. 128-130 °С. ^1H ЯМР (300,13 МГц, CDCl_3): δ 8.26 (д, 1Н, H_{Ar} , $J=7.7$ Гц), 7.78 (м, 2Н, H_{Fu}), 7.71 (т, 1Н, H_{Ar} , $J = 6.9$ Гц), 7.55 (д, 1Н, H_{Ar} , $J = 8.4$ Гц), 7.45 (т, 1Н, H_{Ar} , $J = 6.4$ Гц), 6.7 (м, 1Н, H_{Fu}). ^{13}C ЯМР (50.32 МГц, CDCl_3): δ 174.2, 155.4, 154.0, 146.3, 145.8, 134.2, 126.9, 125.8, 119.9, 118.4, 117.5, 112.3, 84.0. Найдено (%): С, 46.18; Н, 2.09. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{IO}_3$. Вычислено (%): С, 46.5; Н, 2.09.

3-Иод-2-фенилхромен-4-он 2.43.



Белые кристаллы (выход 0.22г, 65%). т.пл. 120-121 °С (лит.¹⁵: т.пл.121-123°С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.28 (дд 1 Н, H_{Ar} , $J = 8.0$, $J = 1.6$ Гц), 7.72 (ддд, 1 Н, H_{Ar} , $J = 8.3$, $J = 7.1$, $J = 1.6$ Гц), 7.60 - 7.57 (2 Н, м, H_{Ar}), 7.56 - 7.42 (м, 5 Н, Ph). ^{13}C ЯМР (50.32 МГц, CDCl_3): 174.8, 164.0, 155.9, 135.4, 134.5, 131.4, 129.9 (2С), 128.4 (2С), 127.2, 125.9, 120.3, 117.9, 88.4. Найдено (%): С, 52.01; Н, 2.62. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{IO}_2$. Вычислено (%): С, 51.75; Н, 2.61.

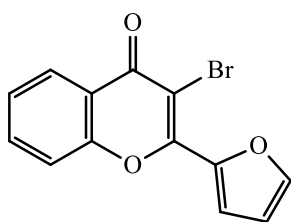
3-Иод-2-(*p*-толил)-хромен-4-он 2.44.



Белые кристаллы (выход 0.27г, 76%). т.пл. 127-129 °С (лит.¹⁶: т.пл.126 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.3 (д, 1Н, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.84 (д, 1Н, H_{Ar} , $J = 8$ Гц), 7.72 (д, 2Н, ToI , $J = 8.1$ Гц) 7.57 - 7.44 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.34 (д, 2Н, ToI , $J = 7.9$ Гц), 2.48 (с, 3Н, CH_3). ^{13}C ЯМР (50.32 МГц, CDCl_3): 174.9, 165.1, 156.0, 142.1, 141.7, 134.3, 129.5 (2С), 125.9, 125.1, 120.0, 118.0, 117.7 (2С), 87.9, 21.7. Найдено (%): С, 53.01; Н, 3.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IO}_2$. Вычислено (%): С, 53.06; Н, 3.06.

Методика синтеза 3-Бром-2-(фуран-2-ил)-хромен-4-она 2.45.

β -Кетоенамин 2.24 (1 ммоль) растворили в 10 мл хлороформа, затем добавили бром (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч. По окончании реакции смесь промыли насыщенным раствором тиосульфата натрия и затем водой. Органический слой отделили, сушили над безводным сульфатом натрия. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии в хлористом метиле.

3-Бром-2-(фуран-2-ил)-хромен-4-он 2.45.

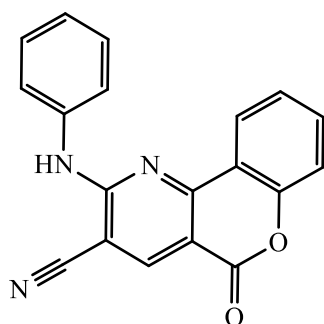
Желтые кристаллы (выход 0.17г, 40%). т.пл. 130-132 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.25-8.17 (м, 1H, H^5), 7.72-7.64(м, 2H), 7.54-7.46 (м, 1H), 7.44-7.36 (м, 1H), 7.13 (д, 1H, H_{Fu} , $J = 4.5$ Гц), 6.67-6.59 (м, 1H, H_{Fu}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 172.9, 155.2, 152.1, 146.1, 134.3, 126.5, 125.8, 125.3, 119.2, 117.9, 112.7, 106.0, 105.6. Найдено (%): С, 53.51; Н, 2.52.

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrO}_3$. Вычислено (%): С, 53.64; Н, 2.42.

Общая методика синтеза 5-оксо-5H-хромен[4,3-b]пиридин-3-карбонитрилов.

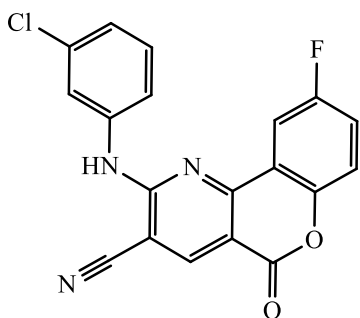
Метод А: 1 ммоль амида растворили в 10 мл этилового спирта, добавили 1 ммоль малонитрила, 400 мкл пиридина и каплю пиперидина. Кипятили раствор 12 ч, затем охладили до комнатной температуры, отфильтровали осадок, промыли холодным этанолом и высушили.

Метод Б: 1 ммоль амида растворили в 10 мл ацетонитрила, добавили 1 ммоль малонитрила и 1 ммоль ацетата калия. Кипятили раствор 8 часов, затем охладили до комнатной температуры и отфильтровали осадок, промыли холодным этанолом и высушили.

5-Оксо-2-(фениламино)--5H-хромен[4,3-b]пиридин-3-карбонитрил 2.46.

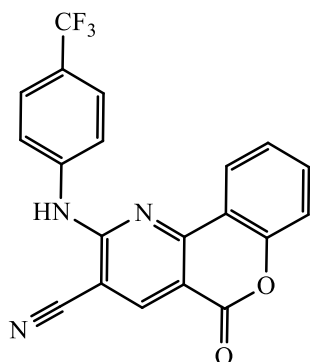
Желтые кристаллы (выход А 0.1г, 35%, Б 0.15, 50%). т.пл. 218-220 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 10.01 (с, 1H), 8.76 (с, 1H), 8.12 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 7.71 (дд, 3H, $J = 12.2, 8.1$ Гц), 7.52 – 7.38 (м, 4H), 7.23 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ 159.1, 157.7, 154.2, 153.7, 146.1, 138.6, 134.0, 130.2, 128.8, 125.2, 125.2, 125.1, 123.4 (2C), 118.6, 117.5 (2C), 115.6, 108.4. ИК ν/cm^{-1} : 3332 (NH), 2229 (CN), 1727 (C=O), 1605, 1562, 1442. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$:

314.0924; Найдено: 314.0924.

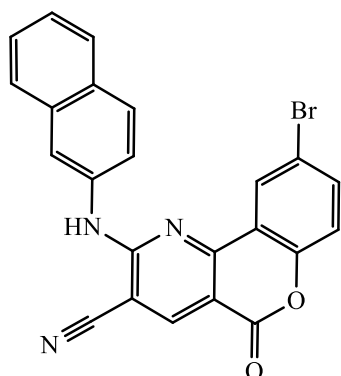
5-Оксо-9-фтор-2-((3-хлорфенил)амино)-5H-хромен[4,3-b]пиридин-3-карбонитрил 2.47.

Желтоватые кристаллы (выход 0.14г, 40%). т.пл. 238-239 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 10.19 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.68 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.54 (м, 3H), 7.28 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ 160.4, 157.4, 157.2, 146.3, 140.0, 133.0, 130.7, 130.5, 125.0, 123.0, 121.8, 121.6, 121.3, 120.0, 119.9, 115.4, 110.3, 110.0, 96.0. ИК ν/cm^{-1} : 3340 (NH), 2227 (CN), 1720 (C=O), 1610, 1563, 1439. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{19}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 366.0440;

Найдено: 366.0436.

5-Оксо-2-((4-трифторметил)фенил)амино)--5H-хромен[4,3-b]пиридин-3-карбонитрил 2.48.

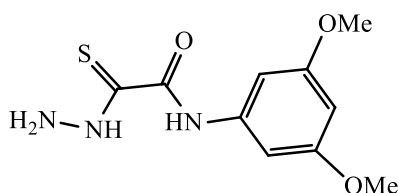
Желтоватые кристаллы (выход 1.05г, 60%). т.пл. 236-237 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.28 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.20 (д, 1H, $J = 6.6$ Гц), 8.03 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.82 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 7.73 (т, 1H, $J = 7.9$ Гц), 7.52 – 7.42 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 159.0, 157.4, 154.0, 153.7, 146.4, 142.6, 134.3, 126.2, 126.1, 125.5, 125.5, 122.7 (2C), 120.3, 118.5, 117.6 (2C), 115.5, 109.5, 95.8. ИК ν/cm^{-1} : 3301 (NH), 2230 (CN), 1720 (C=O), 1615, 1552, 1444. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 382.0798; Найдено: 382.0788.

9-Бром-5-оксо-2-(нафт-2-иламино)-5H-хромен[4,3-b]пиридин-3-карбонитрил 2.49.

Желтоватые кристаллы (выход 1.05г, 45%). т.пл. 207-206 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.47 (с, 1H), 8.73 (с, 1H), 8.38 (м, 1H), 8.18 (м, 1H), 8.16 – 7.95 (м, 3H), 7.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.68 (м, 1H), 7.33 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК ν/cm^{-1} : 3222 (NH), 2227 (CN), 1730 (C=O), 1605, 1563, 1438. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 442.0186; Найдено: 442.0178.

Синтез тиогидразидов оксаминовой кислоты.

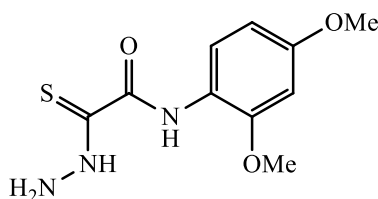
Готовили раствор 0,075 моля элементарной серы в 30 мл ДМФА и добавляли 5 мл (0,06 моля) морфолина. Полученную смесь перемешивали 20-30 минут при комнатной температуре, после чего добавляли к ней раствор 0,05 моль хлорацетамида в минимальном количестве ДМФА, при охлаждении, следя за тем, чтобы температура не превышала 10 °С. Полученную смесь перемешивали 4-5 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь пропускали через небольшой слой силикагеля. К полученному раствору добавляли 6 мл (0,12 моля) гидразин-гидрата, при охлаждении, и перемешивали 3-4 часа. Затем раствор выливали в воду и подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 6-7. Отфильтровывали осадок и перекристаллизовывали его из этанола.

N-3,5-Диметоксифенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.55.

Светло-желтые кристаллы (выход 1.2г, 47%). т.пл. 115 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.13 (с, 1H, NH), 7.06 (с, 2H, H_{Ar}), 6.84 (с, 1H, NH_2), 6.31 (с, 1H, NH_2), 3.74 (с, 6H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 165.5 (C=S), 157.8 (C=O), 154.5, 144.7, 126.6, 111.9, 107.1, 104.2, 57.7 (1C, CH_3), 56.5 (1C, CH_3).

Найдено (%): С, 47.15; Н, 5.25; N, 16.31. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.13; N, 16.46. MS (EI): m/z (%) 255 ($M^+ + H$, 55), 153 ($C_8H_{11}NO_2^+$, 100).

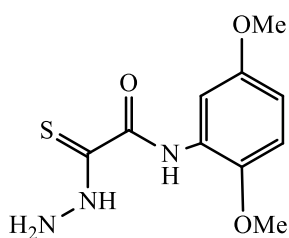
***N*-2,4-Диметоксифенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.56.**



Светло-желтые кристаллы (выход 2г, 80%). т.пл. 150 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 10.24 (с, 1H, NH), 8.15 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.5$ Гц), 7.95 (с, 1H, NH), 6.70 (с, 1H, H_{Ar}), 6.57 (дд, 1H, H_{Ar} , $J = 9.5, 1.1$ Гц), 4.97 (с, 1H, NH_2), 3.90 (с, 3H, CH_3), 3.76 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6): δ 166.5 (C=S), 158.9 (C=O), 153.5, 148.5,

123.6, 112.8, 108.7, 104.1, 56.0 (CH_3), 55.7 (CH_3). Найдено (%): С, 47.22; Н, 5.20; N, 16.21. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.13; N, 16.46. MS (EI): m/z (%) 255 ($M^+ + H$, 64), 153 ($C_8H_{11}NO_2^+$, 100).

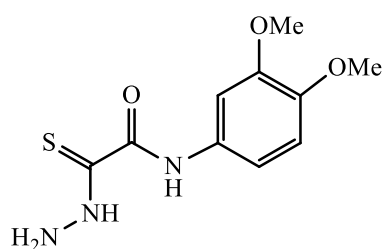
***N*-2,5-Диметоксифенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.57.**



Светло-желтые кристаллы (выход 1.96г, 77%). т.пл. 120 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.44 (с, 1H, NH), 7.94 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 3.1$ Гц), 7.04 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 9.0$ Гц), 6.77-6.65 (м, 1H, NH), 3.86 (с, 3H, CH_3), 3.71 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 168.5 (C=S), 157.8 (C=O), 153.5, 142.7, 127.6, 111.9, 108.1, 106.3, 56.7 (1C, CH_3), 55.7 (1C, CH_3).

Найдено (%): С, 47.18; Н, 5.19; N, 16.51. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.13; N, 16.46. MS (EI): m/z (%) 255 ($M^+ + H$, 50), 153 ($C_8H_{11}NO_2^+$, 100).

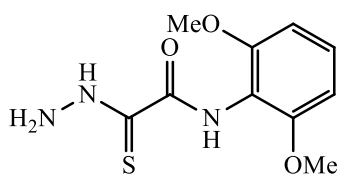
***N*-3,4-Диметоксифенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.58.**



Светло-желтые кристаллы (выход 1.95г, 77%). т.пл. 135 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.07 (с, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, NH), 7.95 (с, 1H, NH_2), 7.41 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 1.9$ Гц), 7.30 (с, 1H, H_{Ar}), 6.89 (м, 1H, H_{Ar}), 5.86 (с, 1H, NH_2), 2.89 (с, 3H, CH_3), 2.73 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 166.4 (C=S), 156.8 (C=O), 154.5,

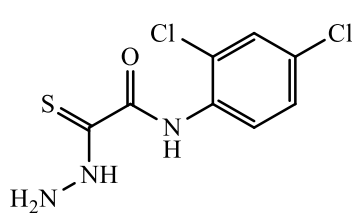
145.7, 127.6, 111.9, 110.1, 105.4, 57.7 (1C, CH_3), 56.2 (1C, CH_3). Найдено (%): С, 46.95; Н, 5.25; N, 16.55. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.13; N, 16.46. MS (EI): m/z (%) 255 ($M^+ + H$, 60), 153 ($C_8H_{11}NO_2^+$, 100).

***N*-2,6-Диметоксифенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.59.**

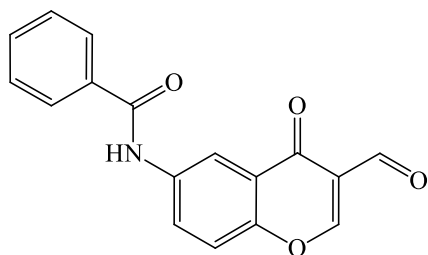


Светло-желтые кристаллы (выход 1г, 38%). т.пл. 175 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 9.68 (с, 1H, NH), 9.49 (с, 2H, NH_2), 9.03 (с, 1H, NH), 7.95 (с, 1H, H_{Ar}), 5.99 (с, 2H, H_{Ar}), 2.52 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6) δ 167.0 (C=S), 157.6 (C=O), 155.8 (2C), 128.6, 113.8,

104.9 (2C), 56.3 (2C, CH_3). Найдено (%): С, 47.21; Н, 5.28; N, 16.34. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.13; N, 16.46. MS (EI): m/z (%) 255 ($M^+ + H$, 72), 153 ($C_8H_{11}NO_2^+$, 100).

***N*-2,4-Дихлорфенил-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид 2.60.**

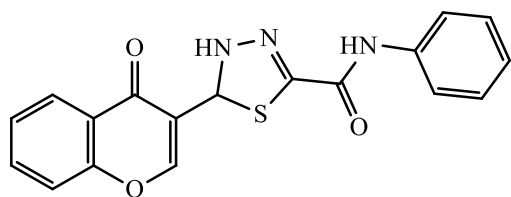
Белые кристаллы (выход 2.3г, 87%). т.пл. 190 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6) δ 10.42 (с, 1H, NH), 8.12 (с, 1H, NH), 7.75 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.9$ Гц), 7.56 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6) δ 159.6 (C=S), 159.2 (C=O), 138.2, 131.4, 131.0, 126.5, 122.1, 120.9. Найдено (%): С, 36.40; Н, 2.60; N, 15.80. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено (%): С, 36.38; Н, 2.67; N, 15.91.

***N*-(3-Формил-4-оксо-4H-хромен-6-ил)бензамид 2.73. [160].**

Белые кристаллы (выход 0.67г, 46%). т.пл. 243-244 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.66 (с, 1H), 10.14 (с, 1H), 8.90 (с, 1H), 8.64 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц), 8.27 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц), 8.01 (д, 2H, $J = 7.0$ Гц), 7.78 (д, 1H, $J = 9.1$ Гц), 7.67 – 7.49 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 174.4, 168.8, 155.8, 148.2, 144.4, 142.0, 137.4, 135.9, 132.9, 130.2, 123.1, 120.8 (2C), 117.7 (2C), 114.4, 102.0. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_4+\text{H}]^+$: 294.0760; Найдено: 294.0761.

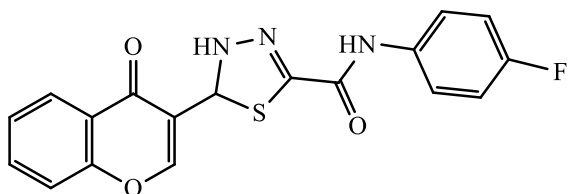
Общая методика получения дигидротиадиазолов.

Формилхромон **2.73**, **2.75**, **2.77** (1 ммоль), растворенный в минимальном количестве горячего этилового спирта, прибавляли к эквимолярному количеству тиогидразида оксаминовой кислоты в 10 мл этанола. Полученную смесь кипятили в течение 8 ч, затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе.

***N*-Фенил-5-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.78.**

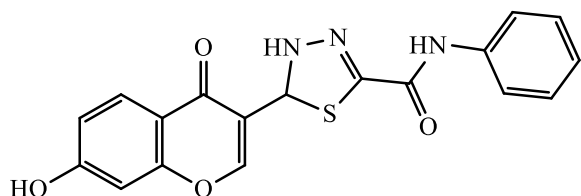
Желтый порошок (выход 0.23г, 69%). т.пл. 220-221 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 10.17 (с, 1H, N^3H), 9.00 (с, 1H, N^1H), 8.27 (с, 1H, H^2), 8.08 (д, 1H, H^5 , $J = 7.9$ Гц), 7.84 (т, 1H, H^7 , $J = 7.8$ Гц), 7.69 (м, 3H, H^{14} , $\text{H}^{18}+\text{H}^8$), 7.52 (т, 1H, H^6 , $J = 7.4$ Гц), 7.29 (т, 2H, H^{15} , H^{17} , $J = 7.4$ Гц), 7.06 (т, 1H, H^{16} , $J = 7.2$ Гц), 6.51 (с, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6): δ 175.5, 158.5, 156.2, 154.8, 140.9, 138.7, 138.3, 135.1, 129.0 (2C), 126.4, 125.4, 121.3, 120.5 (2C), 118.8, 119.3, 66.8 (C^{10}). ИК ν/cm^{-1} : 3248 (NH), 3167 (NH), 1678 (C=O), 1631 (C=N), 1510 (C-N), 1030 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль $^{-1}$ *см $^{-1}$) (ДМСО): 265 (14800), 301 (17700), 335 (10300), 435 (6400). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 352.0750; Найдено: 352.0743.

***N*-(4-Фторфенил)-5-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.79.**



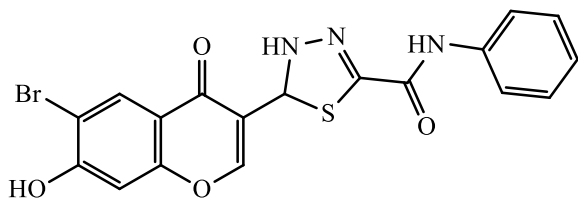
Желтый порошок (выход 0.22г, 60%). т.пл. 214-215°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆) δ 10.28 (с, 1H, N³H), 9.02 (с, 1H, N¹H), 8.29 (с, 1H, H²), 8.11 (д, 1H, H⁵, *J* = 7.8 Гц), 7.86 (т, 1H, H⁷, *J* = 7.8 Гц), 7.74 (м, 3H, H¹⁴, H¹⁸+H⁸), 7.55 (т, 1H, H⁶, *J* = 7.4 Гц), 7.16 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, H¹⁵, H¹⁷), 6.54 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) δ 187.2, 176.3, 170.1, 164.4, 160.6, 154.6, 137.3, 135.2, 134.8, 130.8 (2C), 126.3, 125.2, 122.9, 117.7, 115.5 (2C), 67.0 (C¹⁰). ИК, ν/cm⁻¹: 3246 (NH), 3171 (NH), 1676 (C=O), 1632 (C=N), 1512 (C-N), 1043 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 305 (14100), уш. 336 (9200). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₂FN₃O₃S+H]⁺: 370.0645; Найдено: 370.0656.

***N*-Фенил-5-(7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.80.**



Желтый порошок (выход 0.37г, 70%). т.пл. 264-265 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.92 (с, 1H, OH), 10.15 (с, 1H, N³H), 8.96 (с, 1H, N¹H), 8.11 (с, 1H, H²), 7.91 (д, 1H, H⁵, *J* = 8.8 Гц), 7.69 (д, 2H, H¹⁴, H¹⁸, *J* = 7.4 Гц), 7.29 (т, 2H, H¹⁵, H¹⁷, *J* = 7.6 Гц), 7.06 (т, 1H, H¹⁶, *J* = 7.0 Гц), 6.95 (дд, 1H, H⁶, *J* = 9.1, 1.6 Гц), 6.87 (с, 1H, H⁸), 6.46 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆): δ 174.8, 163.4, 158.5, 158.1, 153.7, 138.6, 134.5, 129.2, 129.0 (2C), 127.1, 124.2, 123.3, 120.6 (2C), 116.0 (C-OH), 102.8, 66.9 (C¹⁰). ИК, ν/cm⁻¹: 3319 (NH), 3264 (NH), 3200 (OH), 1668 (C=O), 1598 (C₁₁=N₁), 1528 (C₁₁-N₂), 1058 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (2900), уш 287 (9400), 450 (2900). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₃N₃O₄S +H]⁺: 368.0700; Найдено: 368.0689.

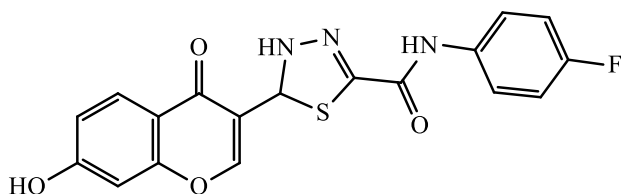
***N*-Фенил-5-(6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.81.**



Светло-коричневый порошок (выход 0.34г, 77%). т.пл. 219-220°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 11.86 (с, 1H, OH), 11.24 (с, 1H, N³H), 10.14 (с, 1H, N¹H), 8.96 (с, 1H, H²), 8.14 (с, 1H, H⁵), 7.69 (д, 2H, H¹⁴, H¹⁸, *J* = 7.9 Гц), 7.29 (т, 2H, H¹⁵, H¹⁷, *J* = 7.8 Гц), 7.21 (м, 1H, H¹⁶), 7.04 (с, 1H, H⁸), 6.47 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) δ 169.6, 159.6, 158.4, 156.9, 156.1, 138.6, 137.8, 129.3, 129.2 (2C), 129.1, 125.4, 121.5 (2C), 120.6, 117.2, 103.8, 66.7 (C¹⁰). ИК, ν/cm⁻¹: 3319 (NH), 3284 (NH), 3216 (OH), 1667 (C=O), 1636 (C=N), 1536 (C-N),

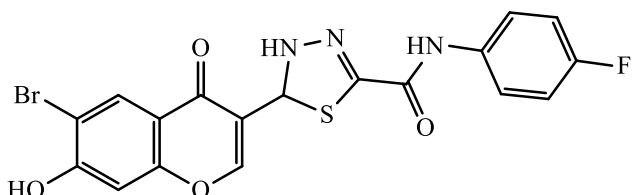
1097 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (6900), 294 (6200), 376 (9800). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₂BrN₃O₄S +H]⁺: 485.9530; Найдено: 485.9518.

N-(4-Фторфенил)-5-(7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.82.



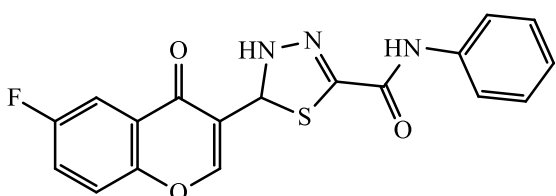
Белый порошок (выход 0.25г, 65%). т.пл. 150-151 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.93 (с, 1Н, ОН), 10.28 (с, 1Н, N³H), 8.99 (с, 1Н, N¹H), 8.10 (с, 1Н, Н²), 7.91 (д, 1Н, Н⁵, $J = 8.8$ Гц), 7.72 (дд, 2Н, Н¹⁴, Н¹⁸, $J = 8.9, 5.0$ Гц), 7.14 (д, 2Н, Н¹⁵, Н¹⁷, $J = 8.9$ Гц), 6.95 (д, 1Н, Н⁶, $J = 10.5$ Гц), 6.87 (с, 1Н, Н⁸), 6.46 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) δ 163.4, 160.3, 158.4, 158.1, 153.7, 140.7, 135.0, 127.2, 123.5, 123.3, 122.5, 122.4 (2С), 116.0, 115.5 (2С), 102.8, 66.8 (С¹⁰). ИК, ν /см⁻¹: 3448 (ОН), 3354 (NH), 3325 (NH), 1663 (C=O), 1627 (C=N), 1509 (C-N), 1097 (N-N). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₂FN₃O₄S +H]⁺: 368.0700; Найдено: 368.0689.

N-(4-Фторфенил)-5-(6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.83.



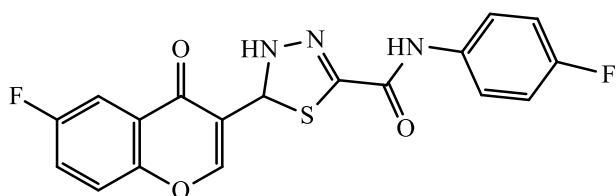
Белый порошок (выход 0.31г, 66%). т.пл. 278-280 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 11.90 (с, 1Н, ОН), 11.36 (с, 1Н, N³H), 10.28 (с, 1Н, N¹H), 9.00 (с, 1Н, Н²), 8.14 (с, 1Н, Н⁵), 7.72 (д, 2Н, Н¹⁴, Н¹⁸, $J = 8.9$ Гц), 7.14 (д, 2Н, Н¹⁵, Н¹⁷, $J = 8.9$ Гц), 7.04 (с, 1Н, Н⁸), 6.47 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) δ 169.5, 161.0, 159.6, 157.6, 156.1, 154.2, 134.2, 129.3, 123.5, 123.4, 122.4 (2С), 116.0, 115.7 (2С), 115.4, 103.8, 66.7 (С¹⁰). ИК, ν /см⁻¹: 3324 (NH), 3290 (ОН), 1664 (C=O), 1635 (C=N), 1510 (C-N), 1123 (N-N). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₁BrFN₃O₄S +H]⁺: 485.9530; Найдено: 485.9518.

N-Фенил-5-(6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.84.



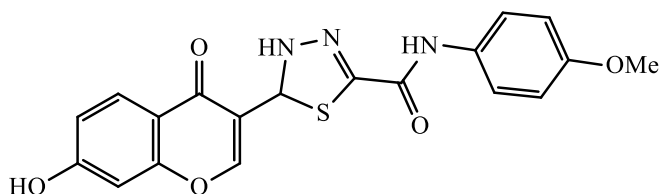
Желтый порошок (выход 0.20г, 52%). т.пл. 225-227 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.15 (с, 1Н, N³H), 8.99 (с, 1Н, N¹H), 8.30 (с, 1Н, Н²), 7.94 – 7.60 (м, 8.3 Гц, 5Н, Н⁵, Н⁷, Н⁸, Н¹⁴, Н¹⁸), 7.29 (т, 2Н, Н¹⁵, Н¹⁷, $J = 7.8$ Гц), 7.07 (т, 1Н, Н¹⁶, $J = 7.3$ Гц), 6.51 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) δ 173.3, 169.7, 166.3, 158.5, 157.3, 156.2, 155.0, 138.0, 129.3 (2С), 129.0, 125.6, 121.5 (2С), 120.5, 115.7, 110.6, 66.6 (С¹⁰). ИК, ν /см⁻¹: 3244 (NH), 3174 (NH), 1680(C=O), 1627 (C=N), 1509 (C-N), 1143 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 273 (24000), 297 (27000), 333 (18500). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₂FN₃O₃S+H]⁺: 370.0656; Найдено: 370.0647.

***N*-(4-Фторфенил)-5-(6-Фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.85.**



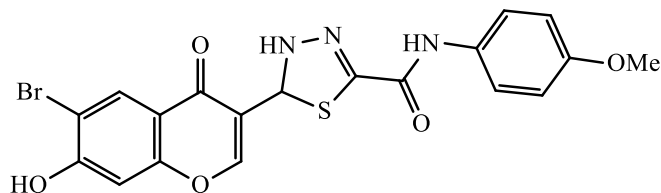
Белый порошок (выход 0.13г, 33%). т.пл. 330-331 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.26 (с, 1Н, N³H), 9.01 (с, 1Н, N¹H), 8.30 (с, 1Н, Н²), 7.84 – 7.66 (м, 5Н, Н⁵, Н⁷, Н⁸, Н¹⁴, Н¹⁸), 7.13 (т, 2Н, Н¹⁵, Н¹⁷, *J* = 8.8 Гц), 6.51 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆): δ 188.6, 179.9, 171.3, 166.0, 165.8, 164.0, 163.6, 158.5, 143.7, 123.7, 123.2 (2С), 121.5 (2С), 118.8, 116.1, 115.4, 61.0 (С¹⁰). ИК, ν/см⁻¹: 3318 (NH), 3271 (NH), 1678 (C=O), 1612 (C=N), 1512 (C-N), 1058 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 269 (9300), уш. 314 (11000), 464 (1300). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₁F₂N₃O₃S+H]⁺: 383.0809; Найдено: 383.0802.

***N*-(4-Метоксифенил)-5-(7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.86.**



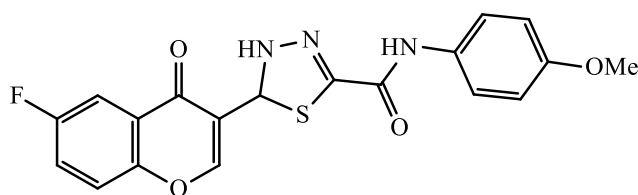
Светло-красный порошок (выход 0.2г, 55%). т.пл. 219-220 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.93 (с, 1Н, OH), 10.07 (с, 1Н, N³H), 8.91 (с, 1Н, N¹H), 8.10 (с, 1Н, Н²), 7.91 (д, 1Н, Н⁵, *J* = 8.8 Гц), 7.02 – 6.79 (м, 6Н, Н⁶, Н⁸, Н¹⁴, Н¹⁵, Н¹⁷, Н¹⁸), 6.44 (с, 1Н, Н¹⁰), 3.71 (с, 3Н, CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆): δ 174.8, 169.7, 164.1, 157.4, 153.7, 127.8, 127.2, 123.0 (2С), 122.8, 122.2, 116.9, 114.3 (2С), 114.1, 103.2, 102.5, 66.6 (С¹⁰), 55.6 (CH₃). ИК, ν/см⁻¹: 3456 (OH), 3379 (NH), 3354 (NH), 1662 (C=O), 1628 (C=N), 1539 (C-N), 1058 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 267 (7700), 296 (10600). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₉H₁₅N₃O₅S+Na]⁺: 420.0625; Найдено: 420.0638.

***N*-(4-Метоксифенил)-5-(6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.87.**



Желтый порошок (выход 0.24г, 62%). т.пл. 210-211 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 11.87 (с, 1Н, OH), 10.05 (с, 1Н, N³H), 8.90 (с, 1Н, N¹H), 8.18 – 8.07 (м, 2Н, Н², Н⁵), 7.59 (д, 2Н, Н¹⁴, Н¹⁸, *J* = 8.9 Гц), 7.04 (с, 1Н, Н⁸), 6.86 (д, 2Н, Н¹⁵, Н¹⁷, *J* = 8.9 Гц), 6.44 (с, 1Н, Н¹⁰), 3.73 (д, 3Н, CH₃, *J* = 8.6 Гц). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, ν/см⁻¹: 3316(NH), 3256 (OH) 3192 (NH), 1662 (C=O), 1637 (C=N), 1512 (C-N), 1032 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 269 (1000), 324 (17500), 343 (15300), 459 (300). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₉H₁₄BrN₃O₅S+H]⁺: 475.9910; Найдено: 475.9890.

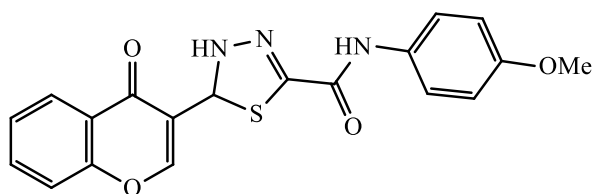
***N*-(4-Метоксифенил)-5-(6-фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.88.**



Белый порошок (выход 0.2г, 49%). т.пл. 200-201 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 11.04 (с, 1Н, N³H), 10.06 (с, 1Н, N¹H), 8.29 (с, 1Н, H²), 7.99 (с, 1Н, H⁵), 7.60 (д, 2Н, H¹⁴, H¹⁸, *J* =

8.9 Гц), 6.92 – 6.82 (м, 4Н, H¹⁵, H¹⁷, H⁷, H⁸), 6.49 (с, 1Н, H¹⁰), 3.71 (с, 3Н, CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆): δ 175.0, 161.1, 158.0, 156.0, 154.9, 131.6, 123.4, 123.3, 123.1, 122.2 (2С), 121.9, 121.8, 114.1 (2С), 110.1, 109.8, 66.6 (C¹⁰), 55.6 (CH₃). ИК, ν/см⁻¹: 3360(NH), 3293 (NH), 1665 (C=O), 1628 (C=N), 1515 (C-N), 1058 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (13700), 305 (19600), 336 (11500), 429 (1100). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₉H₁₄FN₃O₄S+H]⁺: 422.0581; Найдено: 422.0577.

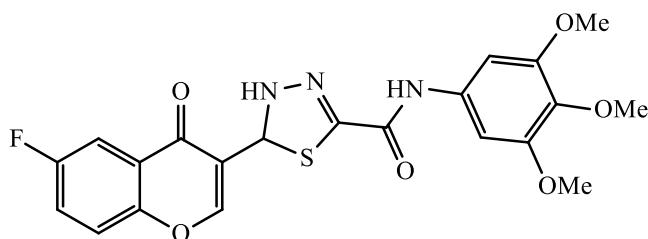
***N*-(4-Метоксифенил)-5-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.89.**



Белый порошок (выход 0.18г, 46%). т.пл. 178-180 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.06 (с, 1Н, N³H), 8.93 (с, 1Н, N¹H), 8.26 (с, 1Н, H²), 8.08 (д, 1Н, H⁵, *J* = 7.9 Гц), 7.82 (т, 1Н, H⁷, *J* = 7.2 Гц), 7.68

(д, 1Н, H⁸, *J* = 8.5 Гц), 7.59 (д, 2Н, H¹⁴, H¹⁸, *J* = 8.9 Гц), 7.54 (т, 1Н, H⁶, *J* = 7.4 Гц), 6.86 (д 2Н, H¹⁵, H¹⁷, *J* = 8.9 Гц), 6.48 (с, 1Н, H¹⁰), 3.70 (с, 3Н, CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО - d₆): δ 175.7, 158.0, 156.2, 156.0, 154.5, 141.2, 135.1, 131.7 (2С), 126.2, 125.3, 123.9, 123.4, 122.2 (2С), 119.0, 114.1, 66.8 (C¹⁰), 55.4 (CH₃). ИК, ν/см⁻¹: 3356 (NH), 3285 (NH), 1667 (C=O), 1629 (C=N), 1525 (C-N), 1060 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (19300), 298 (27800), 336 (11200), 464 (900). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₉H₁₅N₃O₄S+H]: 382.0856; Найдено: 382.0855.

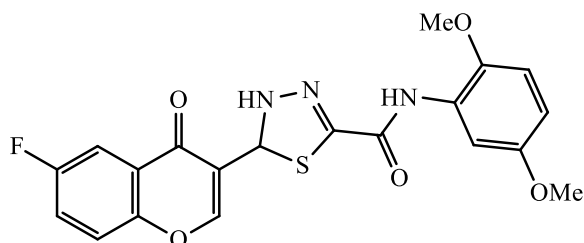
***N*-(3,4,5-Триметоксифенил)-5-(6-фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.90.**



Желтые кристаллы (выход 0.33г, 70 %). т.пл. 195-197 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 10.04 (с, 1Н, NH), 9.01 (с, 1Н, NH), 8.31 (с, 1Н, H²), 7.86 – 7.75 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.19 (с, 2Н, H_{Ar}), 6.53 (с, 1Н, H¹⁰), 3.73 (с, 6Н, 2CH₃), 3.63 (с, 3Н,

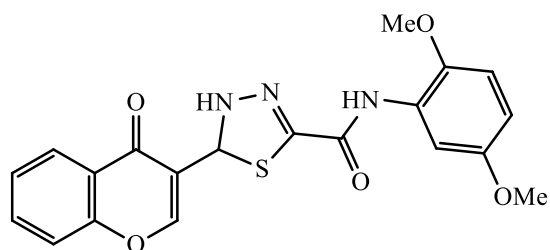
CH₃). ¹³С ЯМР спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, ν/см⁻¹: 3190 (NH), 3161 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1557 (C-N), 1035 (N-N). HRMS (ESI) Расчет для [C₂₁H₁₈FN₃O₆S+H]⁺: 459.0750; Найдено: 459.0740.

***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(6-фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксамид 2.91.**



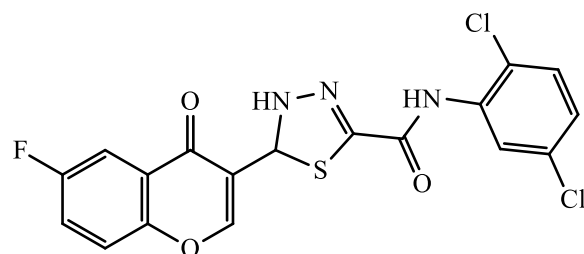
Желтый порошок (выход 0.22г, 68%). т.пл. 250 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 9.08 (с, 1H, N^3H), 9.03 (с, 1H, N^1H), 8.37 (с, 1H, H^2), 7.79 (м, 4H, H^5 , H^7 , H^8 , $\text{H}_{\text{Ar}'}$), 7.02 (д, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$, $J = 9.1$ Гц), 6.66 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$, $J = 8.8, 2.9$ Гц), 6.59 (с, 1H, H^{10}), 3.84 (с, 3H, CH_3), 3.70 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6): δ 174.9, 161.1, 157.5, 155.2, 153.5, 152.7, 142.8, 140.3, 127.5, 123.2, 123.1, 121.8, 112.0, 110.1, 109.8, 108.4, 106.4, 67.6 (C^{10}), 56.8 (CH_3), 55.8 (CH_3). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3220 (NH) 3073 (NH), 1683 (C=O), 1628 (C=N), 1540 (C-N), 1048 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль $^{-1}$ *см $^{-1}$) (ДМСО): 258 (4000), 306 (3400), 432 (2800). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 430.0890; Найдено: 430.0871.

***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксамид 2.92.**



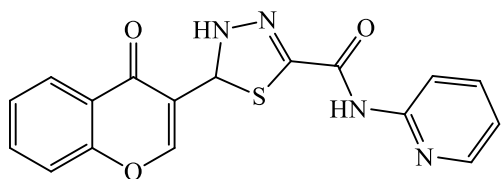
Желтый порошок (выход 0.23г, 69%). т.пл. 180-181 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.08 (с, 1H, N^3H), 9.03 (с, 1H, N^1H), 8.33 (с, 1H, H^2), 8.09 (д, 1H, H^5 , $J = 8.3$ Гц), 7.84 (м, 2H, H^7 , $\text{H}_{\text{Ar}'}$), 7.70 (д, 1H, H^8 , $J = 8.3$ Гц), 7.54 (т, 1H, H^6 , $J = 7.5$ Гц), 7.01 (д, 1H, Ar' , $J = 8.9$ Гц), 6.65 (дд 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$, $J = 8.9, 2.9$ Гц), 6.59 (с, 1H, H^{10}), 3.84 (с, 3H, CH_3), 3.69 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3213 (NH) 3180 (NH), 1682 (C=O), 1638 (C=N), 1536 (C-N), 1042 (N-N). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}]$: 411.0889; Найдено: 411.0886.

***N*-(2,5-Дихлорфенил)-5-(6-фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксамид 2.93.**



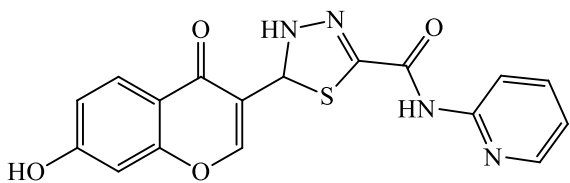
Желтый порошок (выход 0.26г, 60%). т.пл. 212-214 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 9.94 (с, 1H, N^3H), 8.76 (с, 1H, N^1H), 8.62 (д, 1H, H^5 , $J = 6.8$ Гц), 8.10 (с, 1H, H^2), 7.85 – 7.76 (м, 2H, H^8 , H^7), 7.47 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$), 7.28 – 7.22 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$), 6.78 (с, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО - d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3220 (NH) 3073 (NH), 1683 (C=O), 1628 (C=N), 1540 (C-N), 1048 (N-N). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$: 437.9877; Найдено: 437.9875.

***N*-Пиридин-2-ил-5-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.94.**



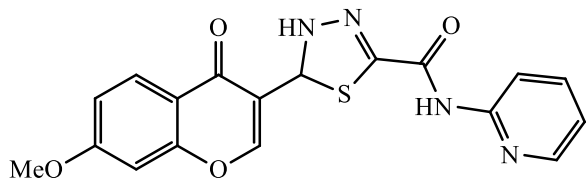
Белые кристаллы (выход 0.23г, 62%). т.пл. 234-235 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 9.63 (с, 1Н, NH), 9.16 (с, 1Н, NH), 8.35 (д, 1Н, Н_{Py}, *J* = 8.2 Гц), 8.08 (д, 1Н, Н_{Ar}, *J* = 7.7 Гц, Н⁵), 7.99 (д, 1Н, Н_{Py}, *J* = 8.2 Гц), 7.92 (д, 1Н, Н_{Ar}, *J* = 8.7 Гц), 7.73 (т, 1Н, Н_{Py}, *J* = 7.7 Гц), 7.56 (д, 1Н, Н_{Ar}, *J* = 7.26 Гц), 7.50 (д, 1Н, Н⁸, *J* = 7.75 Гц), 7.30 (с, 1Н, Н²), 6.62 (т, 1Н, Н_{Py}, *J* = 7.45 Гц), 6.53 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆): δ 183.0, 157.6, 155.3, 148.6, 138.9, 133.6, 126.8, 123.3, 120.4, 115.7, 114.0, 109.1, 107.6, 101.6, 101.3, 59.6 (С¹⁰). ИК, ν/см⁻¹: 3254 (NH), 3225 (NH), 1673 (C=O), 1625 (C=N), 1515 (C-N), 1078 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 251 (24000), уш 307 (19400), 450 (7800). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₇H₁₂NO₃+H]⁺: 352.062; Найдено: 352.049.

***N*-Пиридин-2-ил-5-(7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.95.**



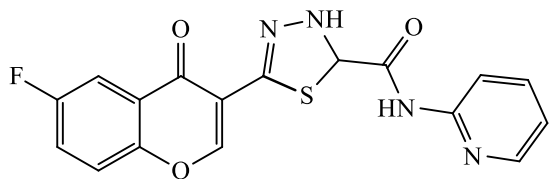
Белые кристаллы (выход 0.20г, 53%). т.пл. 243-244 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 10.01 (1Н, OH), 9.63 (с, 1Н, NH), 9.16 (с, 1Н, NH), 8.35 (д, 1Н, *J* = 4.2 Гц, Н_{Py}), 8.15 (с, 1Н, Н²), 7.99 (д, 1Н, Н_{Py}, *J* = 8.2 Гц), 7.92 (д, 1Н, Н_{Ar}, *J* = 8.7 Гц), 7.83 (т, 1Н, Н_{Py}, *J* = 7.9 Гц), 7.17 (д, 1Н, *J* = 6.3 Гц, Н_{Py}), 6.95 (д, 1Н, *J* = 8.9 Гц), 6.88 (с, 1Н, Н⁸), 6.53 (с, 1Н, Н¹⁰). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆): δ 189.1, 188.5, 165.2, 160.2, 153.2, 148.6, 138.7, 125.3, 123.3, 120.3, 117.4, 116.2, 114.2, 107.1, 102.5, 101.1, 60.6 (С¹⁰). ИК, ν/см⁻¹: 3348 (OH), 3125 (NH), 3080 (NH), 1669 (C=O), 1617 (C=N), 1509 (C-N), 1077 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ε, л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (21900), 287 (10400), 310 (15200), 450 (2900). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₇H₁₂NO₄+H]⁺: 368.058; Найдено: 368.049.

***N*-Пиридин-2-ил-5-(7-метокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.96.**



Белые кристаллы (выход 0.2г, 41%). т.пл. 243-244 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 9.62 (с, 1Н, NH), 9.17 (с, 1Н, NH), 8.36 (д, 1Н, Н_{Py}, *J* = 3.9 Гц), 8.23 (с, 1Н, Н⁵), 8.05 – 7.94 (м, 2Н, Н_{Py}), 7.89 – 7.88 (м, 1Н, Н_{Py}), 7.83 (т, 1Н, Н_{Py}, *J* = 7.5 Гц), 7.25 – 7.05 (м, 2Н, Н_{Ar}), 6.56 (с, 1Н, Н¹⁰), 3.91 (с, 3Н, CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆): δ 199.0, 194.6, 157.8, 154.3, 148.6, 138.9, 133.6, 126.8, 123.3, 120.4, 115.7, 114.0, 109.1, 107.6, 101.6, 101.3, 56.6 (С¹⁰), 56.1. HRMS (ESI). Расчет для [C₁₈H₁₄N₄O₄S+H]⁺: 382.0736; Найдено: 382.0741.

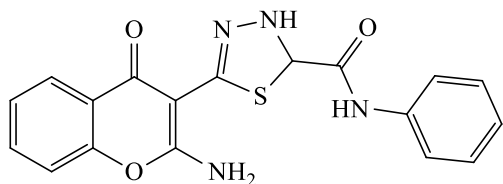
***N*-(Пиридин-2-ил)-5-(6-фтор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.97.**



Желтые кристаллы (выход 0.33г, 70%). т.пл. 217-218 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆) δ 10.04 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, NH), 8.31 (с, 1H, H²), 7.86 – 7.75 (м, 3H, H_{Ar}), 7.19 (с, 2H, H_{Ar}), 6.53 (с, 1H, H¹⁰), 3.73 (с, 6H,

2CH₃), 3.63 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, ν/см⁻¹: 3190 (NH), 3161 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1557 (C-N), 1035 (N-N). Расчет для [C₁₇H₁₁FN₄O₃S+H]⁺: 370.0536; Найдено: 370.0540.

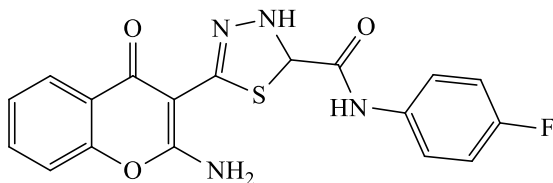
***N*-Фенил-5-(2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.98.**



Желтые кристаллы (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 270 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 14.18 – 14.03 (м, 1H, NH), 10.44 (с, 1H, NH), 10.07 (с, 1H, NH), 9.31 (с, 1H, NH), 8.02 (д, 2H, H_{Ar}, J = 7.1 Гц), 7.81 – 7.63 (м, 3H), 7.51 – 7.28 (м,

5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₄N₄O₃S+H]⁺: 367.0849; Найдено: 367.0859.

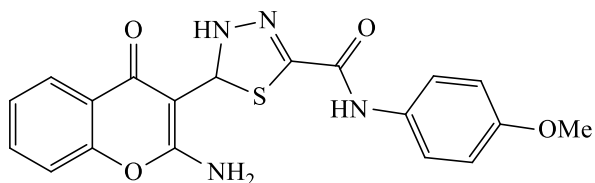
***N*-(4-Фторфенил)-5-(2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.99.**



Желтые кристаллы (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 277-279 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 13.98 (с, 1H, NH), 10.46 (с, 1H, NH), 9.99 (с, 1H, NH₂), 9.52 (с, 1H, NH₂), 8.02 (д, 1H, H⁵, J = 8.3 Гц), 7.87 – 7.66 (м, 4H,

H_{Ar}), 7.44 (д, 2H, H^{9,11}, J = 8.1 Гц), 7.21 (д, 2H, H^{8,1}, J = 10.0 Гц²). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₃N₄O₃S+H]⁺: 385.0777; Найдено: 385.0765.

***N*-(4-Метоксифенил)-5-(2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.100.**

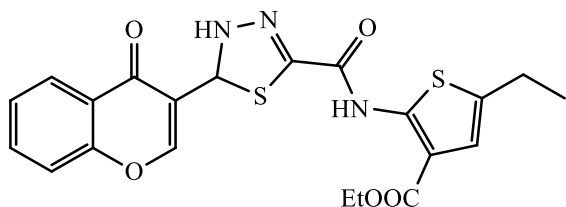


Желтые кристаллы (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 280-281 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 14.03 (с, 1H, NH), 10.33 (с, 1H, NH), 10.01 (с, 1H, NH₂), 9.60 (с, 1H, NH₂), 8.02 (д, 1H, H⁴, J = 7.5 Гц), 7.79 – 7.64

(м, 2H, H_{Ar}), 7.54 – 7.35 (м, 3H, H_{Ar}), 7.00 – 6.87 (м, 2H, H_{Ar}), 3.74 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) δ 198.2, 180.6, 173.8, 167.3, 163.9, 156.5, 153.4, 152.0, 142.0, 133.8, 131.2, 125.3,

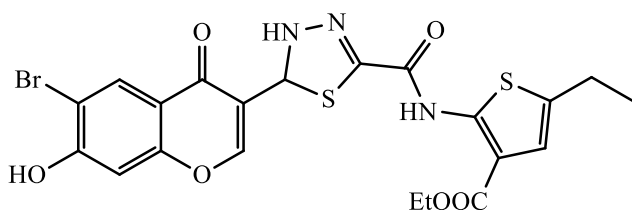
122.2, 121.9 (2C), 117.1, 114.2 (2C), 55.5. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{19}H_{16}N_4O_4S+H]^+$: 419.0788; Найдено: 419.0784.

2-(5-(4-Оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)-5-этилтиофен-3-этилкарбоксилат 2.101.



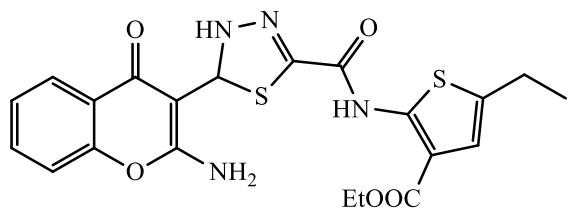
Желтые кристаллы (выход 0.22 г, 49%). т.пл. 243-244 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.17 (с, 1H, NH), 9.55 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H, H²), 8.24 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 8.1$ Гц), 7.92 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.5$ Гц), 7.80 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 8.5$ Гц), 7.63 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.5$ Гц), 6.94 (м, 2H, H_{тиофен}+H¹⁰), 4.37 (дд, 2H, CH₂, $J = 14.3, 7.2$ Гц), 2.76 (дд, 2H, CH₂, $J = 14.8, 7.4$ Гц), 1.43 – 1.09 (м, 6H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 175.4, 164.7, 156.6, 156.2, 155.0, 145.5, 137.5, 137.0, 135.1, 126.3, 125.4, 123.6, 123.5, 119.8, 119.0, 112.6, 68.1 (C¹⁰), 61.0, 22.4, 15.8, 14.6. ИК, ν/cm^{-1} : 3198 (NH), 2966 (NH), 1672 (C=O), 1636 (C=N), 1527 (C-N), 1027 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (17100), 310 (19500), 369 (19900). HRMS (ESI) Расчет для $[C_{21}H_{19}N_3O_5S_2 + H]^+$: 458.0839; Найдено: 458.0831.

2-(5-(6-Бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол)-2-карбоксамидо)-5-этилтиофен-3-этилкарбоксилат 2.102.



Желто-красные кристаллы (выход 0.41 г, 74%). т.пл. 260-262 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.66 (с, 1H, NH), 9.36 (с, 1H, NH), 8.35 (с, 1H, H⁵), 8.05 – 7.62 (м, 3H, H_{Ar}), 6.90 (с, 1H, H_{тиофен}), 6.67 (с, 1H, H¹⁰), 4.30 (д, 2H, CH₂, $J = 8.2$ Гц), 2.71 (д, 2H, CH₂, $J = 7.4$ Гц), 1.47 – 1.02 (м, 6H, CH₃). ^{13}C ЯМР спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, ν/cm^{-1} : 3384 (NH), 3320 (OH), 3282 (NH), 1667 (C=O), 1636 (C=N), 1528 (C₁₁-N₂), 1077 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 267 (71000), 298 (9800), 432 (2800). HRMS (ESI) Расчет для $[C_{21}H_{18}BrN_3O_6S_2+H]^+$: 551.9893; Найдено: 551.9903.

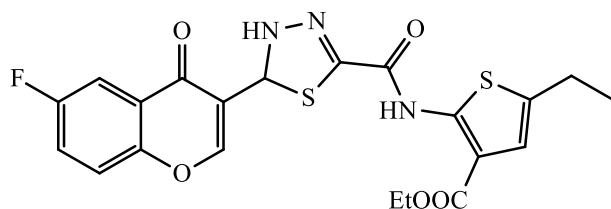
2-(5-(2-Амино-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)-5-этилтиофен-3-этилкарбоксилат 2.103.



Желтые кристаллы (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 194-197 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.26 (с, 1H, NH), 12.59 (с, 1H, NH), 9.96 (с, 1H, NH₂), 9.63 (с, 1H, NH₂), 9.41 (с, 1H, H¹⁰), 8.02 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 7.5$ Гц), 7.72 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.8$ Гц), 7.44 (м, 2H, H_{Ar}), 6.99 (с, 1H, H_{тиофен}), 4.34 (д, 2H, CH₂, $J = 6.9$ Гц), 2.77 (д, 2H, CH₂, $J = 11.9$ Гц), 1.56 – 1.02 (м, 6H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 176.2, 168.9, 166.2, 164.3, 156.0, 153.1, 138.2, 134.9, 134.1, 126.2,

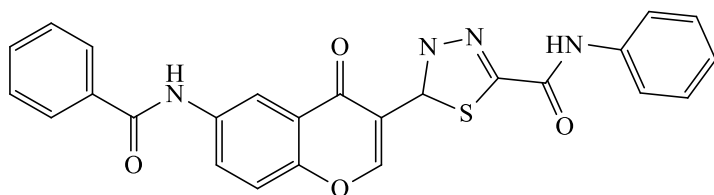
125.6, 120.5, 119.3, 117.4, 117.2, 112.2, 93.6, 61.3 (C¹⁰), 22.5, 15.8, 14.6. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3383 (NH₂), 3164 (NH), 3109 (NH), 1669 (C=O), 1609 (C=N), 1558 (C-N), 1037 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (11000), 283 (13300), 399 (20700). HRMS (ESI) Расчет для [C₂₁H₂₀N₄O₅S₂ + H]⁺: 473.0948; Найдено: 473.0936.

2-(5-(6-Фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо-)-5-этилтиофен-3-этилкарбоксилат 2.104.



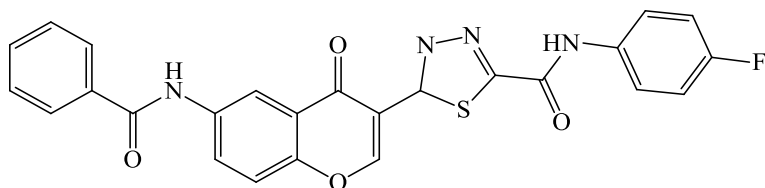
Белые кристаллы (выход 0.25г, 59%). т.пл. 235-237 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 11.66 (с, 1H, NH), 9.36 (с, 1H, NH), 8.35 (с, 1H, H²), 7.90 – 7.68 (м, 3H, H_{Ar}), 6.90 (с, 1H, H_{тиофен}), 6.66 (с, 1H, H¹⁰), 4.29 (дд, 2H, CH₂, $J = 15.3, 8.2$ Гц), 2.71 (дд, 2H, CH₂, $J = 15.1, 7.7$ Гц), 1.30 (т, 3H, CH₃, $J = 7.1$ Гц), 1.20 (т, 3H, CH₃, $J = 7.5$ Гц). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3190 (NH), 3161 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1557 (C-N), 1035 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 267 (4000), 318 (6300), 369 (5500). HRMS (ESI) Расчет для [C₂₁H₁₈FN₃O₅S₂ + H]⁺: 476.0735; Найдено: 476.0745.

N-Фенил-5-(6-бензамидо-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.105.



Белые кристаллы (выход 0.07 г, 58%) т.пл. >300 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.61 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, NH), 9.03 (с, 1H, H²), 8.59 (д, 1H, H⁵, $J = 2.3$ Гц), 8.31 – 8.18 (м, 2H, NH+H_{Ar}), 8.00 (д, 2H, H_{Ar}, $J = 7.1$ Гц), 7.73 (м, 3H, H_{Ar}), 7.66 – 7.51 (м, 3H, H_{Ar}), 7.31 (т, 2H, H_{Ar}, $J = 7.9$ Гц), 7.09 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.1$ Гц), 6.55 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₂₅H₁₈N₄O₄S + H]⁺: 470.1049; Найдено: 470.1058.

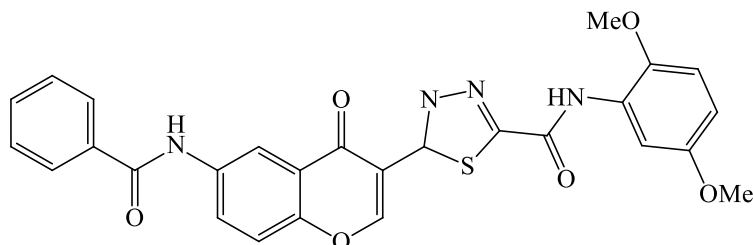
N-(4-Фторфенил)-5-(6-бензамидо-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.106.



Желтые кристаллы (выход 0.18г, 61%) т.пл. >300 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d₆): δ 10.61 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, NH), 9.03 (с, 1H, H²), 8.59 (м, 1H), 8.31 – 8.18 (с, 1H, NH), 8.00 (д, 2H, H_{Ar}, $J = 7.1$ Гц), 7.73 (д, 2H, H_{Ar}, $J = 7.1$ Гц), 7.66 – 7.51 (м, 4H, H_{Ar}), 7.31 (т, 2H, H_{Ar}, $J = 7.9$ Гц), 7.09 (т, 1H, H_{Ar}, $J = 7.1$ Гц), 6.45 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР

(75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{25}H_{17}FN_4O_4S + H]^+$: 489.1027; Найдено: 489.0989.

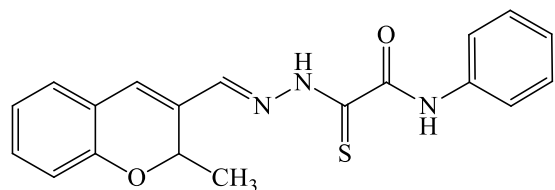
***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(6-бензамидо-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.107.**



Желтые кристаллы (выход 0.12 г, 55%). т.пл. >300 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО - d_6): δ 10.62 (с, 1H, NH), 10.15 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H, H^2), 8.60 (с, 1H, H^5), 8.38 (м, 1H, H_{Ar}), 8.00 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц), 7.73 (м, 3H, H_{Ar}), 7.66 – 7.51

(м, 3H, H_{Ar}), 7.31 (т, 2H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.05 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.1$ Гц), 6.49 (с, 1H, H^{10}), 3.95 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{27}H_{22}N_4O_6S + H]^+$: 531.1293; Найдено: 531.1296.

***(E)*-2-((2-Метил-2*H*-хромен-3-ил)метилен)гидразинил-*N*-2-тиоксоацетамид 2.109.**



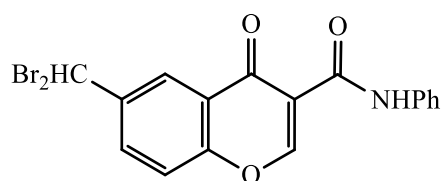
Желтые кристаллы (выход 0.14г, 40%). т.пл. >250 °С.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.12 (с, 1H), 9.08 (с, 1H), 8.32 (д, 1H, $J = 12.2$ Гц), 7.95 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.69 (т, 1H, $J = 8.3$ Гц), 7.59 (д, 2H, $J = 7.7$ Гц) 7.34 (т,

2H, $J = 8.7$ Гц), 7.11 (т, 2H, $J = 8.3$ Гц), 6.98 (д, 1H, $J = 7.26$ Гц), 6.65 (с, 1H), 4.55 (с, 1H), 1.49 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{19}H_{17}N_3O_2S + H]^+$: 351.1041; Найдено: 351.1035.

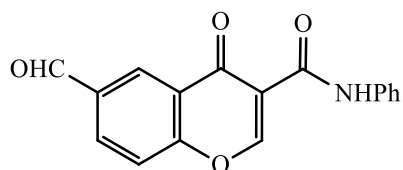
6-(Дибромметил)-4-оксо-*N*-фенил-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.113.

Смесь 1 ммоль карбоксамида **2.10**, 3 ммоль *N*-бромсукцинимид и 0.2 экв. бензоилпероксида в 15 мл бензола кипятили в течение 8 ч, до исчезновения реагентов по ТСХ. По окончании реакции растворитель удалили под вакуумом, сухую смесь промыли водой и диэтиловым эфиром, затем продукт высушили на воздухе.



Белый порошок (выход 0.18 г, 50%). т.разл >300 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 11.40 – 11.29 (м, 1H), 9.08 (с, 1H), 8.38 (м, 1H), 7.74 (м, 1H), 7.72 – 7.59 (м, 3H), 7.51 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц), 7.40 (т, 1H, $J = 7.5$ Гц), 4.63 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-

d_6): δ 198.2, 180.6, 173.8, 167.3, 163.9, 156.5, 153.4, 152.0, 142.0, 133.8, 131.2, 125.3, 122.2 (2C), 121.9 (2C), 40.4. HRMS (ESI) Расчет для $[C_{17}H_{11}Br_2NO_3 + H]^+$: 434.9106; Найдено: 434.9102.

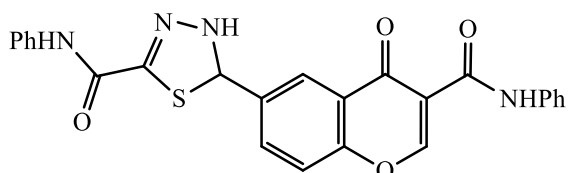
***N*-Фенил-4-оксо-6-формил-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.114.**

Навеску дибромпроизводного **2.113** (1 ммоль) и 8.8 экв. уротропина в 10 мл уксусной кислоты и 10 мл воды кипятили 3 ч, затем добавили 5 мл концентрированной соляной кислоты с 5 мл воды и полученную смесь кипятили еще 1 ч, после чего вылили в воду. Получившийся осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

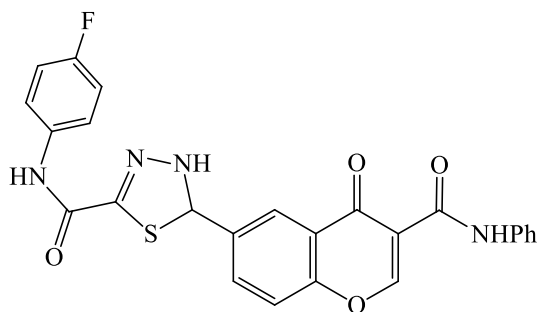
Белый порошок (выход 0.14 г, 50%). т.пл. 142-144 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.19 (с, 1H), 10.08 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 8.73 (с, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.81 – 7.32 (м, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) δ 198.2, 180.6, 173.8, 167.3, 163.9, 142.0, 137.8, 136.9, 133.8, 131.2, 130.3, 125.3, 122.0 (2C), 121.2 (2C), 120.1. HRMS (ESI) Расчет для [C₁₇H₁₁NO₄+H]⁺: 293.0777; Найдено: 293.0776.

Общая методика получения карбамоилхромензамещенных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов.

Соединение **2.114** 0.1 ммоль смешали с 0.1 ммоль тиогидразида оксаминовой кислоты **2.56**, **2.62** или **2.68** в 10 мл этилового спирта и кипятили в течение 3 ч. Раствор охладили до комнатной температуры, получившийся осадок отфильтровали и высушили на воздухе.

***N*-Фенил-5-(4-оксо-3-(фенилкарбамоил)-4*H*-хромен-6-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.115.**

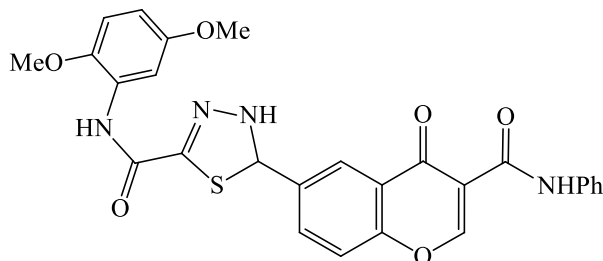
Белый порошок (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 210-215 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 11.30 (с, 1H), 10.29 (с, 1H), 9.50 (с, 1H), 9.19 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.99 (д, 1H, *J* = 8.4 Гц), 7.89 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц), 7.71 (м, 2H), 7.58 (м, 2H), 7.40 (д, 2H, *J* = 6.5 Гц), 7.32 (т, 2H, *J* = 6.9 Гц), 7.09 (т, 1H, *J* = 7.7 Гц), 6.86 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₂₅H₁₈N₄O₄S+H]⁺: 470.0849; Найдено: 470.0859.

***N*-(4-Фторфенил)-5-(4-оксо-3-(фенилкарбамоил)-4*H*-хромен-6-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.116.**

Белый порошок (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 224-227 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 11.14 (с, 1H), 10.29 (с, 1H), 9.50 (с, 1H), 9.19 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.99 (д, 1H, *J* = 8.4 Гц), 7.87 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц), 7.69 (м, 2H), 7.58 (м, 2H), 7.40 (д, 2H, *J* = 6.5 Гц), 7.32 (м, 1H), 7.23 (т, 1H, *J* = 7.7 Гц), 6.86 (с, 1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-

d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₂₅H₁₇FN₄O₄S+H]⁺: 488.0999; Найдено: 488.0989.

***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(4-оксо-3-(фенилкарбамоил)-4*H*-хромен-6-ил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.117.**

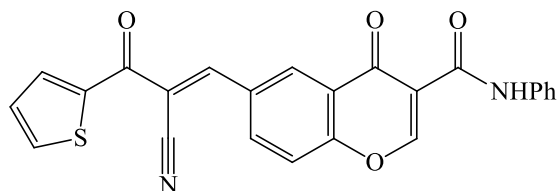


Желтые кристаллы (выход 0.3 г, 64%). т.пл. 244-245 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆): δ 11.20 – 11.03 (м, 1H), 9.92 – 9.77 (м, 1H), 9.15 (с, 1H), 8.85 – 8.75 (м, 1H), 8.61 – 8.51 (м, 1H), 8.01 (дд, 2H, *J* = 16.0, 7.9 Гц), 7.90 – 7.32 (м, 6H), 7.19 – 6.97 (м, 2H), 6.82 – 6.70 (м, 1H), 3.82 (м, 6H). ¹³C ЯМР (75

МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₂₇H₂₂N₄O₆S+H]⁺: 367.0849; Найдено: 367.0859.

***(E)*-6-(2-Циано-3-оксо-3-(тиофен-2-ил)-4*H*-хромен-3-карбоксамид 2.118.**

Смесь 0.03 ммоль альдегида **2.114** и 0.03 ммоль 3-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропеннитрила и 0.03 ммоль KF растворили в 5 мл этилового спирта и кипятили 2 ч. Раствор охладили до комнатной температуры и оставили до выпадения осадка. Продукт отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и высушили на воздухе.

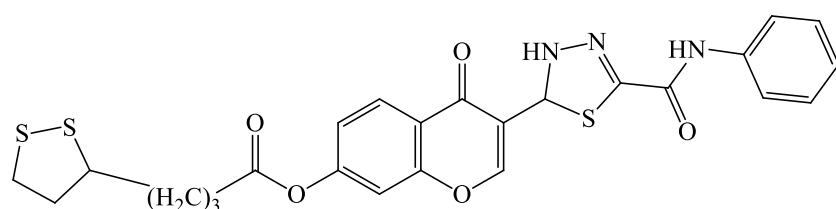


Белые кристаллы (выход 0.04г, 20%). т.пл. >300 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 11.41 (с, 1H), 9.09 (с, 1H), 8.36 (д, 1H, *J* = 7.9 Гц), 7.83 - 7.75 (м, 3H), 7.62 (с, 1H), 7.58 – 7.47 (м, 2H), 7.39 (т, 2H, *J* = 7.7 Гц), 7.3 (т, 1H, *J* = 7.9 Гц), 7.16 (т, 1H, *J* = 7.3 Гц). ¹³C ЯМР

(75 МГц, CDCl₃) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₂₆H₁₄N₂O₄S+H]⁺: 426.0674; Найдено: 426.0672.

4-Оксо-3-(5-(фенилкарбамоил)-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4*H*-хромен-7-ил-4-(1,2-дитиолан-3-ил)бутаноат 2.119.

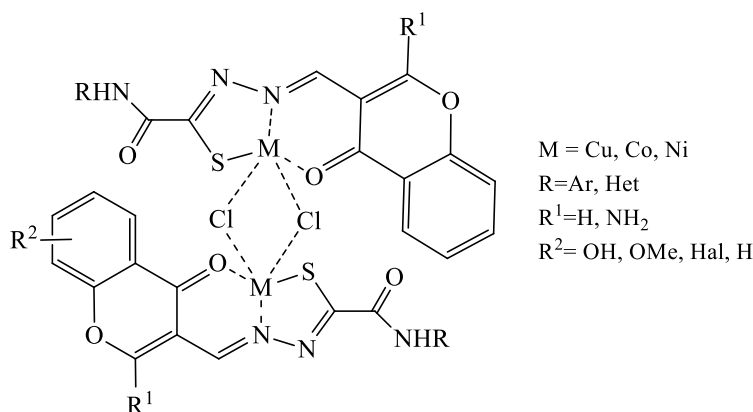
В 10 мл ТГФ растворили 0.15 ммоль липоевой кислоты, 0.054 ммоль дигидротиадиазола **2.80** и 1.55 ммоль дициклокарбодиимида. Реакционную смесь охладили до 0 °С, затем добавили по каплям 1.64 ммоль диметиламинопиридина в 2 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем 60 ч при комнатной температуре. Выпавшую мочевины отфильтровали, фильтрат упарили. Сухой остаток растворили в хлористом метиле и выделили продукт флэш-хроматографией, элюент (CH₂Cl₂)



Белые кристаллы (выход 0.04г, 20%). т.пл. 232-233 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.72 – 10.39 (м, 2H), 8.25 (м, 2H), 7.78 (м, 3H), 7.42 – 6.75 (м, 4H), 5.65 (с, 1H), 3.28 – 2.56 (м, 5H), 2.42 – 0.89 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3+\text{H}]^+$: 541.5622; Найдено: 541.5622.

Общая методика получения координационных соединений.

К концентрированному раствору лиганда **2.78-2.96** (0.05 г) в этаноле прибавили эквимолярное количество соли $\text{MCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$) или CuCl_2 в 1 мл EtOH. Полученную смесь кипятили 1ч, раствор охладили до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством диэтилового эфира и высушили на воздухе.



Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)димедь(II) **2.78 а.**

Желтый порошок (выход 0.03г, 52%) т.пл. 215-216 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3318 (NH), 1680 (C=O), 1624 (C=N), 1523 (C-N), 1068 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль $^{-1}$ *см $^{-1}$) (ДМСО): 250 (19600), 305 (36900), 345 (26800), 440 (38400). Найдено (%): С, 48.14; Н, 2.50; N, 9.13. $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 48.11; Н, 2.69; N, 9.35.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)дикообальт(II) **2.78 б.**

Красно-коричневый порошок (выход 0.03г, 82%). т.пл. 217-219 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3347 (NH), 1675 (C=O), 1622 (C=N), 1526 (C $_{11}$ -N $_2$), 1068 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль $^{-1}$ *см $^{-1}$) (ДМСО): 261 (10600), 292 (18400), 449 (24300). Найдено (%): С, 48.54; Н, 2.60; N, 9.32. $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{Co}_2\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 48.61; Н, 2.72; N, 9.45.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)диникель(II) 2.78 в.

Светло-коричневый порошок (выход 0.03г, 72%). т.пл. 219-220 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3312 (NH), 1682 (C=O), 1629 (C=N), 1518 (C-N), 1068 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (57400), 435 (23000). Вычислено (%): С, 48.64; Н, 2.72; N, 9.45. C₃₆H₂₄Cl₂Ni₂N₆O₈S₂. Найдено (%): С, 48.55; Н, 2.80; N, 9.52.

Ди-μ-хлор-бис(((1Z)-2-оксо-1-((E)-((4-фторфенил)амино)-2-оксо-1-(((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)этил)тио)димедь(II) 2.79 а.

Зеленый порошок (выход 0.03г, 69%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3324 (NH), 1678 (C=O), 1628 (C=N), 1508 (C-N), 1074 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 252 (10600), 301 (29000), 451 (8900). Найдено (%): С, 46.54; Н, 2.50; N, 9.13. C₃₆H₂₄Cl₂Cu₂F₂N₆O₆S₂. Вычислено (%): С, 46.46; Н, 2.60; N, 9.03.

Ди-μ-хлор-бис(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-фторфенил)амино)-2-оксо-1-(((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)этил)тио)}дикообальт(II) 2.79 б.

Красно-коричневый порошок (выход 0.03г, 66%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3308 (NH), 1676 (C=O), 1623 (C=N), 1508 (C-N), 1071 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (91500), 305 (20900), 339 (83700), 441 (6400). Найдено (%): С, 46.80; Н, 2.50; N, 9.09. C₃₆H₂₄Cl₂Co₂F₂N₆O₆S₂. Вычислено (%): С, 46.72; Н, 2.40; N, 9.08.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-фторфенил)амино)-2-оксо-1-(((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)этил)тио)диникель(II) 2.79 в.

Светло-коричневый порошок (выход 0.03г, 55%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3307 (NH), 1682 (C=O), 1629 (C=N), 1509 (C-N), 1071 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 264 (52400), 295 (50200), 450 (25711). Найдено (%): С, 46.64; Н, 2.55; N, 9.13. C₃₆H₂₄Cl₂F₂N₆Ni₂O₆S₂. Вычислено (%): С, 46.72; Н, 2.40; N, 9.08.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксо-2-(фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.81 а.

Зеленый порошок (выход 0.04г, 79%). т.пл. 260-262 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3431 (NH), 3118 (OH), 1651 (C=O), 1618 (C=N), 1530 (C-N), 1102 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 250 (7400), 298 (24000), 444 (7500). Найдено (%): С, 39.75; Н, 2.30; N, 7.63. C₃₆H₂₄Br₂Cl₂Cu₂N₆O₈S₂. Вычислено (%): С, 39.65; Н, 2.22; N, 7.71.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)дикообальт(II) 2.81 б.

Коричневый порошок (выход 0.05г, 49%). т.пл. 220-222 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3449 (OH), 3320 (NH), 1666 (C=O), 1617 (C=N), 1528 (C-N), 1075 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО):

267 (3000), 298 (2600), 465 (1500). Найдено (%): С, 40.14; Н, 2.10; N, 7.90. $C_{36}H_{24}Br_2Cl_2Co_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 40.06; Н, 2.05; N, 7.79.

Ди-μ-Хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.84 а.

Зеленый порошок (выход 0.03г, 57%). т.пл. 209-211 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3327 (NH), 1682 (C=O), 1626 (C₁₀=N₁), 1526 (C₁₁-N₂), 1070 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (5200), 299 (26200), 332 (48400), 448 (52200). Найдено (%): С, 46.34; Н, 2.50; N, 9.13. $C_{36}H_{22}F_2Cu_2N_6O_6S_2$. Вычислено (%): С, 46.26; Н, 2.37; N, 8.99.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(фениламино)этил)тио)дикообальт(II) 2.84 б.

Коричневый порошок (выход 0.03г, 69%). т.пл. 228-230 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3330 (NH), 1682 (C=O), 1627 (C=N), 1509 (C-N), 1074 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 262 (28700), 296 (30700), 339 (23800), 450 (30500). Найдено (%): С, 46.84; Н, 2.40; N, 9.15. $C_{36}H_{22}F_2Co_2N_6O_6S_2$. Вычислено (%): С, 46.72; Н, 2.40; N, 9.08.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-фтор-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.85 а.

Светло-зеленый порошок (выход 0.03г, 75%). т.пл. >300 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3325 (NH), 1682 (C=O), 1628 (C=N), 1531 (C-N), 1075 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (4300), 312 (6500), 441 (1600). Найдено (%): С, 44.54; Н, 2.10; N, 8.75. $C_{36}H_{18}F_4Cl_2Cu_2N_6O_6S_2$. Вычислено (%): С, 44.54; Н, 2.08; N, 8.66.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-фтор-фениламино)этил)тио)дикообальт (II) 2.85 б.

Светло-коричневый порошок (выход 0.03г, 60%). т.пл. >300 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3325 (NH), 1665 (C=O), 1627 (C=N), 1510 (C-N), 1071 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 269 (36000), 312 (36400), 473 (13500). Найдено (%): С, 44.85; Н, 2.20; N, 8.90. $C_{36}H_{18}F_4Cl_2Co_2N_6O_6S_2$. Вычислено (%): С, 44.97; Н, 2.10; N, 8.74.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-фтор-фениламино)этил)тио)диникель(II) 2.85 в.

Коричневый порошок (выход 0.03г, 69%). т.пл. >300 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3325 (NH), 1668 (C=O), 1627 (C=N), 1520 (C-N), 1069 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л* моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (24400), 301 (27700), 325 (10500), 465 (6400). Найдено (%): С, 44.78; Н, 2.02; N, 8.80. $C_{36}H_{18}F_4Cl_2Ni_2N_6O_6S_2$. Вычислено (%): С, 44.99; Н, 2.10; N, 8.75.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.86 а.

Светло-зеленый порошок (выход 0.03г, 70%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3428 (ОН), 3315 (NH), 1661 (C=O), 1618 (C=N), 1533 (C-N), 1031 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 264 (62900), 305 (62100), 339 (56300), 443 (20800). Найдено (%): С, 46.02; Н, 3.50; N, 8.50. $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 45.88; Н, 3.24; N, 8.45.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)дикообальт(II) 2.86 б.

Светло-коричневый порошок (0.03г, 69%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3314 (NH), 1662 (C=O), 1618 (C=N), 1533 (C-N), 1031 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 268 (64000), 290 (68900), 327 (70100), 456 (59100). Найдено (%): С, 45.65; Н, 3.50; N, 8.47. $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{Co}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 45.87; Н, 3.27; N, 8.45.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.87 а.

Желтый порошок (выход 0.03г, 49%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3315(NH), 3457 (ОН), 1662 (C=O), 1614 (C=N), 1512 (C-N), 1031 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 268 (31600), 296 (28200), 339 (25300), 446 (23100). Найдено (%): С, 46.24; Н, 2.50; N, 9.03. $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 46.16; Н, 2.58; N, 8.97.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)дикообальт(II) 2.87 б.

Желтый порошок (выход 0.03г, 40 %). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3456 (ОН), 3315 (NH), 1662 (C=O), 1598 (C=N), 1513 (C-N), 1032 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 268 (64000), 290 (68900), 327 (70100), 456 (59100). Найдено (%): С, 46.34; Н, 2.50; N, 9.13. $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{Co}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 46.16; Н, 2.58; N, 8.97.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-бром-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)диникель(II) 2.87 в.

Желтый порошок (выход 0.03г, 45%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3456 (ОН) 3354 (NH), 3316 (NH), 1662 (C=O), 1628 (C=N), 1539 (C-N), 1058 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 269 (19800), 303 (36500), 331 (36800), 446 (20600). Найдено (%): С, 46.54; Н, 2.50; N, 9.13. $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{Ni}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 46.46; Н, 2.60; N, 9.03.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.88 а.

Зеленый порошок (выход 0.03г, 70%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3360 (NH), 3293 (NH), 1668 (C=O), 1627 (C=N), 1512 (C-N), 1083 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263

(3400), 305 (33000), 343 (23400), 446 (2400). Найдено (%): С, 45.54; Н, 2.90; N, 8.50. $C_{38}H_{26}Cl_2Cu_2F_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 45.70; Н, 3.03; N, 8.41.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)дикообальт (II) 2.88 б.

Коричневый порошок (выход 0.03г, 80%). т.пл. >300 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3318 (NH), 1668 (C=O), 1625 (C=N), 1514 (C-N), 1073 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (14800), 301 (17700), 335 (10300), 435 (6400). Найдено (%): С, 46.14; Н, 2.90; N, 8.34. $C_{38}H_{26}Cl_2Co_2F_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 46.12; Н, 3.06; N, 8.49.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)диникель(II) 2.88 в.

Светло-коричневый порошок (выход 0.03г, 52%). т.пл. >300° С. ИК, ν/cm^{-1} : 3447 (NH), 3279 (NH), 1675 (C=O), 1623 (C=N), 1513 (C-N) 1070 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (30100), 301 (22900), 452 (24400). Найдено (%): С, 46.24; Н, 2.91; N, 8.55. $C_{38}H_{26}Cl_2F_2Ni_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 46.14; Н, 3.06; N, 8.50.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.89 а.

Зеленый порошок (выход 0.03г, 64%). т.пл. 250° С. ИК, ν/cm^{-1} : 3448 (NH), 1673 (C=O), 1622 (C=N), 1510 (C-N) 1034 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (14800), 301 (17700), 335 (10300), 435 (6452). $C_{38}H_{28}Cl_2Cu_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 47.40; Н, 3.35; N, 8.73.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)дикообальт(II) 2.89 б.

Коричневый порошок (выход 0.03г, 49%). т.пл. 230-231 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3293 (NH), 1673 (C=O), 1626 (C=N), 1512 (C-N), 1070 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 264 (51800), 289 (47400), 348 (24100), 476 (13900). Найдено (%): С, 47.64; Н, 3.50; N, 9.05. $C_{36}H_{24}Cl_2Co_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 47.81; Н, 3.38; N, 8.81.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(4-метокси-фениламино)этил)тио)диникель(II) 2.89 в.

Желтый порошок (выход 0.03г, 51%). т.пл. 240-242 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3431 (NH), 1672 (C=O), 1621 (C=N), 1513 (C-N) 1072 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (40600), 300 (36900), 436 (28700). Найдено (%): С, 47.95; Н, 3.45; N, 9.13. $C_{36}H_{24}Cl_2Ni_2N_6O_8S_2$. Вычислено (%): С, 47.89; Н, 3.38; N, 8.82.

Ди- μ -хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилиден)гидразоно)-2-(2,5-диметокси-фениламино)этил)тио)димедь(II) 2.92 а.

Желтый порошок (выход 0.03г, 79%). т.пл. 239-240 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3318 (NH), 1679 (C=O), 1627 (C=N), 1529 (C-N), 1019 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 269 (30400), 298

(31100), 343 (31400), 456 (35200). Найдено (%): С, 46.81; Н, 3.40; N, 8.20. $C_{40}H_{32}Cl_2Cu_2N_6O_{10}S_2$.
Вычислено (%): С, 46.97; Н, 3.55; N, 8.22.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(пиридин-2иламино)этил)тио)димедь(II) 2.94 а.

Зеленый порошок (выход 0.04г, 54%) т.пл. 235-236 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3220 (NH), 1678 (C=O), 1614 (C=N), 1515 (C-N), 1038 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 255 (18600), 310 (26900), 340 (22800), 435 (28400). Найдено (%): С, 45.14; Н, 2.50; N, 12.33. $C_{34}H_{22}Cl_2Cu_2N_8O_6S_2$.
Вычислено (%): С, 45.34; Н, 2.46; N, 12.44.

Ди-μ-хлор-бис-(((Z)-2-оксо-1-((E)-((7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-(пиридин-2иламино)этил)тио)димедь(II) 2.95 а.

Зеленый порошок (выход 0.06г, 62%) т.разл. 246 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3318 (NH), 3020 (OH), 1680 (C=O), 1624 (C=N), 1523 (C-N), 1068 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 251 (20500), 305 (32900), 345 (22200), 440 (26500). Найдено (%): С, 43.64; Н, 2.55; N, 12.00. $C_{34}H_{22}Cl_2Cu_2N_8O_8S_2$. Вычислено (%): С, 43.78; Н, 2.38; N, 12.01.

Ди-μ-хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]димедь(II) 2.101 а.

Зеленый порошок (выход 0.01 г, 60%). т.пл. 255-257 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3525 (NH), 1672 (C=O), 1616 (C=N), 1525 (C-N), 1027 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 267 (20600), 293 (22900), 357 (23100), (28700). Найдено (%): С, 45.15; Н, 3.45; N, 7.73. $C_{42}H_{36}Cl_2Cu_2N_6O_{10}S_4$.
Вычислено (%): С, 45.40; Н, 3.27; N, 7.56.

Ди-μ-хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]дикообальт(II) 2.101 б.

Темно-красный порошок (выход 0.01г, 59%). т.пл. 222-225 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3246 (NH), 1671 (C=O), 1624 (C=N), 1559 (C-N), 1032 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹ см⁻¹) (ДМСО): 265 (40600), 286 (36900), 334 (31700), 496 (21200). Найдено (%): С, 45.95; Н, 3.45; N, 7.53. $C_{42}H_{36}Cl_2Co_2N_6O_{10}S_4$. Вычислено (%): С, 45.78; Н, 3.29; N, 7.63.

Ди-μ-хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((6-бромо-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно))-2-оксоэтил)тио]димедь(II) 2.102 а.

Зеленый порошок (выход 0.01 г, 78%). т.пл. >300 °С. ИК, ν/cm^{-1} : 3442 (OH), 3324 (NH), 1665 (C=O), 1628 (C=N), 1510 (C-N), 1072 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (14600), 309 (26900), 436 (8700). Найдено (%): С, 38.70; Н, 2.55; N, 6.51. $C_{42}H_{34}Br_2Cl_2Cu_2N_6O_{12}S_4$.
Вычислено (%): С, 38.78; Н, 2.63; N, 6.46.

Ди-μ-дихлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((6-бромо-7-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно))-2-оксоэтил)тио]дикообальт(II) 2.102 а.

Темно-красный порошок (выход 0.01 г, 76%). т.пл. >300 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3422 (ОН), 3320 (NH), 1666 (C=O), 1597 (C=N), 1527 (C-N), 1074 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 265 (17800), 319 (29200), 446 (7800). Найдено (%): С, 39.12; Н, 2.55; N, 6.81. С₄₂Н₃₄Br₂Cl₂Co₂N₆O₁₂S₄. Вычислено (%): С, 39.06; Н, 2.65; N, 6.61.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]димедь(II) 2.103 а.

Зеленый порошок (выход 0.01 г, 71%). т.пл. 220-222 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3547 (NH), 3436 (NH), 1654 (C=O), 1602 (C=N), 1560 (C-N), 1078 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 262 (12400), 343 (16000), 427 (11700). Найдено (%): С, 44.32; Н, 3.55; N, 9.70. С₄₂Н₃₈Cl₂Cu₂N₈O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 44.21; Н, 3.36; N, 9.82.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]дикообальт(II) 2.103 б.

Темно-красный порошок (выход 0.01 г, 69%). т.пл. 215-216 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: уш. 3432 (NH), 3161 (NH), 1676 (C=O), 1602 (C=N), 1560 (C-N), 1064 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 263 (14600), 301 (16900), 429 (28700). Найдено (%): С, 44.62; Н, 3.45; N, 9.73. С₄₂Н₃₈Cl₂Co₂N₈O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 44.57; Н, 3.38; N, 9.90.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно))-2-оксоэтил)тио]диникель(II) 2.103 в.

Желто-коричневый порошок (выход 0.01 г, 58%). т.пл. 211-212 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3560 (NH), 3441 (NH), 1672 (C=O), 1607 (C=O), 1558 (C-N), 1030 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (4900), 300 (8300), 362 (4900), 436 (9300). Найдено (%): С, 44.64; Н, 3.46; N, 9.85. С₄₂Н₃₈Cl₂Ni₂N₈O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 44.59; Н, 3.39; N, 9.90.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]димедь(II) 2.104 а.

Зеленый порошок (выход 0.01 г, 59%). т.пл. 228-230 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3468 (NH), 1673 (C=O), 1626 (C=N), 1560 (C-N), 1022 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (10600), 301 (16900), 436 (10900). Найдено (%): С, 43.95; Н, 3.15; N, 7.13. С₄₂Н₃₄Cl₂Cu₂F₂N₆O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 43.98; Н, 2.99; N, 7.33.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]дикообальт(II) 2.104 б.

Красно-коричневый порошок (выход 0.01 г, 69%). т.пл. 241-242 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3441 (NH), 1672 (C=O), 1624 (C=N), 1561 (C-N), 1067 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 261 (12000), 300 (10900), 460 (8700). Найдено (%): С, 44.37; Н, 3.25; N, 7.53. С₄₂Н₃₄Cl₂Co₂F₂N₆O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 44.34; Н, 3.01; N, 7.39.

Ди- μ -хлоро-бис-[(2-((3-(этоксикарбонил)-5-этилтиофен-2-ил)амино)-(Z)-1-((E)-((6-фтор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен)гидразоно)-2-оксоэтил)тио]диникель(II) 2.104 в.

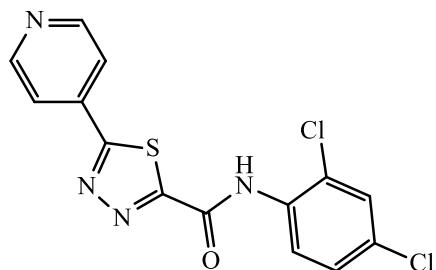
Желто-коричневый порошок (выход 0.01 г, 54%). т.пл. 230-232 °С. ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3434 (NH), 1675 (C=O), 1625 (C=N), 1560 (C-N), 1039 (N-N). UV-Vis, λ max, нм (ϵ , л*моль⁻¹*см⁻¹) (ДМСО): 262 (11200), 303 (9800), 464 (9000). Найдено (%): С, 44.22; Н, 3.15; N, 7.30. C₄₂H₃₄Cl₂F₂Ni₂N₆O₁₀S₄. Вычислено (%): С, 44.35; Н, 3.01; N, 7.39.

Общая методика получения тиадиазолов

К горячему раствору 0,5 ммолья тиогидразида **2.55-2.78** в 20 мл этилового спирта добавляли по каплям 0,5 ммолья пиридинальдегида. Смесь кипятили в течение 12 ч на воздухе. По окончании реакции, ТСХ контроль (CH₂Cl₂:EtOH, 9:1), смесь оставляли при комнатной температуре на ночь (10 ч). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным этиловым спиртом.

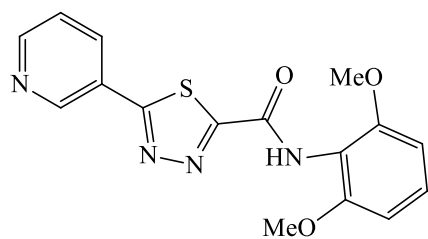
Для получения соединения **2.123**, реакционную смесь барботировали воздухом при комнатной температуре в течение 24 ч, а образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали.

N-(2,4-Дихлорфенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.121.

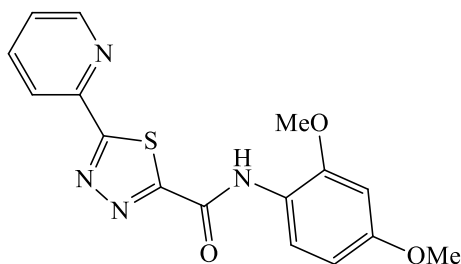


Бесцветные кристаллы (выход 0.28г, 80%). т.пл. 100 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆) δ 11.54 (с, 1H, NH), 8.83 (д, 2H, H_{Py}, $J = 5.8$ Гц), 8.21 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 2.2$ Гц), 8.04 (д, 2H, H_{Py}, $J = 5.9$ Гц), 7.88 (дд, 1H, H_{Ar}, $J = 8.8, 2.3$ Гц), 7.66 (д, 1H, H_{Ar}, $J = 8.9$ Гц). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) δ 170.5 (С, тиадиазол), 166.8 (C=O), 156.6 (С, тиадиазол), 151.4 (2С, Py), 138.2 (Ar), 136.2 (Py), 131.4 (Ar), 131.1 (2С, Py), 126.9 (Ar), 122.5 (Ar), 122.1 (Ar), 121.2 (Ar). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₄H₈Cl₂N₄OS+H]⁺: 350.9869; Найдено: 350.9865.

N-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.122.

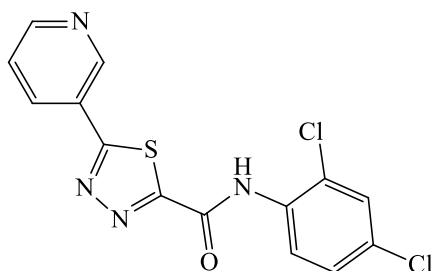


Бесцветные кристаллы (выход 0.28г 50%). т.пл. 170 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.25 (с, 1H, NH), 8.81 (д, 1H, H_{Py}, $J = 4.4$ Гц), 8.58 (с, 1H, H_{Py}), 8.38 (д, 1H, H_{Py}, $J = 7.9$ Гц), 7.51 (дд, 1H, H_{Ar}, $J = 7.7, 5.0$ Гц), 7.31 (дд, 1H, H_{Ar}, $J = 7.7, 5.0$ Гц), 6.67 (д, 2H, H_{Ar}, $J = 8.4$ Гц), 3.89 (с, 6H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 169.4 (С, тиадиазол), 165.69 (C=O), 155.4 (С, тиадиазол), 152.3 (Py), 148.8 (Py), 135.2 (Py), 128.5 (2С, Ar), 126.1 (Py), 124.0 (Ar), 123.4 (Py), 112.5 (Ar), 104.3 (2С, Ar), 56.0 (2С, CH₃). HRMS (ESI) Расчет для [C₁₆H₁₄N₄O₃S+H]⁺: 343.0859; Найдено: 343.0858.

***N*-(2,4-Диметоксифенил)-5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.123.**

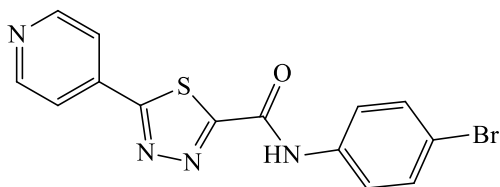
Желтые кристаллы (выход 0.28г, 50%). т.пл. 170 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.62 (с, 1H, NH), 9.26 (д, 1H, H_{Py} , $J = 1.5$ Гц), 8.81 (д, 1H, H_{Py} , $J = 5.9$ Гц), 8.37 (м, 2H, H_{Py}), 7.51 (дд, 1H, H_{Ar} , $J = 8.0, 5.0$ Гц), 6.59 – 6.52 (м, 2H, H_{Ar}), 3.96 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6)

Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 343.0859; Найдено: 343.0854.

***N*-(2,4-Дихлорфенил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.124.**

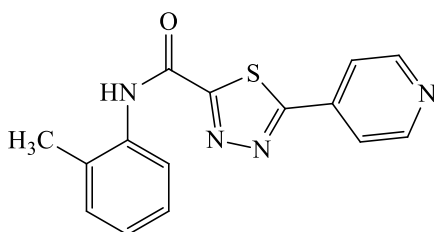
Бесцветные кристаллы (выход 0.28г 85%). т.пл. 205 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.26 (с, 1H, NH), 9.15 (с, 1H, H_{Py}), 8.83 (м, 1H, H_{Py}), 8.38 (д, 1H, H_{Py} , $J = 7.0$ Гц), 8.01 (д, 1H, H_{Ar}), 7.61–7.46 (м, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}+\text{Py}}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ 170.0

(C, тиадиазол), 167.2 (C=O), 166.9 (C, тиадиазол), 156.0 (Py), 152.2 (Py), 148.1 (Py), 136.2 (Ar), 137.2 (Py), 131.4 (Ar), 130.1 (Py), 125.9 (Ar), 123.2 (Ar), 122.1 (Ar), 120.2 (Ar). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} + \text{H}]^+$: 350.9869; Найдено: 350.9865.

***N*-(4-Бромфенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.125.**

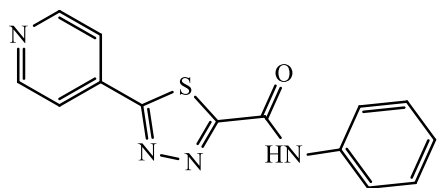
Бесцветные кристаллы (выход 0.28г 74%). т.пл. 235 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (с, 1H, NH), 8.87 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.5$ Гц), 7.92 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.6$ Гц), 7.65 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 7.56 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (75

МГц, DMCO-d_6) δ 170.4 (C, тиадиазол), 167.2 (C=O), 156.4 (C, тиадиазол), 151.4 (2C, Py), 137.4 (Py), 136.3 (Ar), 132.1 (2C, Py), 123.2 (2C, Ar), 122.20 (2C, Ar), 117.25 (Ar). HRMS (ESI) $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{OS} + \text{H}]^+$: 360.9753; Найдено: 360.9743.

5-(Пиридин-4-ил)-*N*-(*o*-толил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.126.

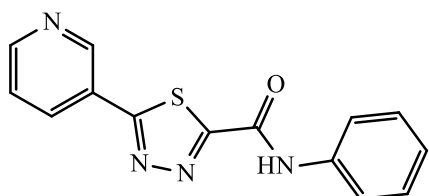
Бесцветные кристаллы (выход 0.28г, 44%). т.пл. 160 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.12 (с, 1H, NH), 8.86 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.7$ Гц), 8.12 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 7.91 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.9$ Гц), 7.33 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.7$ Гц), 7.19 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 2.45 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ 156.4 (C=O),

151.4 (C, тиадиазол), 151.0 (C, тиадиазол), 136.4 (2C, Py), 135.2 (2C, Py), 134.0 (Ar), 130.9 (Py), 127.2 (Ar), 126.8 (Ar), 126.6 (Ar), 123.1 (Ar), 122.2 (Ar), 18.49 (CH_3). HRMS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}]^+$: 297.0805; Найдено: 297.0801.

***N*-Фенил-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.127.**

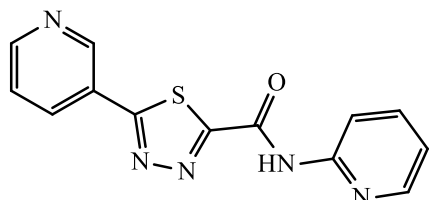
Белые кристаллы (выход 0.28г 80%). т.пл. 210-212 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.28 (с, 1H, NH), 8.83 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.6$ Гц), 8.05 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.7$ Гц), 7.87 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.40 (т, 2H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.19 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.3$ Гц).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 170.3 (С, тиадиазол), 167.4 (1С, C=O), 156.3 (С, тиадиазол), 151.4 (2С, Py), 138.0 (Py), 136.4 (Ar), 129.2 (2С, Py), 125.3 (Ar), 122.1 (2С, Ar), 121.3 (2С, Ar). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}]^+$: 283.0648; Найдено: 283.0646.

***N*-Фенил-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.128.**

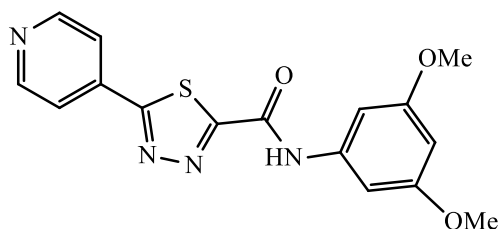
Белые кристаллы (выход 0.28г 60%). т.пл. 190-192 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.27 (с, 1H, NH), 9.28 (с, 1H, H_{Py}), 8.82 (д, 1H, H_{Py} , $J = 4.8$ Гц), 8.50 (дд, 1H, H_{Py} , $J = 4.4, 3.7$ Гц), 7.88 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 7.66 (дд, 1H, H_{Py} , $J = 7.9, 4.9$ Гц), 7.41 (т, 2H, H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.19 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 169.5 (С, тиадиазол), 166.7 (С, тиадиазол), 166.6 (C=O), 156.4 (Py), 152.9 (Py), 148.9 (Py), 138.0 (Py), 135.9 (Ar), 129.2 (Py), 125.2 (2С, Ar), 124.8 (Ar), 121.3 (2С, Ar). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS} + \text{H}]^+$: 283.0648; Найдено: 283.0646.

***N*-(Пиридин-2-ил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.129.**

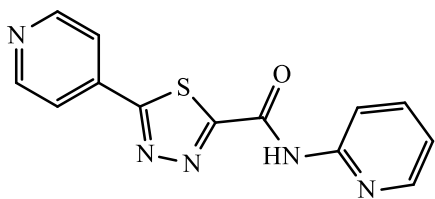
Белые кристаллы (выход 0.28г, 38%). т.пл. 180-182 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.71 (с, 1H, NH), 9.02 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Py}'}$), 8.82 (д, 1H, $\text{H}_{\text{Py}'}$, $J = 4.1$ Гц), 8.23 (д, 1H, $\text{H}_{\text{Py}'}$, $J = 8.3$ Гц), 7.92 (д, 1H, H_{Py} , $J = 7.8$ Гц), 7.82 (т, 1H, H_{Py} , $J = 7.4$ Гц), 7.52 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{Py}'}$, $J = 7.8, 4.9$ Гц), 7.39 (дд, 1H, H_{Py} , $J = 7.7, 5.0$ Гц), 7.12-7.03 (м, 1H, H_{Py}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 171.9 (С, тиадиазол), 165.8 (C=O), 153.4 (С, тиадиазол), 156.6, 151.1, 147.9, 148.5, 138.0, 136.3, 129.0, 121.4, 120.9, 113.9. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS} + \text{H}]^+$: 284.0601; Найдено: 284.0605.

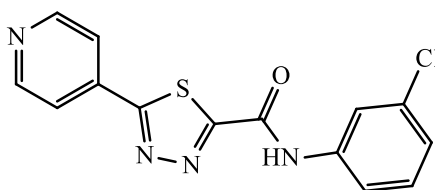
***N*-(3,5-Диметоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.130.**

Желтый кристаллы (выход 0.28г, 70%). т.пл. 179-180 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.19 (с, 1H, NH), 8.96 (д, 2H, H_{Py} , $J = 4.1$ Гц), 8.06-7.97 (м, 2H, H_{Py}), 7.38 (с, 1H, H_{Ar}), 7.06 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 2.0$ Гц), 6.47 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 1.9$ Гц), 3.95 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не

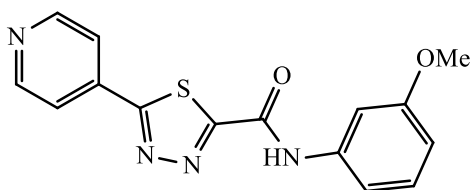
удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$: 343.0859; Найдено: 343.0850.

***N*-(Пиридин-2-ил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.131.**

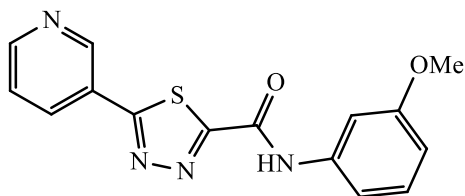
Белые кристаллы (выход 0.28г, 68%). т.пл. 190-192 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.73 (с, 1H, NH), 8.86 (д, 2H, $\text{H}_{\text{Py}'}$, $J = 5.3$ Гц), 8.43 (д, 1H, H_{Py} , $J = 4.1$ Гц), 8.32 (д, 1H, H_{Py} , $J = 8.3$ Гц), 7.92 (д, 2H, $\text{H}_{\text{Py}'}$, $J = 5.3$ Гц), 7.82 (т, 1H, H_{Py} , $J = 7.8$ Гц), 7.23-7.13 (м, 1H, H_{Py}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 170.9 (C, тиадиазол), 165.6 (C=O), 155.4 (C, тиадиазол), 151.1 (2C, Py), 149.9 (Py'), 148.5 (Py'), 138.5 (2C, Py), 136.3 (Py), 121.6 (Py'), 120.9 (Py'), 114.3 (Py'). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}+\text{H}]^+$: 284.0601; Найдено: 284.0600.

***N*-(3-Хлорфенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.132.**

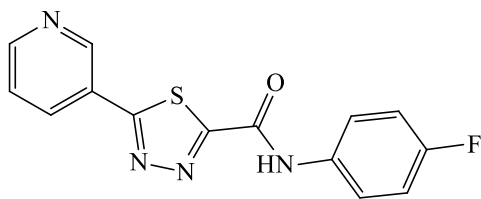
Бесцветные кристаллы (выход 0.28г, 75%). т.пл. 175-177 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (с, 1H, NH), 8.86 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.8$ Гц), 7.95 – 7.87 (м, 3H, $\text{H}_{\text{Py}+\text{Ar}}$), 7.56 (д, 1H, H_{Py} , $J = 9.1$ Гц), 7.36 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 8.1$ Гц), 7.22 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.5$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 165.8 (C=O), 155.0 (C, тиадиазол), 151.1 (2C, Py), 137.4 (C, тиадиазол), 136.2 (2C, Py), 135.0 (Py), 130.3 (Ar), 125.6 (Ar), 121.6 (Ar), 120.1 (Ar), 118.0 (Ar), 115.7 (Ar). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{OS}+\text{H}]^+$: 317.0258; Найдено: 317.0248.

***N*-(3-Метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.133.**

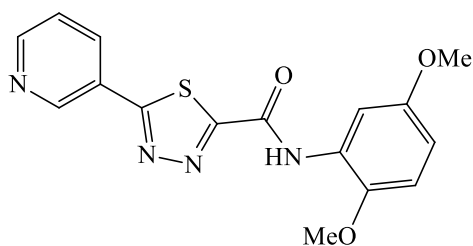
Желтоватые кристаллы (выход 0.28г, 56%). т.пл. 150-153 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.15 – 9.03 (м, 1H, NH), 8.90 – 8.81 (м, 2H, H_{Py}), 7.92 (д, 2H, H_{Py} , $J = 6.0$ Гц), 7.47 (с, 1H, H_{Ar}), 7.34 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 8.1$ Гц), 7.22 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 6.81 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 7.9$ Гц), 3.88 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6) δ 170.7 (C, тиадиазол), 167.7 (C=O), 166.8 (C, тиадиазол), 152.1 (2C, Py), 148.9 (1C, Py), 139.0 (Ar), 125.9 (2C, Py), 130.0 (Ar), 113.6 (Ar), 110.9 (Ar), 106.2 (Ar), 104.2 (Ar), 57.5 (CH_3). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 313.0754; Найдено: 313.0762.

***N*-(3-Метоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.134.**

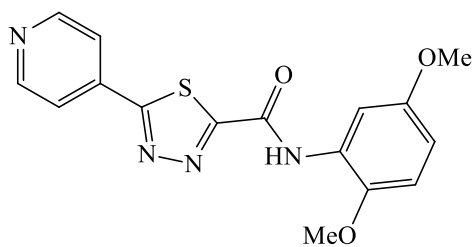
Бесцветные кристаллы (выход 0.16г, 54%). т.пл. 145-147 °С. ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3) δ 9.26 (с, 1H, NH), 9.10 (м, 2H, Py), 8.82 (д, 1H, Py, $J = 3.8$ Гц), 8.38 (д, 1H, Py, $J = 7.8$ Гц), 7.47 (с, 1H, Ar), 7.34 (т, 1H, Ar, $J = 8.2$ Гц), 7.22 (д, 1H, Ar, $J = 7.9$ Гц), 6.80 (д, 1H, Ar, $J = 8.2$ Гц), 3.88 (с, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 МГц, DMCO-d_6) δ 169.7 (C, тиадиазол), 166.7 (C=O), 159.8 (C, тиадиазол), 156.1 (Py), 153.0 (Py), 148.9 (Py), 139.0 (Ar), 135.9 (Py), 130.0 (Ar), 124.8 (Py), 113.6 (Ar), 110.9 (Ar), 107.2 (Ar), 105.5 (Ar), 55.5 (CH_3). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 313.0754. Найдено: 313.0762.

***N*-(4-Фторфенил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.135.**

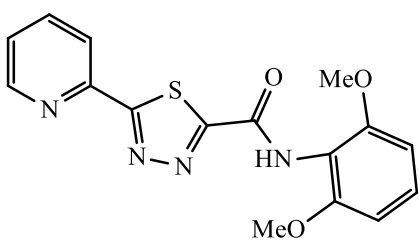
Бесцветные кристаллы (выход 0.28г, 69%). т.пл. 200-202°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.35 (с, 1H, NH), 9.27 (с, 1H, H_{Py}), 8.81 (д, 1H, H_{Py} , $J = 4.0$ Гц), 8.49 (д, 1H, H_{Py} , $J = 7.9$ Гц), 7.92-7.8 (м, 2H, H_{Ar}), 7.72 – 7.58 (м, 1H, H_{Py}), 7.31-7.25 (м, 2H, H_{Ar}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 169.6 (C, тиадиазол), 166.6 (C=O), 160.9 (C, тиадиазол), 156.4 (Py), 153.0 (Py), 148.9 (Py), 135.9 (Py), 124.9 (Py), 123.3 (2C, Ar), 123.2 (Ar), 116.0 (2C, Ar), 115.7 (Ar). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_4\text{OS}+\text{H}]^+$: 301.0554; Найдено: 301.0550.

***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.136.**

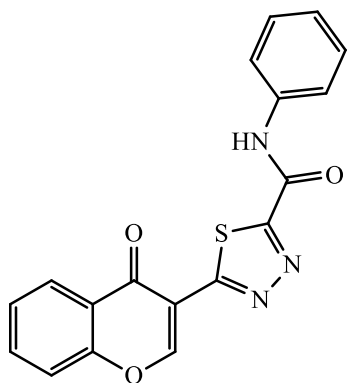
Желтые кристаллы (выход 0.28г, 40%). т.пл. 199-200 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.83 (с, 1H, NH), 9.27 (с, 1H, H_{Py}), 8.82 (д, 1H, H_{Py} , $J = 4.7$ Гц), 8.38 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.0$ Гц), 8.19 (д, 1H, H_{Py} , $J = 2.7$ Гц), 7.60-7.48 (м, 1H, H_{Py}), 6.90 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.9$ Гц), 6.71 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 9.0$ Гц), 3.95 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 169.4 (C, тиадиазол), 165.6 (C, тиадиазол), 155.4 (C=O), 153.5 (Ar), 152.3 (Py), 148.8 (Py), 142.7 (Ar), 135.2 (Py), 128.5 (Py), 126.1 (Py), 128.0 (Ar), 112.4 (Ar), 110.5 (Ar), 104.3 (Ar), 56.0 (1C, CH_3), 55.7 (1C, CH_3). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 343.0859; Найдено: 343.0852.

***N*-(2,5-Диметоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.137.**

Оранжевые кристаллы (выход 0.28г, 40%). т.пл. 220-222 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.63 (с, 1H, NH), 8.85 (д, 2H, H_{Py} , $J = 4.7$ Гц), 8.37 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8.9$ Гц), 7.93 (д, 2H, H_{Py} , $J = 4.5$ Гц), 6.60-6.52 (м, 2H, H_{Ar}), 3.96 (с, 3H, CH_3), 3.86 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 343.0859; Найдено: 343.0854.

***N*-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.139.**

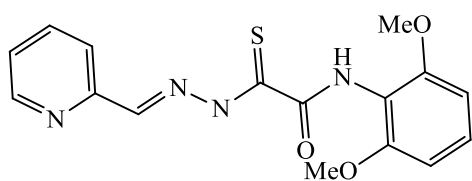
Желтые кристаллы (выход 0.28г, 40%). т.пл. 190-192 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.85 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.8$ Гц), 8.59 (с, 1H, NH), 7.91 (д, 2H, H_{Py} , $J = 5.8$ Гц), 7.32 (м, 1H, H_{Ar}), 6.69 (с, 1H, H_{Ar}), 6.66 (с, 1H, H_{Ar}), 3.89 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 170.0 (C, тиадиазол), 166.8 (C, тиадиазол), 160.7 (C=O), 152.1 (2C, Py), 148.9 (Py), 150.0 (2C, Ar), 125.9 (2C, Py), 113.6 (Ar), 111.0 (2C, Ar), 104.1 (Ar), 57.5 (2C, CH_3). HRMS (ESI) Расчет для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 343.0859; Найдено: 343.0850.

***N*-Фенил-5-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 2.140.**

Бесцветные кристаллы (выход 0.21г, 60%). т.пл. 202 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆) δ 10.98 (с, 1H, NH), 9.57 (с, 1H, H²), 8.32 – 8.21 (м, 1H, H⁵), 7.99 – 7.90 (м, 1H, H_{Ar}), 7.85 (м, 3H, H_{Ar}), 7.65 (т, 1H, H_{Ar}, *J* = 7.5 Гц), 7.39 (т, 2H, H_{Ar}, *J* = 7.9 Гц), 7.17 (т, 1H, H¹⁶, *J* = 7.4 Гц). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не удалось получить из-за низкой растворимости. HRMS (ESI) Расчет для [C₁₈H₁₁N₃O₃S+H]⁺: 350.0594; Найдено: 350.0602.

***(E)*-N-(2,6-Диметоксифенил)-2-(2-пиридин-2-метилен)гидразинил)-2-тиоксоацетамид 2.138.**

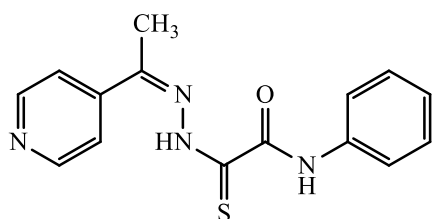
К горячему раствору 0,5 ммолья тиогидразида **2.59** в 20 мл этилового спирта добавляли по каплям 0,5 ммолья *o*-пиридинальдегида. Смесь кипятили в течение 12 ч в атмосфере аргона. По окончании реакции, ТСХ контроль (CH₂Cl₂:EtOH, 9:1), смесь оставляли при комнатной температуре на ночь (10 ч). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в эксикаторе.



Бесцветные кристаллы (выход 0.23г, 65%). окисляются на воздухе. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 17.15 – 16.93 (м, 1H), 12.24 – 11.99 (м, 1H), 9.39 (с, 1H), 8.85 (м, 1H), 7.92 (м, 1H), 7.73 (м, 2H), 7.60 (м, 1H), 7.46 – 7.34 (м, 1H), 6.65 (м, 1H), 3.86 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) окисляется в ампуле. HRMS (ESI) Расчет для [C₁₆H₁₆N₄O₃S+H]⁺: 345.1010; Найдено: 345.1016.

Общая методика получения гидразонов.

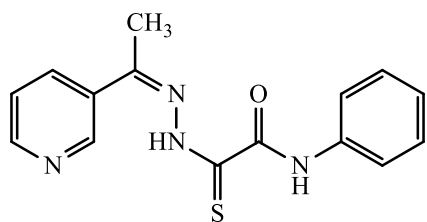
К горячему раствору 0,5 ммолья тиогидразида оксаминовой кислоты **2.56**, **2.72** в 20 мл этилового спирта прибавляли по каплям 0,5 ммолья ацетилпиридина. Смесь кипятили в течение 12 ч на воздухе. По окончании реакции, ТСХ контроль (CH₂Cl₂:EtOH, 9:1), реакцию смесь оставляли при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным этиловым спиртом и сушили на воздухе.

***N*-Фенил-2(2-(1-(пиридин-4-ил)этилиден)гидразинил)-2-тиоксацетамид 2.142.**

Бесцветные кристаллы (выход 0.20г, 69%). т.пл. 150-152 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.52 (с, 1H, NH), 8.73 (д, 2H, H_{Py}, *J* = 4.5 Гц), 8.37 – 8.27 (м, 1H), 7.82 (д, 2H, H_{Py}, *J* = 4.9 Гц), 6.58 – 6.48 (м, 3H), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 2.51 (с, 3H,

CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) δ 188.3 (1C, C=S), 165.3 (1C, C=O), 151.4 (2C, Py), 150.3 (1C, C=N), 138.0 (1C, Py), 136.4 (1C, Ar), 129.2 (2C, Py), 125.3 (1C, Ar), 125.1 (2C, Ar), 121.6 (2C, Ar), 22.9 (CH₃). Найдено (%): С, 60.40; Н, 4.80; N, 18.8. С₁₅Н₁₄Н₄ОS. Вычислено (%): С, 60.38; Н, 4.73; N, 18.78;

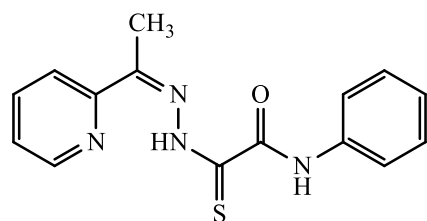
***N*-Фенил-2(2-(1-(пиридин-3-ил)этилиден)гидразинил)-2-тиоксацетамид 2.143.**



Бесцветные кристаллы (выход 0.21г, 72%). т.пл. 159-162 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 12.08 (с, 1H, NH), 10.14 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, H_{Py}), 8.73 (д, 1H, H_{Py}, J = 4.6 Гц), 8.38 (д, 1H, H_{Py}, J = 8.1 Гц), 7.72 (д, 2H, H_{Ar}, J = 7.9 Гц), 7.54 – 7.34 (м, 4H, H_{Ar+Py}), 2.56 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не

удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 60.32; Н, 4.59; N, 18.6. С₁₅Н₁₄Н₄ОS. Вычислено (%): С, 60.38; Н, 4.73; N, 18.78.

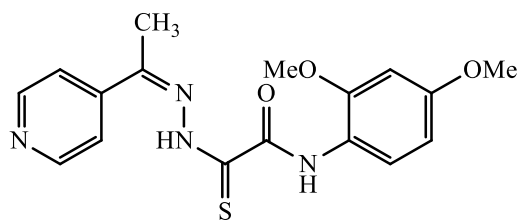
***N*-Фенил-2(2-(1-(пиридин-2-ил)этилиден)гидразинил)-2-тиоксацетамид 2.144.**



Бесцветные кристаллы (выход 0.16г, 55%). т.пл. 140-142°С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.71 (д, 1H, H_{Py}, J = 4.1 Гц), 8.07 (д, 1H, J = 7.4 Гц), 7.90 – 7.70 (м, 2H), 7.53 – 7.41 (м, 2H), 7.41 – 7.31 (м, 2H), 2.75 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не

удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 60.25; Н, 4.92; N, 18.70. С₁₅Н₁₄Н₄ОS. Вычислено (%): С, 60.38; Н, 4.73; N, 18.78.

***N*-(2,4-Диметоксифенил)-2(2-(1-(пиридин-4-ил)этилиден)гидразинил)-2-тиоксацетамид 2.145.**



Желтые кристаллы (выход 0.28г, 40%). т.пл. 190-192 °С. ¹H NMR (300 МГц, CDCl₃) δ 12.10 (с, 1H), 10.52 (с, 1H), 8.77 (м, 2H), 8.28 (т, 1H, J = 9.7 Гц), 7.78 (д, 2H, J = 5.3 Гц), 6.53 (м, 2H), 3.96 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d₆) Спектр не

удалось получить из-за низкой растворимости. Найдено (%): С, 56.82; Н, 5.02; N, 15.70. С₁₇Н₁₈Н₄О₃S. Вычислено (%): С, 56.97; Н, 5.06; N, 15.63;

4 ВЫВОДЫ

1. Разработан метод получения различных 3-карбамоилхромонов взаимодействием *o*-гидроксиариленаминов, содержащих разнообразные аминогруппы в β -енаминовом фрагменте, с изоцианатами.

2. Синтезированы новые β -енамины, содержащие заместители в кетонаминовом фрагменте, реакцией амина с 3-ацил-2-гетарилхромоном 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 малонитрилом, 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-карбоксиамида, 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. K. A. Myannik, V. N. Yarovenko, M. M. Krayushkin, K. S. Levchenko. Synthesis of 2-substituted 3-iodo-4*H*-chromen-4-ones // Russ. Chem. Bull. - 2014. – Vol. 63 - №2. – pp. 543-545.
2. K. A. 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. K. A. 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. K. A. 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 МСМС-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. β-Кетоенамины 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 β-кетоенаминов. 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 β-кетоенаминов. KOST-2015, г. Москва. Тез. докл. – 2015. - с. 484.
10. К. А. 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.

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность за помощь в подготовке публикаций и проведение физико-химических исследований Белоглазкиной Е.К., Моисеевой А.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова), Лысенко К. А. (ИНЭОС РАН) и коллектив Лаборатории №3 ИОХ РАН за помощь в подготовке диссертационной работы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	Ацетил
Alk	алкил
Ar	арил
aq	водная среда
Bu	бутил
Bn	бензил
ESI-HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле
Het	гетарил
<i>i</i> -Pr	изопропил
MW	микроволновое облучение
MS-EI	масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом
Py	пиридин
TMSCl	триметилсилил хлорид
Val	валин
ИК	инфракрасная спектроскопия
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
ДМФА-ДМА	Диметилформаид - диметилацеталь
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДЦК	1,3-дициклогексилкарбодиимид
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЦВА	циклическая вольтамперометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

Список литературы

1. J. Lee, Y. Lee, S. J. Park, J. Lee, Y. S. Kim, Y. Suh, J. Lee. Discovery of highly selective and potent monoamine oxidase B inhibitors: Contribution of additional phenyl rings introduced into 2-aryl-1,3,4-oxadiazin-5(6*H*)-on // *Eur. J. Med. Chem.* - 2017. - Vol. 130. - pp. 365-378.
2. C. Papaneophytou, P. Alexiou, A. Papakyriakou, E. Ntougkos, K. Tsiliouka, A. Maranti, F. Liepour, A. Strongilos, A. Mettou, E. Couladouros, E. Eliopoulos, E. Douni, G. Kollias, G. Kontopidis. Synthesis and biological evaluation of potential small molecule inhibitors of tumor necrosis factor // *MedChemComm.* - 2015. - Vol. 6 - №6. - pp. 1196-1209.
3. D. Matiadis, V. Stefanou, G. Athanasellis, S. Hamilakis, V. McKee, O. Igglessi-Markopoulou, J. Markopoulos. Synthesis, X-ray crystallographic study, and biological evaluation of coumarin and quinolinone carboxamides as anticancer agents // *Monatshefte fuer Chemie.* - 2013. - Vol. 144 - №7. - pp. 1063-1069.
4. M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, E. Uriarte, L.Santana, F. Borges. Synthesis and pharmacological activities of non- flavonoid chromones: a patent review // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* – 2015. – Vol. 25. – p. 20.
5. R. S. Keri, S. Budagumpi, R. K. Pai, R. G. Balakrishna. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. – 78. - pp. 340-374.
6. N. Li, Z. Shi, Y. Tang, H. Ma, J. Yang, B. Li, Z. Wang, S. Song, J. Duan. Synthetic Strategies in the Construction of Chromones // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47. – pp. 785-797.
7. A. Gaspar, J. Garrido, M. J. Matos, E. Uriarte, F. Borges. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry// *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114. – pp. 4960-4992.
8. J. P. Michael, C. B. De Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury. Enaminones: versatile intermediates for natural product synthesis. // *Pure and Applied Chemistry.* – 1999. – Vol. 71 - № 6. – pp. 979-988.
9. G. Palmieri, C. Cimarelli. Chemo- and stereoselective reduction of enaminones for the preparation of biologically active compounds // *ARKIVOC.* – 2006. - №6. - pp. 104-126.
10. O. Edafiogho, S. B. Kombian, K. V. V. Ananthalakshmi, N. N. Salama, N. D. Eddington, T. L. Wilson, M. S. Alexander, P. L. Jackson, C. D. Hanson, K. R. Scott. Enaminones: Exploring additional therapeutic activities // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 2016. – Vol. 96 - №10. – pp. 2509-2531.
11. H. M. Gaber, M. C. Bagley, Z. A. Muhammada, S. M. Gomha. Recent developments in chemical reactivity of *N,N*-dimethylenamino ketones as synthons for various heterocycles // *RSC Advances.*- 2017.-Vol. 7. -pp. 14562-14610.

12. R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani. Copper-Catalyzed C-C Bond Formation through C-H Functionalization: Synthesis of Multisubstituted Indoles from *N*-Aryl Enaminones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48. – pp. 8078-8081.
13. A. S. Shawali. Bis-enaminones as versatile precursors for terheterocycles synthesis and reactions // *ARKIVOC.* – 2012. – pp. 383-431.
14. J. P. Michael, D. Gravestock. Enaminones as intermediates in the synthesis of indolizidine alkaloids // *Pure App. Chem.* -1997. - Vol. 69 - №3. - pp. 583-588.
15. H. Hassan. Heterocyclic Synthesis via Enaminones: Synthesis and Molecular Docking Studies of Some Novel Heterocyclic Compounds Containing Sulfonamide Moiety // *Int. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 4. – pp. 68-81.
16. J. Wan, D. Hua, Y. Liu, L. Li, C. Wen. Copper-catalyzed intramolecular oxidative amination of enaminone C–H bond for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines // *Tetrahedron Lett.* – 2016. - Vol. 57. - pp. 2880–2883.
17. C. E. Bernardo, P. Silva. Computational exploration of the reaction mechanism of the Cu⁺-catalysed synthesis of indoles from *N*-arylenaminones // *R. Soc. Open Sci.* -2016. – Vol. 3. – pp. 1-2.
18. K. Chattopadhyay, S. Hanessian. Cyclic enaminones. Part II: applications as versatile intermediates in alkaloid synthesis // *Chem. Comm.* – 2016. – Vol. 51, № 92. – pp. 16450-16467.
19. V. S. Moskvina, V. P. Khilya, O. V. Turov, U. M. Groth. A Versatile Synthesis of Heterocyclic Analogues of Neoflavonoids from Enamino Ketones. // *Synthesis.* – 2009. - Vol. 8. – pp. 1279-1286.
20. J. E. Na, K. Y. Lee, D. Y. Park, J. N. Kim. Modified Friedländer Synthesis of Quinolines from *N*-Phenyl Cyclic Enaminones. // *Bull. Kor. Chem. Soc.* – 2005. - Vol. 26. - №. 2. – pp. 323.
21. Z. S. Qureshi, N. V. Dwivedi, Y. S. Wagh, B. M. Bhanage. Brønsted Acidic Ionic Liquid as an Efficient and Reusable Catalyst for Synthesis of Pyrazoles and Enaminones // *Curr. Catal.* – 2013. – Vol. 2. – pp. 70-78.
22. B. V. Shitole, S. D. Soluke, N. V. Shitole, G. K. Kakde. Microwave induced an efficient synthesis of α -enaminones using boric acid as catalyst under solvent-free condition // *OCAIJ.* – 2015. – Vol. 11 - №9 – pp. 319-322.
23. M. A. El-Asasery, S. M. Al-Mousawia, M. H. Elnagdia. Green methodologies in organic synthesis: Microwave assisted solvent- and catalyst-free synthesis of enaminones and their conversion into 1,3,5-trisubstituted benzenes as well as 3-aryl-6-substituted pyridines // *Eur. J. Chem.* – 2011. – Vol. 2 - №2. – pp. 168-172.

24. F. H. A. Bamanie, A. S. Shehata, M. A. Moustafa, M. M. Mashaly. Enaminones in heterocyclic syntheses: part 5: isoniazid-enaminone a new organic synthon and tuberculostatic candidate // *Nature and Science*. – 2012. – Vol. 10 - №12. – 7-10.
25. Y. Liu, R. Zhou, J. P. Wan. Water Promoted Synthesis of Enaminones, Mechanism Investigation and Application in Multicomponent Reactions // *Syn. Comm.* – 2013. - Vol. 43. – pp. 2475–2483.
26. R. N. Adude, R. M. Tigote, S. R. Bhusare. 3-Nitrophenylboronic acid-catalyzed synthesis of β -enaminones under solvent free conditions // *Der Chemica Sinica*. – 2012. – Vol. 3 -№1. – pp. 231-235.
27. Z. Karimi-Jaberi, Z. Takmilifar. Efficient synthesis of enaminones and enamini-esters using tris(hydrogensulfato)boron or trichlororoacetic acid as catalyst // *Eur. Chem. Bull.* - 2013. - Vol. 2 - №4. - pp. 211-213.
28. N. D. Koduri, B. Hileman, J. D. Cox, H. Scott, P. Hoang, A. Robbins, K. Bowers, L. Tsebaot, K. Miao, M. Castaneda, M. Coffin, G. Wei, T. D. W. Claridge, K. P. Roberts, S. R. Hussaini. Acceleration of the Eschenmoser coupling reaction by sonication: efficient synthesis of enaminones // *RSC Adv.* – 2013. – Vol. 3. – pp. 181-188.
29. T. Heinbockel, Z. J. Wang, P. L. Jackson-Ayotunde. Allosteric Modulation of GABAA Receptors by an Anilino Enaminone in an Olfactory Center of the Mouse Brain // *Pharmaceuticals*. – 2014. – Vol. 7. – pp. 1069-1090.
30. A. Venkat Narsaiah, A. R. Reddy, B. V. S. Reddy, J. S. Yadav. Amberlyst-15: an efficient, cost-effective and recyclable heterogeneous solid acid catalyst for the synthesis of β -enaminones and β -enaminoesters.// *Div. Open Catal. J.* – 2011. – Vol. 4. - pp. 43-46.
31. S. B. Rathod, M. K. Lande, B. R. Arbad, A. B. Gambhire. Preparation, characterization and catalytic activity of MoO₃/CeO₂-ZrO₂ // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2014. – Vol. 7. – pp. 253–260.
32. Z. N. Siddiqui, N. Ahmed. NH₂SO₃H-SiO₂ as a new water-compatible, recyclable heterogeneous catalyst for the synthesis of novel (α,β -unsaturated) β -amino ketones via aza-Michael reaction // *App. Organomet. Chem.* – 2013. - Vol. 27. – pp. 553–561.
33. J. A. Kenar. Preparation of Long-Chain β -Enaminones and β -Diketones from Long-Chain 3,5-Disubstituted Isoxazole Compounds // *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 80 - № 10. – pp. 1027-1032.
34. V. O. Iaroshenko, S. Mkrtychyan, G. Ghazaryan, A. Hakobyan, A. Maalik, L. Supe, A. Villinger, A. Tolmachev, D. Ostrovskiy, V. Y. Sosnovskikh, T. V. Ghochikyan, P. Langer. 3-(Dichloroacetyl)chromone; A New Building Block for the Synthesis of Formylated Purine

- Isosteres: Design and Synthesis of Fused α -(Formyl)pyridines // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 3. – pp. 0469–0479.
35. K. S. Levchenko, I. S. Semenova, V. N. Yarovenko, P. S. Shmelin, M. M. Krayushkin. Facile syntheses of 2-substituted-3-cyanochromones // *Tetrahedron Lett.* – Vol. 53 -№28. – pp. 3630-3632.
36. S. Moorkoth, A. Joseph, K. K. Srinivasan, K. N. Gopalan, Synthesis and evaluation of biological activity of imidazolidinone analogues of 2-aminochromone // *Int. J. Pharma Biosci. Tech.* – 2013. – Vol. 1 - № 3. – pp. 130-141.
37. A.-K. Pleier, H. Glas, M. Grosche, P. Sirsch, W. R. Thiel. Microwave Assisted Synthesis of 1-Aryl-3-dimethylaminoprop-2-enones: A Simple and Rapid Access to 3(5)-Arylpyrazoles // *Synthesis*. – 2001. - Vol. 1. - pp. 55-62.
38. G. Li, Z. T. Zhang, L. Y. Dai, Y. L. Du, D. Xue. Synthesis of Novel Disubstituted Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines, and Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles Containing Thioether and Aryl Moieties // *Helv. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 95 - №6. – pp. 989-997.
39. L. Longzhu, Q. Wang, Z. Zhang, Q. Zhang, Z. Du, D. Xue, T. Wang. An efficient strategy to syntheses of isoflavones // *Mol. Diver.* – Vol. 18. - pp. 777-785.
40. O. Akram, S. Bera, N. T. Patil. A facile strategy for accessing 3-alkynylchromones through gold-catalyzed alkynylation/cyclization of *o*-hydroxyarylenaminones // *Chem. Comm.* – 2016. - Vol. 52 - №83. – pp. 12306-12309.
41. K. M. Al-Zaydi; R. M. Borik. Microwave assisted condensation reactions of 2-aryl hydrazonepropanals with nucleophilic reagents and dimethyl acetylenedicarboxylate // *Molecules*. - 2007. – Vol. 12, - №8. – pp. 2061-2079.
42. R. S. Xu, L. Yue, Y.-J. Pan. Regioselective copper(I)-catalyzed C-H hydroxylation/C-S coupling: expedient construction of 2-(styrylthio)phenols // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68 - №25. – pp. 5046-5052.
43. R. Bergan, K. Scheidt, L. Xu. Inhibition of cancer cell motility using KBU2046 and additional: Patent WO 2016073897. 2016.
44. M. Spadafora, V. Y. Postupalenko, V. V. Shvadchak, A. S. Klymchenko, Y. Mely, A. Burger, R. Benhida. Efficient Synthesis of Ratiometric Fluorescent Nucleosides Featuring 3-Hydroxychromone Nucleobases // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65 - №37. – pp. 7809-7816.
45. L. Baize, R. M. Herter, K. A. Scheidt, A. E. Nibbs. Catalytic Asymmetric Alkylation of Substituted Isoflavanones // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11 - №17. – pp. 4010-4013.
46. X. Z. Zhang, D. L. Ge, S. Y. Chen, X. Q. Yu. A catalyst-free approach to 3-thiocyanato-4*H*-chromen-4-ones // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – pp. 66320-66323.

47. A. Bornadiego, J. Diaz, C. F. Marcos. Synthesis of 4-Aminoxanthenes by an Uncatalyzed, Multicomponent Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – Vol. 356 - №4. – pp. 718-722.
48. T. S. Saleh, M. A. Al-Omar, H. A. Abdel-Aziz. One-Pot Synthesis of Enaminones Using Gold's Reagent // *Lett. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 7. - pp. 483-486.
49. J. Westman, R. Lundin, J. Stalberg, M. Ostbye, A. Franzen, A. Hurynowicz. Alkylaminopropenones and alkylamino-propenoates as efficient and versatile synthons in microwave-assisted combinatorial synthesis // *Comb. Chem. HTS.* – 2002. – Vol. 5 - №7. – pp. 565-570.
50. G. Wittig, H. Blumenthal. Über die Einwirkung von Ammoniak und Ammoniak-Derivaten auf *o*-Acetylaceto-phenole // *Berichte.* - 1927. – Vol. 60. – pp. 1085-1094.
51. I. Baker, V. S. Butt. Properties and Orientation of Some Derivatives of 3-Acylchromones // *J. Chem. Soc.* – 1949. – pp. 2142-2149.
52. N. Dixit, K. V. Reddy, A. Rakeeb, A. S. Deshmukh, S. Rajappa, B. Gangul, J. Chandrasekhar. Conformational Preferences of *et*-Functionalised Keten-*S,N*-acetals: Potential role of S-O and S-S Interactions in Solution // *Tetrahedron.* - 1995 – Vol. 51 -№5. - pp. 1437-1448.
53. G. Neo, J. Díaz, S. Marcaccini, C. F. Marcos. Conjugate addition of isocyanides to chromone 3-carboxylic acid: an efficient one-pot synthesis of chroman-4-one 2-carboxamides // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – pp. 3406-3416.
54. M. Lokhart, E. M. Tanner. Reaction of 3-Bromo-4-chromanone and of 4-Chromone with Diethylamine and other Bases // *J. Chem. Soc.* – 1965. - pp. 3610-3613.
55. I. Baker, F. Glockling. An unambiguous synthesis of 3-aryylflavones and their reaction with benzylamine // *J. Chem. Soc.* - 1950. - pp. 2759-2762.
56. Shankaraiah, G. Chandrasekhar, K. S. N. Reddy, G. Sabitha. First examples of 2,6-diarylnicotinaldehydes prepared under conventional and microwave conditions // *Tetrahedron Lett.* -2015 – Vol. 56. – pp. 842–846.
57. C. Pintiala, A. M. Lawson, S. Comesse, A. Daïch. A versatile domino process for the synthesis of substituted 3-aminomethylene-chromanones and 2-pyridones catalyzed by CsF // *Tetrahedron Lett.* – 2013. - Vol. 54. - pp. 2853-2857.
58. C. Ghosh, N. Tewari. Heterocyclic Systems. 8.' Condensation Reactions of 4-oxo-4*H*-[*I*]benzopyran-3-carbonitrile // *J. Org. Chem.* – 1964. - Vol. 45 - №10. – pp. 1980-1964.
59. G. Markees. The reaction of ethyl chromone-2-carboxylate with 1,2-diaminobenzene // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – Vol. 26. – pp. 29.
60. M. P. Silva, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro. 1,6-Conjugated Addition of Nitromethane to (*E*)-2-Styrylchromones: A New Synthesis of Novel 2-Substituted 4-Arylpyrrole Derivatives // *Synlett.* – 2011 – Vol. 18. – pp. 2740–2744.

61. S. Maiti, S. K. Panja, C. Bandyopadhyay. An organocatalytic rearrangement of 2-(*N*-alkyl-/aryl-)amino-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carbaldehyde // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – pp. 1946–1948.
62. V. Shcherbakov, D. N. Bazhin, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin. Novel 3-acetyl-2-methylpolyfluorochromones in reactions with amines and esters of amino acids // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51 - №11. – pp. 961–968.
63. V. Shcherbakov, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin. Reactions of 2(3)-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrafluorochromones with methylamine // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2005. – Vol.54 - №9. – pp. 2157-2162.
64. Z. Jerzmanowska, B. Podwinski. Über die einwirkung von primären und sekundären aminen auf flavonderivate // *Monatshefte Chemie B.* – 1967. – Vol. 98 - №4. – pp. 1395–1406.
65. W. Loewe, N. Matzanke. Synthesis of flavone 3-sulfonylureas // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – Vol. 33 - №3. - pp. 943 – 994.
66. T. Patonay, A. Vasas, A. Kiss-Szikszai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro. Efficient Synthesis of Chromones with Alkenyl Functionalities by the Heck Reaction // *Aust. J. Chem.* – 2010. – Vol. 63. – pp. 1582–1593.
67. S. M. E. Khalil, H. F. El-Shafiy. VO(IV), Fe(III), Co(II) and Cd(II) complexes of asymmetric Schiff base ligands (N₂O₃), synthesis and spectroscopic studies // *Synthesis Reactivity Inorg. MetalOrg. Chem.* - 2000. - Vol. 30 - №9. - pp. 1817-1833.
68. C. Dutta, K. Chanda, E. Karim, J. N. Vishwakarma. A facile route to enamines Synthesis of 3 alkyl/allyl/arylamino-1-arylprop-2-en-1-ones // *Ind. J. Chem.* – 2004. – Vol. 43. – pp. 2471-2472.
69. B. B. Park, N. Lee, Y. H. Kim, Y. G. Jae, S. Choi, N. N. Kang, Y. R. Hong, K. Ok, J. Cho, Y. H. Jeon, E. H. Lee, Y. Byun, J. H. Koo. Analogues of Dehydroacetic Acid as Selective and Potent Agonists of an Ectopic Odorant Receptor through a Combination of Hydrophilic and Hydrophobic // *Chem. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 12. – pp. 477 – 482.
70. A. Balbi, E. Sottofattori, T. Grandi, M. Mazzei, T. V. Abramova, S. G. Likhov, A. V. Lebedev. // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50. – pp. 4009 - 4018.
71. E. Sottofattori, T. Grandi, A. Balbi. Synthesis and complementary complex formation properties of oligonucleotides covalently linked to new stabilizing agents // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36. – pp. 1331.
72. E. Sottofattoria, M. Anzaldia, A. Balbi, R. Artali, G. Bombieri. Amine Exchange and Unexpected Ring-Opening Reactions of Pyranone Derivatives: Synthesis of 3-Amino-Substituted Oxonaphthopyrancarbaldehydes and Tetrahydropyrimidinethanones as New

- Potential Oligonucleotide Stabilization Agents // *Helv. Chem. Acta.* – 2002. – Vol. 85. – pp. 1698-1705.
73. E. Sottofattori, M. Anzaldi, M. Mazzei, M. Miele, A. Balbi, D. S. Pysnyi, O. D. Zakharova, T. V. Abramova. Synthesis and hybridization properties of the conjugates of oligonucleotides and stabilization agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – pp. 1515–1522.
74. P. Netchitailo, B. Decroix, J. Morel. Action de réactifs nucléophiles sur les phényl-5 thiéno[3,2-*b*]pyrannone-7 et phényl-2 benzo[*b*]thiéno[3,2-*b*]pyrannone-4 // *J. Heterocycl. Chem.* - 1982. – Vol. 19. – pp. 327-333.
75. Brbot-Saranovic, G. Pavlovic, V. Vrdoljak, M. Cindric. Synthesis and Structure of two isomeric enaminones // *Croat. Chem. acta.* – 2001. – Vol. 74. – pp. 441-454.
76. A. Gandini, P. Shenone G. Bignardi. Reaction des ketones und des sulfens mit 2-dialkylamonomethylencyclohexanonen // 1972. - Vol. 9 - №5. – pp. 1071–1075.
77. K. Mehdi, S. Abbas, A. Masoumeh, Z. Samaneh, J. Farnaz. // *Chem. Comm.* – 2012. – Vol. 48 - №24. – pp. 2985 – 2987.
78. T. Korenaga, K. Hayashi, Y. Akaki, R. Maenishi, T. Sakai. Highly Enantioselective and Efficient Synthesis of Flavanones Including Pinostrobin through the Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13 - №8. - pp. 2022 – 2025.
79. E. M. Bacon, J. J. Cattel, A. A. Katana, D. Kato, E. S. Krygowski, J. O. Link, J. Taylor, C. V. Tran, T. A. Trejo Martin, Z. Y. Yang, S. Zippel. Antiviral compounds: Patent WO2012/068234 -A2. 2012.
80. M. Baba, Y. Hashimoto. Therapeutic drug for adult T-cell leukemia: Patent US2011/172185-A1. 2011.
81. V. O. Iaroshenko, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, M. Miliutina, A. Villinger, P. Langer, D. Volochnyuk, V. Y. Sosnovskikh. 2,3-Unsubstituted chromones and their enaminone precursors versatile reagents for the synthesis of fused pyridines // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10 - №4. – pp. 890 – 894.
82. R. Boggu, E. Venkateswararao, M. Manickam, Y. Kim, S. Jung. Discovery of novel 3-(hydroxyalkoxy)-2-alkylchromen-4-one analogs as interleukin-5 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. - Vol. 139. – pp. 290-304.
83. K. F. Biegasiewicz, J. S. Gordon, D. A. Rodriguez, R. Priefer. Development of a general approach to the synthesis of a library of isoflavonoid derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2014. - Vol. 55 - №37. - pp. 5210-5212.
84. P. Mutai, E. Pavadai, I. Wiid, A. Ngwane, B. Baker, K. Chibale. Synthesis, antimycobacterial evaluation and pharmacophore modeling of analogues of the natural product formononetin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2015. – Vol. 25 - №12. pp. 2510-2513.

85. G. Du, Y. Zhao, L. Feng, Z. Yang, J. Shi, C. Huang, B. Li, F. Guo, W. Zhu, Y. Li. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Bavachinin Analogues as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonists // *Chem. Med. Chem.* – 2017. - Vol. 12 - №2. – pp. 183-193.
86. D. S. Badawy, E. M. Kandeel, N. M. Awad, A. H. Abdel-Rahman. Synthesis of some new naphthopyran, pyrazole, pyridine, and thienobenzochromene derivatives using 1-(1-hydroxy-2-naphthyl)ethanone as a versatile starting material // *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* – 2009. – Vol. 184 - №1. – pp. 179-196.
87. H. Abdel-Rahman, E. M. Keshk, E. M. El-Telbani. Linearly fused furochromones by intramolecular enaminone reactions // *Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences.* – 2020. – Vol. 57 - №5. – pp. 557-562.
88. O. Buckman, J. Beamon, N. Kumaraswamy, E. Scott, D. Seiwert. N-Heteroaryl carbamate derivatives as lysophosphatidic acid receptor antagonists and their preparation: Patent US20140200215. 2014.
89. A. Jackson. Preparation of ^{18}F -labeled chromone derivatives useful as in vivo imaging agent for MAO-B: Patent WO2016097345. 2016.
90. Z. Wei, Y. Yang, C. Xie, C. Lia, G. Wang, L. Maa, M. li Xiang, J. Sun, Y. Wei, L. Chen. Synthesis and biological evaluation of pyranoisoflavone derivatives as anti-inflammatory agents // *Fitoterapia.* - 2014. - Vol. 97. - pp. 172-183.
91. O. Galayev, Y. Garazd, M. Garazd, R. Lesyk, Synthesis and anticancer activity of 6-heteroarylcoumarins // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2015. – Vol. 105. – pp. 171-181.
92. N. Gavande, N. Karim, G. A. R. Johnston, J. R. Hanrahan, M. Chebib. Identification of Benzopyran-4-one Derivatives (Isoflavones) as Positive Modulators of GABAA Receptors // *ChemMedChem.* – 2011. – Vol. 6 - №8. – pp. 1340-1346.
93. M. Robin. Preparation of substituted chromenothiazolones and thiazoloacridinones for the treatment of amyloid-associated diseases: Patent WO 2016083490. 2016.
94. D. F. Morf, W. Abitz, H. A. Brauns. Patent 120972-A 2250377. 1972.
95. A. Megid, M. Abass, M. Hassan. Substituted Quinolinones. Part 13 A Convenient Route to Heterocyclization Reactions with 3-Substituted 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-one // *Journal Heterocyclic Chemistry.* – 2007. – Vol. 44. pp. 315-322.
96. D. A. Vasselin, A. D. Westwell, C. S. M. Bradshaw, T. D. Stevens, F. G. Malcolm. Structural Studies on Bioactive Compounds. 40.1 Synthesis and Biological Properties of Fluoro-, Methoxyl-, and Amino-Substituted 3-Phenyl-4*H*-1-benzopyran-4-ones and a Comparison of

- Their Antitumor Activities with the Activities of Related 2-Phenylbenzothiazoles // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49 - №13. – pp. 3973 – 3981.
97. I. Yokoe, K. Maruyama, Y. Sugito, T. Harashida, Y. Shirataki. Facile synthesis of 3-substituted chromones from enaminketone // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42 - №8. – pp. 1697 – 1699.
98. M. C. Bryan, K. Biswas, T. A. N. Peterkin, R. M. Rzasa, L. A. S. G. Lehto, H. Sun, F. Hsieh, C. Xu, R. T. Fremeau, J. R. Allen // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – pp. 619–622.
99. Z. Sheng, C. Wang, T. Zhang, Y. Liu, J. Feng, J. Sun, H. Zhong, H. Niu, C. Li. Design, Synthesis, and Antihepatitis B Virus Activities of Novel 2-Pyridone Derivatives // *J. Med. Chem.* – 2010. Vol. 53 - №2. - pp. 660 – 668.
100. Z. Zhang, J. Qiao, D. Wang, L. Han, R. Ding. Synthesis of isoflavones by room-temperature nickel-catalyzed cross-couplings of 3-iodo(bromo)chromones with arylzincs // *Molecule Diversity.* - 2014. – Vol. 18. – pp. 245–251.
101. R. Eisnor, R. A. Gossage, P. N.; Yadav. Oxazoline Chemistry. Part 11: Syntheses of natural and synthetic isoflavones, stilbenes and related species via C–C bond formation promoted by a Pd–oxazoline complex // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62 - №14. – pp. 3395 – 3401.
102. M. C. Bryan, K. Biswas, T. A. N. Peterkin, R. M. Rzasa, L. Arik, S. G. Lehto, H. Sun, F. Hsieh, C. Xu, R. T. Fremeau, J. R. Allen. Chromenones as potent bradykinin B1 antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – pp. 619–622.
103. I. Hayakawa, S. Shioda, T. Chinen, T. Hatanaka, H. Ebisu, A. Sakakura, T. Usui, H. Kigoshi. Discovery of O6-benzyl glaziopianin A, a potent cytotoxic substance and a potent inhibitor of α,β -tubulin polymerization // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24 - №21. – pp. 5639-5645.
104. Hu Y. Preparation of xanthone linked chromone compounds as hTGR5 agonist: Patent CN104945389. 2015.
105. K. F. Biegasiewicz, J. D. St. Denis, V. M. Carroll, R. Priefer. An efficient synthesis of daidzein, dimethyldaidzein, and isoformononetin // *Tetrahedron Lett.* – 2010. - Vol. 51 - №33. – pp. 4408-4410.
106. P. Iadonato. Anti-viral compounds, pharmaceutical compositions, and methods of use: Patent WO2015009812. 2015.
107. Y. Tanaka, Y. Fujiwara. Preparation of chromenone compounds from acetophenones, acetal-protected formamides, and iodine as key intermediates of vinaxanthone as semaphorin inhibitors: Patent JP2015113324. 2015.
108. Z. S. F. Wu. Process for preparation of substituted furan isoflavone derivatives: Patent CN106336417. 2017.

109. L. Chen, Y. Wei. 8*H*-Benzopyran[2,3-*f*]-4-one derivatives as antitumor agents and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of cancer and angiogenesis: Patent CN02911180 A 20130206. 2013.
110. J. Baudoux, D. Cahard. Electrophilic fluorination with *N*-F reagents // *Org. React.* – 2007. - Vol. 69. – pp. 347-672.
111. I. Savych, T. Gläsel, A. Villinger, V.Y.Sosnovskikh, V.O. Iaroshenko, P.Langer. Synthesis of functionalized 2-salicyloylfurans, furo[3,2-*b*]chromen-9-ones and 2-benzoyl-8*H*-thieno[2,3-*b*]indoles by one-pot cyclizations of 3-halochromones with β -ketoamides and 1,3-dihydroindole-2-thiones // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. - Vol. 13 - №3. – pp. 729-750.
112. Y. Igarashi, H. Kumazawa, T. Ohshima, H. Satomi, S. Terabyashi, S. Takeda, M. Aburada, K. Miyamoto. Synthesis of a Capillarisin Sulfur-Analogue Possessing Aldose Reductase Inhibitory Activity by Selective Isopropylation // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. - Vol. 53 - №9. – pp. 1088-1091.
113. I. Hayakawa, S. Shioda, A. Ikedo, H. Kigoshi. Practical synthesis of glaziopianin A, a cytotoxic isoflavone, and its O7-propargyl analogue // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2014. – Vol. 87 - №4. – pp. 544-549.
114. K. Panja, S. Maiti, C. Bandyopadhyay. Synthesis of 3-allylchromones, homoisoflavones and bischromones from (*E*)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(*N,N*-dimethylamino)prop-2-en-1-one // *J. Chem. Res.* - 2010. – Vol. 34 - №10. – pp. 555 – 558.
115. J. Jousot, A. Schoenfelder, L. Larquetoux, M. Nicolas, J. Suffert, G. Blond. Synthesis of 3-Substituted Chromones and Quinolones from Enaminones // *Synthesis.* – 2016. – Vol. 48. – pp. 3364–3372.
116. Y. Lin, C. Fong, W. Peng, K. Tang, Y. Liang, W. Li. Synthesis of 3-(2-Olefinbenzyl)-4*H*-chromen-4-one through Cyclobenzylation and Catalytic C–H Bond Functionalization Using Palladium(II) // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – pp. 10855-10865.
117. S. Mkrtchyan, V. O. Iaroshenko, S. Dudkin, A. Gevorgyan, M. Vilches-Herrera, G. Ghazaryan, D. M. Volochnyuk, D. Ostrovskiy, Z. Ahmed, A. Villinger, V. Ya. Sosnovskikh, P. Langer. 3-Methoxalylchromone - a novel versatile reagent for the regioselective purine isostere synthesis // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8. – pp. 5280–5284.
118. D. Ostrovskiy, V. O. Iaroshenko, I. Ali, S. Mkrtchyan, A. Villinger, P. Langer, A. Tolmachev. 3-Methoxalylchromone – a Versatile Reagent for the Regioselective 1-Desazapurine Synthesis // *Synthesis.* – 2011. – Vol. 1. – pp. 133–141.
119. S. Choi, Y. H. Kim, B. B. Park, S. Park, J. Park, K. Ok, J. H. Koo, Y. W. Jung, Y. H. Jeon, E. H. Lee, K. S. Lee, Y. Byun. X-ray diffraction and VT-NMR studies of (*E*)-3-(piperidinyl)-1-(2'-hydroxyphenyl)-prop-2-en-1-one // *J. Mol. Struct.* – 2014. – Vol. 1076. – pp. 600-605.

120. A. Thomas, K. W. Hunt, M. Volgraf, R. J. Watts, X. Liu, G. Vigers, D. Smith, D. Sammond, T. P. Tang, S. P. Rhodes, A. T. Metcalf, K. D. Brown, J. N. Otten, M. Burkard, A. A. Cox, M. K. G. Do, D. Dutcher, S. Rana, R. K. DeLisle, K. Regal, A. D. Wright, R. Groneberg, K. Scarce-Levie, M. Siu, H. E. Purkey, J. P. Lyssikatos, I. W. Gunawardana. Discovery of 7-Tetrahydropyran-2-yl Chromans: β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors That Reduce Amyloid β -Protein ($A\beta$) in the Central Nervous System // *J. Med. Chem.* – 2014. - Vol. 57 - №3. – pp. 878-902.
121. O. Iaroshenko, A. Bunescu, A. Spannenberg, L. Supe, M. Milyutina, P. Langer. 3-Methoxyalylchromones – versatile reagents for the regioselective synthesis of functionalized 2,4 ϕ -dihydroxybenzophenones, potential UV-filters. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – pp. 7554-7558.
122. M. Miliutina, S. A. Ejaz, V. O. Iaroshenko, A. Villinger, J. Iqbal, P. Langer. Synthesis of 3,3'-carbonyl-bis(chromones) and their activity as mammalian alkaline phosphatase inhibitors // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – pp. 495-502.
123. J. Ghosh, P. Biswas, T. Sarkar, C. Bandyopadhyay. Iodine-induced efficient construction of a chromone-linked furo-[3,2-*c*]chromene scaffold by a one-pot 3-component cascade reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – pp. 7193–7196.
124. A. Engelhart, C. C. Aldrich. Synthesis of Chromone, Quinolone, and Benzoxazinone Sulfonamide Nucleosides as Conformationally Constrained Inhibitors of Adenylyating Enzymes Required for Siderophore Biosynthesis // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – pp. 7470–7481.
125. Y. Gao, L. Wei, Y. Liu, J. Wan. A Iodine-mediated synthesis of sulfur-bridged enamines and chromones via double C(sp²)-H thiolation // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – pp. 4631-4634.
126. W. Liwe, S. Elz, H. Reiser, S. Schott. Fluor-4-chromon-3-Schwefel-Verbindungen // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 1994. - Vol. 327. – pp. 267-269.
127. W. Lowe, A. Kennemann. 3-Mercaptochromone // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 1985. – Vol. 318. – pp. 239-243.
128. Z. Zhang, D. L. Ge, S. Y. Chen, X. Q. Yu. A Catalyst-Free Approach To 3-Thiocyanato-4*H*-chromen-4-ones // *RSC Advances.* – 2016. – Vol. 6. - 66320–66323.
129. H. Xiang, C. Yang. A Facile and General Approach to 3-((Trifluoromethyl)thio)-4*H*-chromen-4-one // *Org. Letters.* – 2014. – Vol. 16. – pp. 5686–5689.
130. P. Wan, Y. J. Pan. Chemo-/regioselective synthesis of 6-unsubstituted dihydropyrimidinones, 1,3-thiazines and chromones via novel variants of Biginelli reaction // *Chem. Comm.* – 2009. - Vol. 19 - pp. 2768- 2770.

131. M. Miliutina, J. Janke, S. Hassan, S. Zaib, J. Iqbal, J. Lecka, J. Seigny, A. Villinger, A. Friedrich, S. Lochbrunner. A domino reaction of 3-chlorochromones with aminoheterocycles. Synthesis of pyrazolopyridines and benzofuroypyridines and their optical and ecto-5'-nucleotidase inhibitory effects // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, №5. – pp. 717-732.
132. J. Zablocki. Isoflavone derivatives as ALDH-2 inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of drug addiction: Patent US20090209533. 2009.
133. S. Zhong, Y. Liu, X. Cao, J. P. Wan. KIO₃-catalyzed domino C(sp²)-H bond sulfenylation and C-N bond oxygenation of enaminones toward the synthesis of 3-sulfenylated chromones // *Chem. Cat. Chem.* – 2017. – Vol. 9 - №3. pp. 465–468.
134. F. Guo, S. Zhong, L. Wei, J. P. Wan. Transition-metal-free synthesis of 3-sulfenylated chromones via KIO₃-catalyzed radical C(sp²)-H sulfenylation // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 13. – pp. 2017-2022.
135. T. Ghosh, S. Saha, C. Bandyopadhyay. Synthesis of 2,2'-Diaminobischromones Using a Modified Procedure for the Rearrangement of 5-(2-Hydroxyphenyl)isoxazole to 2-Aminochromone // *Synthesis.* – 2005. – Vol. 11. – pp. 1845 – 1849.
136. P. Wan, S. Zhong, Y. Guo, L. Wei. Iodine-Mediated Domino C(sp²)-H Sulfenylation/Annulation of Enaminones and Sulfonyl Hydrazines for the Synthesis of 3-Sulfonyl Chromones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – pp. 4401–4404.
137. E. Kandeel, K. M. Al-Zaydi, E. A. Hafeza, M. H. Elnagdib. Enaminones in heterocyclic synthesis: a novel route to polyfunctionalized substituted thiophene, 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole and naphtho[1,2-*b*]furan derivatives // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2002. – Vol. 177. – pp. 105–114.
138. J. V. Greenhill, J. Hanaee, P. J. Steel. Some Reactions of Enaminones with Isothiocyanates *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1990. - pp. 1869-1873.
139. R. S. Elias. Theoretical Study of the Proton Transfer in Enaminones // *Am. J. Appl. Sci.* – 2012. – Vol. 9 - №1. – pp. 103-106.
140. W. Su, Y. Li, H. Cai. Preparation of aryl isocyanate from aromatic amine and bis(trichloromethyl) carbonate: Patent CN1475480. 2004.
141. Y. Joo, J. Kim, S. Kang, M. Noh, J. Ha, J. Choi, K. Lim, C. Lee, S. Chung. 2,3-Diarylbzopyran derivatives as a novel class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2003. – Vol. 13. – pp. 413-417.
142. C. Wang, H. Li, W. Meng, F. Qing. Trifluoromethylation of flavonoids and anti-tumor activity of the trifluoromethylated flavonoid derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. – Vol. 15. – pp. 4456-4458.

143. W. Ollis, D. Weight. The synthesis of 3-substituted chromones by rearrangement of *o*-acyloxyacetophenones // *J. Chem. Soc.* – 1952. – pp. 3826-3830.
144. М. Ю. Корнев, В. Я. Сосновских. Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты // *Химия гетероцикл. Соединений.* – 2016. - Т. 52 - №2. – С. 71–83.
145. В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин. Новые данные о взаимодействии 3-циано(тио)хромон-3-карбоновой кислоты с *N*-нуклеофилами // *Химия гетероцикл. Соединений.* - 2012. - № 1. - С. 144-152.
146. A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, V. Y. Sosnovskikh, D. A. Vetyugova. Reactions of 2-(trifluoroacetyl)chromones with aromatic amines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. - Vol. 53 - № 2. – pp. 1362-1364.
147. A. V. Safrygin, V. Y. Sosnovskikh. Synthesis and chemical properties of 2-acylchromones // *Russ. Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 86 – №4. - pp. 318-338.
148. М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских. Синтез 2-амино-6-оксо-5-салицилоил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов из 3-карбамойлхромон-3-карбоксамидов и цианоацетамидов // *Chem. Heterocycl. Compnd.* – 2015. – Vol. 51 - №7. – pp. 688-690.
149. T. S. Symeonidis N. I. Lykakis, K. E. Litinas. Synthesis of quinolines and fused pyridocoumarins from *N*-propargylanilines or propargylaminocoumarins by catalysis with gold nanoparticles supported on TiO₂ // *Tetrahedron.* – 2013. - Vol. 69. – pp. 4612-4616.
150. D. R. Gautam John Protopappas, Konstantina C. Fylaktakidou, Konstantinos E. Litinas Demetrios N. Nicolaidis Constantinos A. Tsoleridis. Unexpected one-pot synthesis of new polycyclic coumarin[4,3-*c*]pyridine derivatives via a tandem hetero-Diels–Alder and 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – pp. 448–451.
151. K. C. Fylaktakidou, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas, D. N. Nicolaidis. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory antioxidant activities. // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10. – pp. 3813-3833.
152. W. Zhang, G. Pugh. Free radical reactions for heterocycle synthesis. Part 4: A double ipso substitution reaction for azacoumarins // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – 5613-5615.
153. G. K. Scott, C. C. Benz. Inhibition of proline catabolism for the treatment of cancer and other therapeutic applications: Patent WO2016077632. 2016.
154. N. A. Lack Axerio-Cilies, P. T. Peyman, F. G. Han, K. H. Chan, C. Feau, E. LeBlanc, G. E. Tomlinson; G. R. Kiplin, P. S. Rennie. Targeting the Binding Function 3 (BF₃) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54 - №24. – pp. 8563-85732.
155. D. S. Weinstein, H. Gong, A. M. Doweyko, M. Cunningham, S. Habte, J. H. Wang, D. A. Holloway, C. Burke, L. Gao, V. Guarino, J. Carman, J. E. Somerville, D. Shuster, L. Salter-

- Cid, J. H. Dodd, S. G. Nadler, J. C. Barrish. Azaxanthene Based Selective Glucocorticoid Receptor Modulators: Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of (s)-4-(5-(1-((1,3,4-Thiadiazol-2-yl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-2-fluoro-*N,N*-dimethylbenzamide (BMS-776532) and Its Methylene Homologue (BMS-791826) // *J. Med. Chem.* -2011. – Vol. 54. – pp. 7318–7333.
156. M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko, E. S. Zayakin, A. L. Gintsburg, N. A. Zigangirova, V. V. Zorina, E. A. Tokarskaya, D. I. Tartakovskaya. *N*-замещенные производные тиогидразидов оксаминовых кислот, способ их получения и их использование: RU Patent 2400471. 2010.
157. M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko, I. V. Zavarzin. Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids // *Rus. Chem. Bull.* – 2004. – Vol. 53. – pp. 517–527.
158. А.А. Ароян. Синтезы гетероциклических соединений Ереван: АН Армянской ССР. – 1972. - №9. – 89 С.
159. V. Yarovenko. V. Shirokov. N. Krupinova. V. Zavarzin. M. Krayushkin. Synthesis of Oxamic Acids Thiohydrazides and Carbamoyl-1,3,4-thiadiazoles // *Rus. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 39. – pp. 1133-1139.
160. A. V. Kamernitskii, E. I. Chernoburova, V. V. Chertkova, V. N. Yarovenko, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin. Effect of ω -substituents in the hydrazones of conjugated pregnane 20-ketosteroids on their ability to cyclize to pyrazolines // *Russ. Chem. Bull.* – 2006. – Vol. 55. – pp. 2117-2118.
161. K. M. Khan, N. Ambreen, S. Hussain, S. Perveen, M. I. Choudhary. Schiff bases of 3-formylchromone as thymidine phosphorylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – pp. 2983–2988.
162. T. Ishiguro, K. Ukawa, H. Sugihara, A. Nohara. Synthesis of 3-Substituted 5-Oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine Derivatives // *Heterocycles.* – 1981. – Vol. 16 - №5. - pp. 733 – 740.
163. E. Zayakin Post graduate paper Synthesis of oxamic acid thihydrazide derivatives. - 2009 - p. 111.
164. B.S. Milligane, J. M. Swane. The infrared spectra of some oxamides and thio-oxamides // *J. Chem. Soc.* – 1961. – pp. 1919-1921.
165. Y. Li, Z. Yang, J.Wu. Synthesis, crystal structures, biological activities and fluorescence studies of transition metal complexes with 3-carbaldehyde chromone thiosemicarbazone // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – pp. 5692-5701.

166. B. Wang, Z. Yang, M. Lü, J. Hai, Q. Wang, Z. Chen. Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding Ni(II) complex with the 6-hydroxy chromone-3-carbaldehyde thiosemicarbazone // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – Vol. 694. – pp. 4069–4075.
167. P. Mendu, J. Pragathi, B. Anupama, C. G. Kumari. Synthesis, Spectral Characterization, Molecular Modeling, and Antimicrobial Studies of Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II), and Zn(II) Complexes of ONO Schiff Base // *J. Chem.* – 2012. - Vol. 9. – pp. 2145-2154.
168. S. J. Lippard, J. M. Berg. *Bioinorganic chemistry* second edition. – 1994. – pp. 505-508.
169. B. K. Kaymakcioglu, S. Rollas. Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones // *Farmaco.* – 2002. – Vol. 57. - pp. 595-599.
170. S. Küçükgülzel, S. Rollas, I. Küçükgülzel, M. Kiraz. Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones // *Eur. J. Med. Chem.* - 1999. - Vol. 34. - pp. 1093-1100.
171. D. Qin, Z. Yang, T. Li, G. Qi. DNA-Binding Study of Nickel(II) and Zinc(II) Complexes with Two Novel Chromenone-Based Schiff-Base Ligands // *Helv. Chim. Acta* - 2009. - Vol. 92. - pp. 525-535.
172. L. Hennig, R. Kirmse, O. Hammerich, S. Larsen, H. Frydendahl, H. Toftlund, J. Becher. Transition metal complexes of quadridentate pyrazolo-based ligands with two thiolato and two imine donor atoms // *Inorg. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 234. – pp. 67-74.
173. M. Atmeh, N.R. Russell, T.E. Keyes. Intramolecular photoinduced electron transfer in a ruthenium polypyridyl functionalised β -cyclodextrin capped with a hydroxo bridged Cu(II) dimer // *Polyhedron.* – 2008. – Vol. 27. – pp. 1690–1698.
174. W. Ye, X. Xiao, L. Wang, S. Hou, C. Hu. Synthesis of mono- and binuclear Cu(II) complexes bearing unsymmetrical bipyridine-pyrazole-amine ligand and their applications in azide-alkyne cycloaddition // *Organometallics.* – 2017. – Vol. 36 - №11. – pp. 2116-2125.
175. D. B. Rorabacher. Electron Transfer by Copper Centers // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104 - №2. - 651–698.
176. J. Liu, S. Chakraborty, P. Hosseinzadeh, Y. Yu, S. Tian, I. Petrik, A. Bhagi, Y. Lu, *Chem. Rev.*, 2014, 114, 4366–4469.
177. C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents // *Chem. Rev.* – 2014 – Vol. 114. – pp. 815–862.
178. W. Kaim, J. Rall. Copper-A “Modern” Bioelement // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1996. – Vol. 35. – pp. 43–60.
179. P. L. Bolas, M. Gómez-Kaifer, L. Echegoyen. *Electrochemistry of Supramolecular Systems* // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – Vol. 37. – pp. 216–247.

180. E. K. Beloglazkina, I. V. Yudin, A. G. Majouga, A. A. Moiseeva, S. V. Zatonskii, N. V. Zyk. Synthesis and electrochemical study of 3- and 4-(2-pyridyl)-1,3-benzothiazole complexes with transition metals (CoII, NiII, and CuII). Molecular structure of bis{(4-(2-pyridyl)-1,3-benzothiazole)copper(II)} tetraacetate // Russ. Chem. Bull. – 2008. – Vol. 57. – pp. 577–584.
181. A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, S. Z. Vatsadze, A. A. Moiseeva, K. P. Butin, N. V. Zyk. Synthesis, structure and electrochemistry of $\text{CoIICl}_2 \cdot 0.5\text{MeCN}$ {L = [2-(methylthio)-3-phenyl-5-(pyridin-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one]} // Mendeleev Comm. – 2004. – Vol. 14. – pp. 115-117.
182. E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, R. B. Romashkina, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk. The preparation, crystal structure and electrochemistry of (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(alkane- α,ω -diylsulfanyldiyl)bis(5-(3-pyridylmethylene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones) and their complexes with cobalt(II) chloride // Polyhedron. – 2007. – Vol. 26. – pp. 797-802.
183. V. N. Yarovenko, M. M. Krayushkin, E. S. Zayakin, V. V. Zorina, L. N. Kapotina, N. A. Zigangirova. Derivatives of Thiohydrazides as Effective Antibacterial Remedies for Chlamydial Infection Treatment at Chronic Stages of Infections // J. Chem. Chem. Eng. -2010. – Vol. 4. – pp. 55-59.
184. S. Haider, M. S. Alam, H. Hamid. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold // Eur J. Med. Chem. - 2015. – Vol. 92. – pp. 156-177.
185. L. Joseph, M. George, P. Mathews. A Review on Various Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives // J. Pharm. Chem. Biol. Sci. – 2015. – Vol. 3. – pp. 329-345.
186. L. R. Gomes, J. N. Low, F. Cagide, D. Chavarria, F. Borges. The crystal structures of four N-(4-halophen-yl)-4-oxo-4*H*-chromene-3-carboxamides // Acta Crystallogr. – 2015. – Vol. 71. – pp. 547-554.
187. A. Gaspar, J. Garrido, M. J. Matos, E. Uriarte, F. Ortuso, F. Borges. Discovery of New Chemical Entities for Old Targets: Insights on the Lead Optimization of Chromone-Based Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors // J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 59 - №12. – pp. 5879-5893.
188. A. Gaspar, E. Uriarte, , F. Borges, J. Reis, S. Kachler, S. Paoletta, K. N. Klotz, S. Moro. 3-Arylcoumarins as adenosine receptor ligands // Biochem. Pharm. -2012 - Vol. 84. - pp 21-29.
189. K. Okumura, K. Kondo, T. Oine, I. Inoue. The synthesis of 3-chromone-3-carboxanilides // Chem. Pharm. Bull. - 1974. – Vol. 22. – pp. 331-336.
190. M. M. Krayushkin, K. S. Levchenko, V. N. Yarovenko, I. V. Zavarzin, V. A. Barachevsky, Y. A. Puankov, T. M. Valova, O. I. Kobeleva. Synthesis and study of photosensitive chromone derivatives for recording media of archival three-dimensional optical memory // ARKIVOC. – 2009. – Vol. 9. - pp. 269.