

Демин Дмитрий Юрьевич

«Синтез и реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

Е-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

«13» октября 2020 года

Дата приема к защите

«14» октября 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak.minobrnauki.gov.ru

«19» октября 2020 года

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

На правах рукописи



Демин Дмитрий Юрьевич

Синтез и реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2020

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Яровенко Владимир Николаевич
профессор, д.х.н., в.н.с. лаборатории гетероциклических соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Травень Валерий Федорович
д.х.н., профессор, заведующий кафедрой Сколтеха «Органические и гибридные материалы для преобразования и запасания энергии» РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Белоглазкина Елена Кимовна
д.х.н., профессор кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «23» декабря 2020 г. в 12³⁰ на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «29» октября 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Хромоны являются важной гетероциклической системой, которая распространена в природе и широко используется в качестве структурных блоков при создании различных перспективных фармакологических веществ, что постоянно стимулирует разработку новых удобных методов их получения, в том числе производных, содержащих мало исследованные заместители. К таким соединениям относятся хромоны с тиокарбамоильными группами. Известно, что тиамидные фрагменты широко используются в синтезе различных биоактивных веществ, которые обладают высоким синтетическим потенциалом, а кроме того, находят применение в создании разнообразных продуктов, в том числе гетероциклических структур.

В химии хромонов хорошо изучены карбамоильные производные, которые широко исследуются в качестве биоактивных соединений, в том числе, как ингибиторы моноаминоксидазы и лигандов аденозиновых рецепторов для лечения раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Известно, что замена карбонильной группы на тиокарбонильную в препаратах может привести к усилению их эффективности. Кроме того, 3-тиокарбамоилхромоны по аналогии с 3-карбамоилхромонами должны обладать высокой и разнообразной реакционной способностью, что делает их ценными субстратами в синтезе различных гетероциклических соединений. Введение тиокарбамоильной группы открывает путь к проведению неописанных ранее перегруппировок, сопровождающихся рециклизацией (RORC) бензопиранов не только на основе характерных для них нуклеофильных реакций, но и с использованием неизвестных ранее электрофильных процессов и превращений с участием комплексных структур. Однако, несмотря на потенциальную биоактивность и несомненный высокий синтетический потенциал тиокарбамоилхромонов, их химия в настоящее время практически не изучена во многом из-за отсутствия удобных методов их получения.

Целью работы являлась разработка методов синтеза производных 3-тиокарбамоилхромонов и исследование их реакционной способности.

Научная новизна работы. Разработан новый метод синтеза 3-тиокарбамоилхромонов (3-ТКХ), заключающийся во взаимодействии изотиоцианатов с о-гидроксиариленаминами, содержащими третичные аминогруппы. Показано, что при реакции изотиоцианатов с енаминами, имеющими вторичную аминогруппу образуются 2Z,3E-3-[(фениламино)метил]-2-(фенилимино)хроман-4-оны, т.е. циклизация проходит с участием тиокарбонильной группы. Впервые исследовано взаимодействие 3-ТКХ с С-,

N- и O- нуклеофилами и электрофилами. Установлено, что их реакция с гидразинами и аминами сопровождается протеканием домино-процессов, приводящих к образованию гидразонов 2-аминохромон-3-карбальдегидов и 2,3-диимино-2,3-дигидро-4*H*-хромон-4-онов соответственно. Выявлено, что при взаимодействии 3-ТКХ с щелочью получают 2-анилино-3-формилхромон. В результате реакции малонитрила с 3-ТКХ образуются 2,5-дигидро-1*H*-хромон[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы или 2-имино-5-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1*H*-хромон[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамиды в зависимости от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте. Предложен метод получения комплекса 3-тиокарбамоилхромон с солью меди (II) и продемонстрировано, что он значительно быстрее вступает в реакции с аминами, с образованием 2,3-диимино-2,3-дигидро-4*H*-хромон-4-онов, чем исходный 3-ТКХ. Разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена на основе взаимодействия 3-тиокарбамоилхромон с бромкетонами или бромметилхромонами.

Практическая значимость. Создан новый метод получения 3-тиокарбамоилхромон. Получены комплексные соединения на их основе и показана перспективность использования их в синтезе аминосодержащих производных хромон. Разработаны методы синтеза новых полифункциональных производных тиофена на основе 3-ТКХ, а также гидразонов 2-анилино-3-формилхромон. Установлено, что ряд полученных производных 3-тиокарбамоилхромон обладает антибактериальной активностью против золотистого стафилококка.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Международном конгрессе по гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015), Всероссийской Молодежной Конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), 26th ISHC Congress (Regensburg, Germany, 2017), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан в разделе Химия и технология гетероциклических соединений (Уфа, 2017), Пятой международной научной конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019), Международной конференции «Катализ и органический синтез» «ICCS-2019» (Москва, 2019).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 106 страницах и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы на тему «Методы синтеза соединений, содержащих тиокарбамоильные фрагменты. Синтез

хромонов и реакционная способность карбамоилхромонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 121 ссылку.

Основное содержание работы

Обсуждению результатов диссертационного исследования предшествует литературный обзор, посвященный основным подходам к синтезу соединений с тиокарбонильными фрагментами. В связи с тем, что 3-тиокарбамоилхромоны практически не описаны и не исследована их реакционная способность, приведены данные о превращениях близких к ним по структуре 2-карбамоилхромонов.

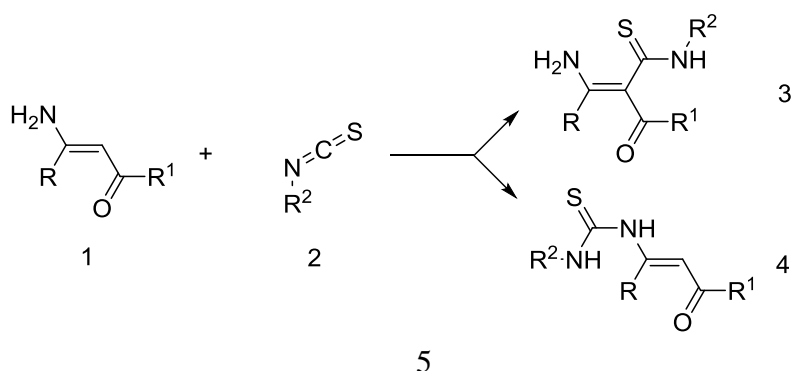
Материал обзора свидетельствовал о необходимости разработки нового удобного метода получения широкого ряда 3-ТКХ и систематического изучения их реакционной способности.

Первоначально мы попытались получить 3-тиокарбамоилхромоны, используя традиционные методы введения тиокарбамоильной функции, основанные на реакции Вильгеродта-Киндлера с доступными формилхромонами и взаимодействии изотиоцианатов с карбанионами, генерируемыми из хромонов и ацетофенонов. Однако во всех случаях образовывались многокомпонентные смеси, выделить из которых целевые продукты не удалось, что обусловлено тем, что хромоновая система обладает низкой ароматичностью, лабильна, содержит активированную карбонильными группами двойную связь, способную легко вступать во взаимодействие с нуклеофилами. Положительных результатов на наш взгляд можно было достичь, применяя более мягкие условия, исключая использование сильных оснований или кислот.

1. Разработка метода получения 3-тиокарбамоилхромонов.

Известно, что при взаимодействии изотиоцианатов **2** с енаминами **1** в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакций могут образовываться продукты с тиокарбамоильными фрагментами **3** или тиомочевины **4** (схема 1).

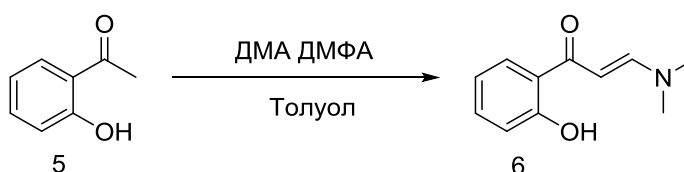
Схема 1



Мы предположили, что при использовании в этой реакции *o*-гидроксиариленаминов в процессе гетероциклизации может принять участие оксигруппа, что приведет к образованию 3-тиокарбамоилхромонов. Следует отметить, что ранее енамины не использовались в синтезе 3-ТКХ.

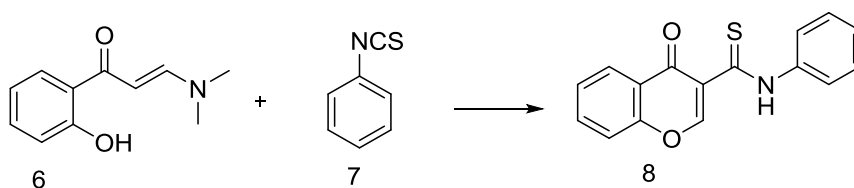
С этой целью подробно исследовалась реакция фенилизотиоцианата с (диметиламино)-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-оном **6**, содержащего третичную аминогруппу, который получили взаимодействием гидроксиацетофенона **5** с диметилацеталем диметилформаида (схема 2).

Схема 2



Варьировались растворители, температура и время проведения реакции енамина **6** с фенилизотиоцианатом **7** (схема 3, табл.1), а также соотношение реагентов.

Схема 3



Реакция проводилась в ДМФА, толуоле, диоксане, ТГФ и нитрометане. Все растворители были предварительно осушены. Длительность реакции определялась по ТСХ и составляла, как правило 3-5 часов.

Таблица 1. Влияние условий проведения реакции на выходы тиокарбамоилхромона 8

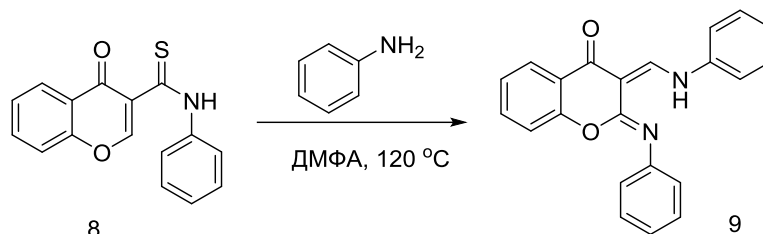
№	Температура (°C)	Растворитель	Выход (%)
1	кипячение	нитрометан	11
2	кипячение	ТГФ	24
3	кипячение	диоксан	следы
4	кипячение	толуол	43
5	120*	ДМФА	68
6	120	без растворителя**	38

* При более высокой температуре, при кипении усиливается деструкция молекул растворителя с образованием аминов, препятствующих нормальному протеканию реакции и приводящим к побочным продуктам.

** Реакцию можно проводить без растворителя при условии, что изотиоцианат жидкий в данном диапазоне температур

При длительном нагревании реакционной смеси выход тиокарбоксиамида **8** уменьшался, что объясняется тем, что избыток изотиоцианата в этих условиях распадается с выделением анилина, который в свою очередь вступает в реакцию с тиокарбоксиамидом с образованием 3-[(фениламино)метилден]-2-(фенилимино)хроман-4-он **9** (схема 4).

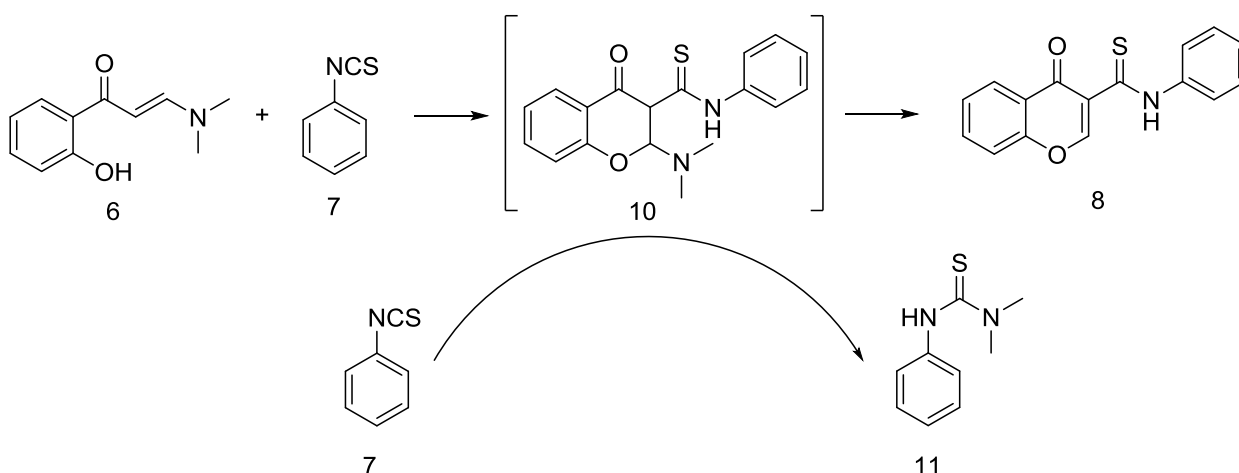
Схема 4



Исследовалось влияние соотношения компонентов реакции на выход тиокарбоксиамида. При добавлении 1 – 1.5 эквивалентов изотиоцианата в реакционной среде оставалось большое количество исходного гидроксиариленаминона, тогда как в присутствии 3 эквивалентов изотиоцианата значительно увеличивалось количество побочных продуктов. При использовании 2 эквивалентов изотиоцианата также наблюдалось образование побочного продукта **9**, что свидетельствовало о частичном разрушении реагента. Оптимальным оказалось 2.2 эквивалента изотиоцианата по отношению к гидроксиариленамину.

Второй эквивалент изотиоцианата **7** необходим для связывания диметиламинной группы, отщепляющейся при образовании хромонового цикла. Соответствующее производное тиомочевины **11** было зафиксировано среди продуктов реакции (схема 5).

Схема 5



Исследовалось влияние заместителей в бензольном цикле изотиоцианатов **12a-j** на выход тиокарбоксамиды **13a-j** (табл. 2). Реакцию проводили в ДМФА при температуре 120 °С (схема 6).

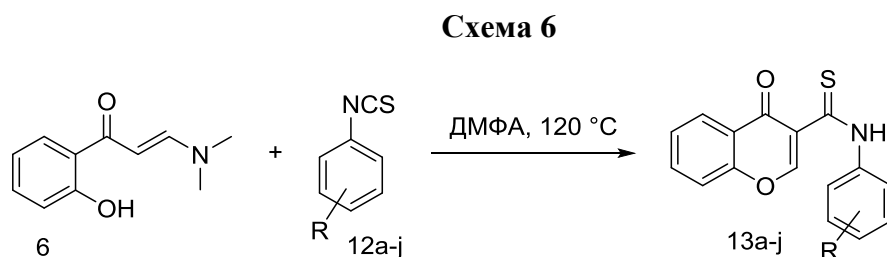


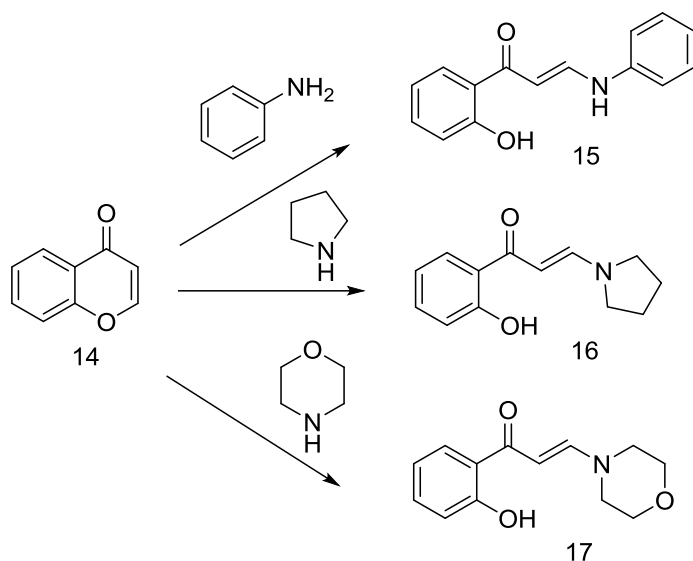
Таблица 2. Влияние заместителей в бензольном цикле изотиоцианатов 12a-j на выход тиокарбоксамиды 13a-j

№	R	Выход %
13a	H	68
13b	4-Br	53
13c	3-Me	42
13d	4-F	15
13e	2,4-Cl	61
13f	3,5-Cl	63
13g	2-OMe	49
13h	4-NO ₂	75
13i	4-COOEt	74
13j	3-CF ₃	70

Из таблицы 2 видно, что заместители в изотиоцианатах оказывают значительное влияние на протекание реакции, при этом электроноакцепторные заместители способствуют процессу образования тиокарбоксамидов **13**.

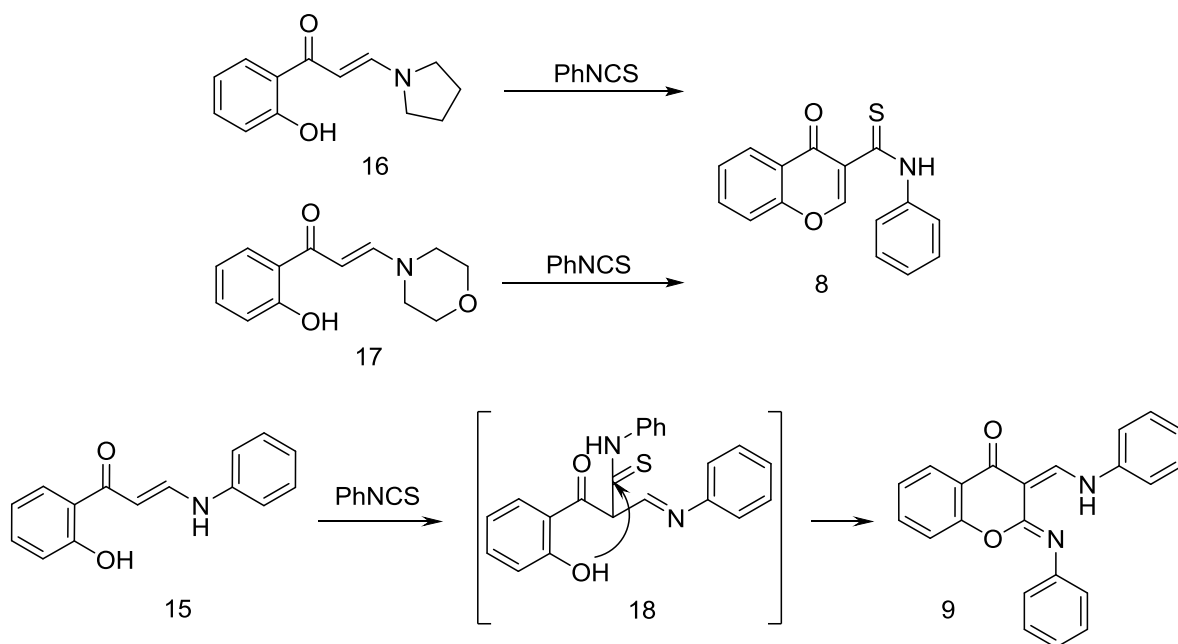
Исследовалось влияние природы аминогруппы в енаминонах на протекание реакции с изотиоцианатами. Енаминоны, содержащие анилиновый (**15**), пирролидиновый (**16**) и морфолиновый (**17**) фрагменты получили взаимодействием соответствующих аминов с хромоном **14** (схема 7).

Схема 7



Оказалось, что из енаминов **16** и **17** содержащих третичные аминогруппы образуются тиокарбамоилхромоны с выходами соизмеримыми с енамином **6**, в то время как реакция фенилизотиоцианата с енамином **15**, содержащим вторичную арильную аминогруппу, привела к образованию 3-[(фениламино)метилен]-2-(фенилимино)хроман-4-она **19**, т.е. циклизация проходила с участием тиокарбонильной группы (схема 8). В пользу альтернативного пути протекания реакции указывал тот факт, что в реакционной смеси оставалось значительное количество исходного изотиоцианата, а тиомочевина, образование которой характерно для образования 3-ТКХ, отсутствовала.

Схема 8



В диссертации приведены доказательства структуры соединения **9** с помощью двумерных гомо- и гетероядерных корреляционных методик ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC. Дальнейший анализ показал, что вещество **9** может существовать в растворе в двух таутомерных формах, которые взаимно преобразуются через перенос протонов между атомами азота (рис.1)

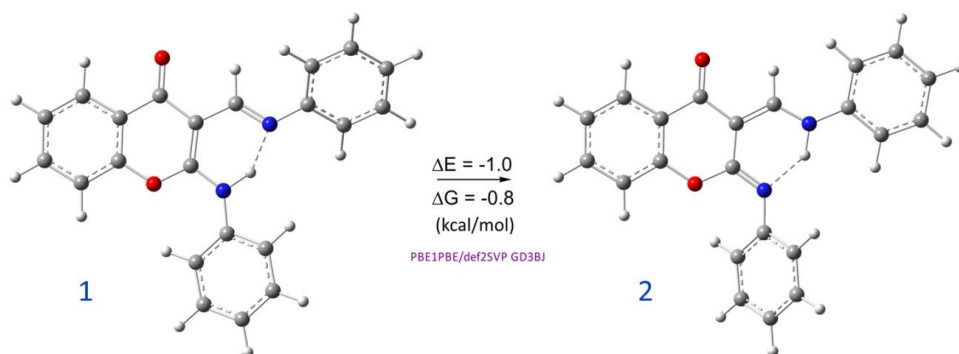
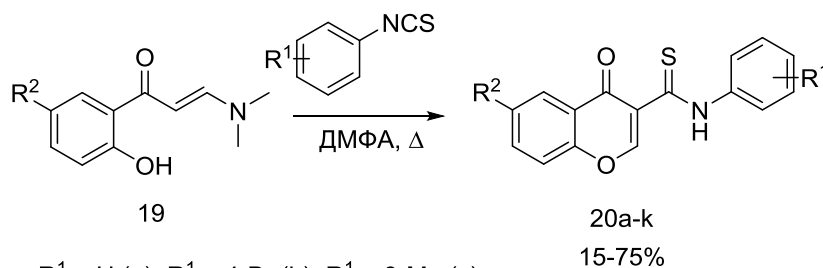


Рис.1 Полностью оптимизированные таутомерные формы соединения **9**

Для объяснения экспериментально наблюдаемого преобладания формы **2** было выполнено квантово-химическое моделирование таутомерного равновесия в приближении изолированных молекул методом функционала плотности с учетом дисперсионного взаимодействия (PBE1PBE/def2SVP GD3BJ). Для обеих таутомерных форм характерно наличие внутримолекулярной водородной связи NH-N. На основании расчета изменений полной энергии и энергии Гиббса для таутомерного равновесия показано, что оно смещено в сторону формы **2**, обладающей меньшей полной энергией ($\Delta E = -1.0$ ккал/моль) и меньшей энергией Гиббса ($\Delta G = -0.8$ ккал/моль), что объясняет результаты эксперимента.

В целом, можно заключить, что разработанный нами метод имеет общий характер и позволяет получать 3-тиокарбамоилхромоны **20a-k** с различными заместителями (схема 9).

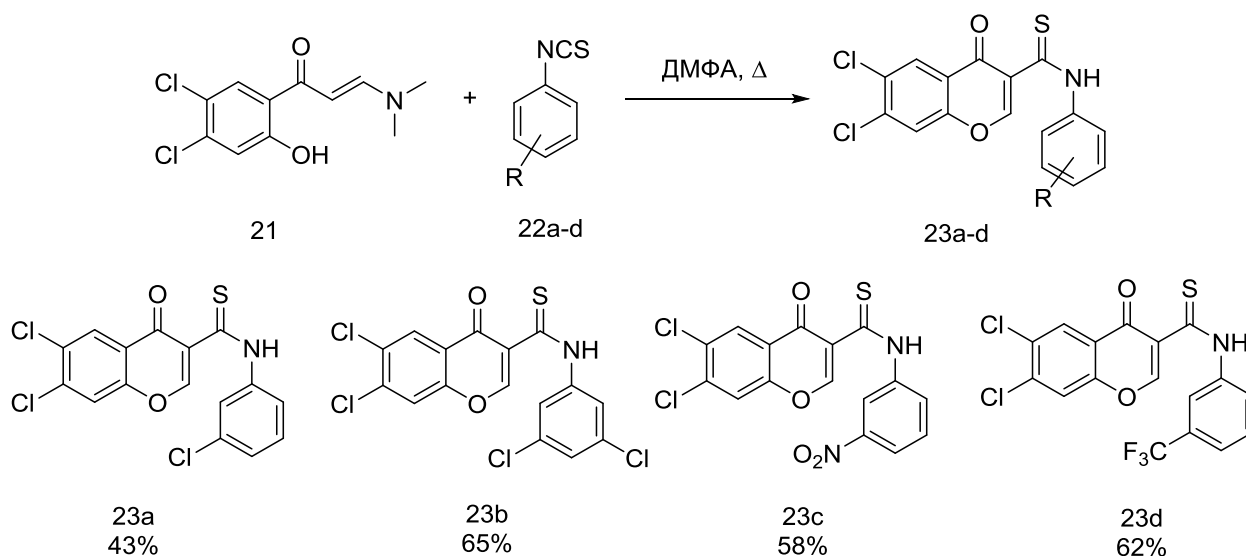
Схема 9



$R^1 = \text{H}$ (a); $R^1 = 4\text{-Br}$ (b); $R^1 = 3\text{-Me}$ (c);
 $R^1 = 4\text{-F}$ (d); $R^1 = 2,4\text{-2Cl}$ (e); $R^1 = 3,5\text{-2Cl}$ (f);
 $R^1 = 2\text{-MeO}$ (g); $R^1 = 4\text{-NO}_2$ (h); $R^1 = 4\text{-COOEt}$ (i);
 $R^1 = 3\text{-CF}_3$ (j); $R^1 = 3\text{-MeOPh}$ (k);
 $R^2 = \text{H}$ (a-j); $R^2 = \text{F}$ (k);

Метод позволил, в частности, получить дихлорпроизводные тиокарбамоилхромонов **23a-d**, содержащие заместители в бензольном цикле тиоамидного фрагмента, представляющие как показали дальнейшие испытания, интерес в качестве потенциальных препаратов против золотистого стафилококка (схема 10).

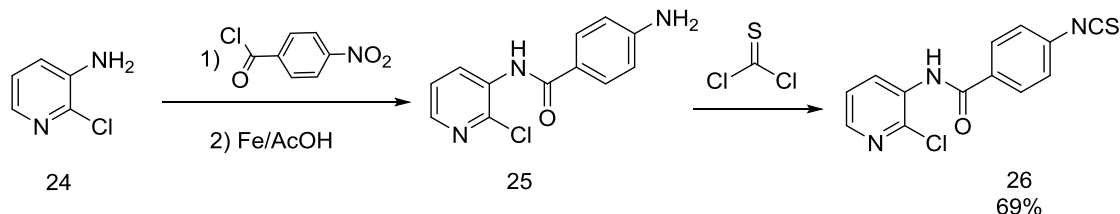
Схема 10



В связи с тем, что для практического использования, в т.ч. в медицине, часто необходимы водорастворимые формы препаратов, была синтезирована водорастворимая форма 3-тиокарбамоилхромона.

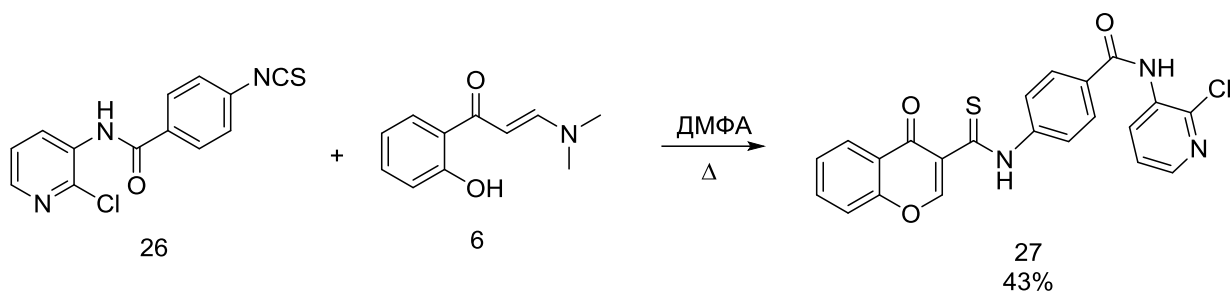
На основе амино производного пиридина **24** получили изотиоцианат **26** (схема 11).

Схема 11



Взаимодействие изотиоцианата **26** с енамином **6** привело к образованию тиокарбоксамиды **27** (схема 12).

Схема 12



Полученный продукт **27** растворяется в подкисленной воде и выделяется обратно в неизменном виде при последующем подщелачивании.

Таким образом, нами разработан новый метод получения 3-тиокарбамоилхромонов, содержащих заместители как в хромоновой, так и в тиокарбоксамидной частях молекулы. Это позволило впервые перейти к изучению их реакционной способности.

2. Реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов.

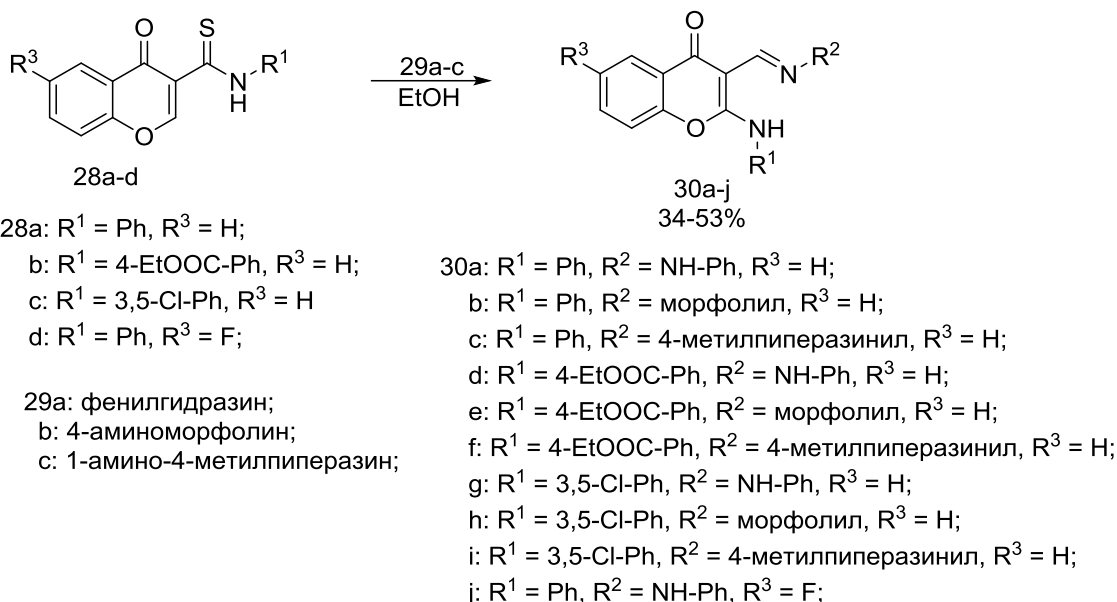
Синтетические возможности хромонов связаны, прежде всего, с наличием двух электрофильных центров в бензопирановой структуре (C2 и C4) и возможностью раскрытия гетероцикла в реакциях с нуклеофилами благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой. Введение в положение 3 хромона электроноакцепторных заместителей (CO₂H, CONH₂, CN) приводит к усилению пуш-пульной активации C=C связи пиранового кольца, в результате чего общая реакционная способность таких систем существенно повышается. Вышеперечисленные факторы, а также возможность внутримолекулярной циклизации с участием заместителей, открывают путь для синтеза на основе 3-замещенных хромонов обширного числа новых производных, в том числе имеющих фармакофорные фрагменты. Наличие тиокарбонильной группы в 3-ТКХ должно было, на наш взгляд, оказать значительное влияние на направление реакций рециклизации, проходящих после первичной атаки нуклеофила. Преимуществом тиокарбамоилхромонов по сравнению с карбамоилхромонами является возможность проведения не только нуклеофильных реакций по двойной связи, но и электрофильных реакций по тиокарбонильной группе.

2.1. Взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с гидразинами.

Нами показано, что взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов **28a-d** с гидразинами **29a-c** в спирте приводит к образованию 3-((R-гидразо)метил)-2-(ариламино)-4H-хромен-4-онов **30a-j** (схема 13). Реакция сопровождается рядом перегруппировок,

приводящих к гидразоноаминохромонам **30a-j**. Обращает на себя внимание тот факт, что стадия циклизации протекает с участием тиокарбонильной группы, в результате которой образуются гидразоноаминохромоны **30**, а не сопровождается замещением анилинового фрагмента, как это происходит в реакциях нуклеофилов с карбамоилхромонами.

Схема 13

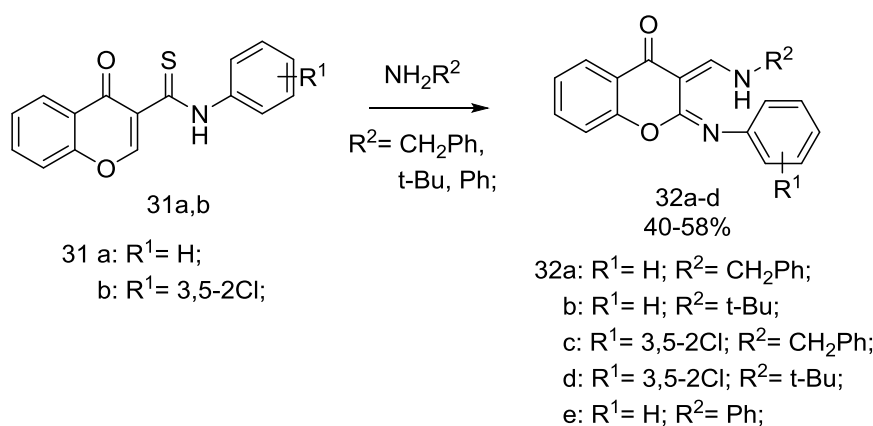


Структура соединений доказывалась на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Более подробно строение продуктов было рассмотрено на примере соединения **30j** с помощью двумерной спектроскопии ЯМР.

2.2. Реакции 3-тиокарбамоилхромонов с аминами.

Оказалось, что с аминами, которые являются менее нуклеофильными реагентами, чем гидразины реакции проходят в более жестких условиях. При нагревании в спирте аминов с тиокарбамоилхромонами в результате последовательных превращений образуются 3-[(фениламино)метил]-2-(фенилимино)хроман-4-оны **32a-d** (схема 14).

Схема 14



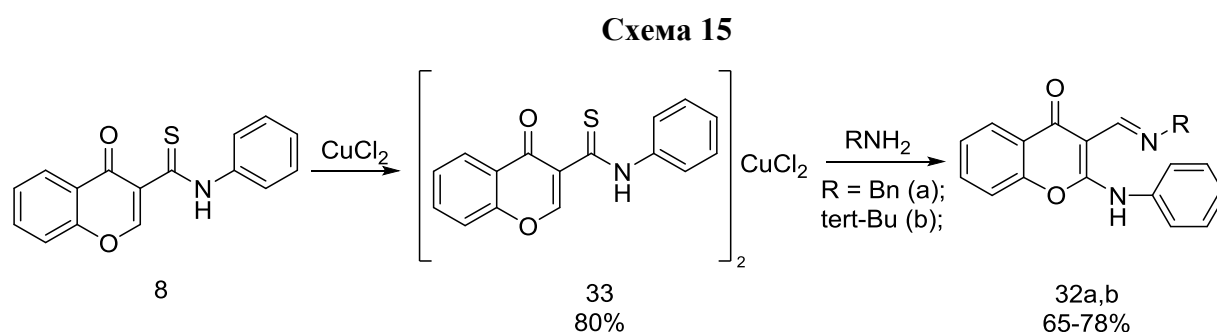
Структура соединений доказывалась методами ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии. ¹Н-ЯМР спектр соединения **32e** совпал со спектром продукта **9**, строение которого было доказано ранее.

Заметим, реакция с аминами требует нагревания, в связи с чем увеличивается количество побочных продуктов и снижается выход реакции. Нами был разработан способ активации таких реакций тиокарбамоилхромонов за счет образования комплексов последних с металлами.

На наш взгляд, наиболее медленной стадией является присоединение нуклеофила к двойной связи пиринового цикла. Известно, что тиоамиды в отличие от амидов проще образуют комплексы с металлами. Мы предположили, что комплексы тиокарбамоилхромонов с металлами могут образовываться с участием тиольной группы тиоимидольной формы тиоамида. Металл будет активировать двойную связь пиринового цикла за счет электроноакцепторного эффекта и связывать выделяющийся при циклизации сероводород и, таким образом, способствовать протеканию реакции в координированных лигандах, в роли которых выступают молекулы хромонов. Следует отметить, однако, что на основе карбамоилхромонов в литературе комплексы не описаны.

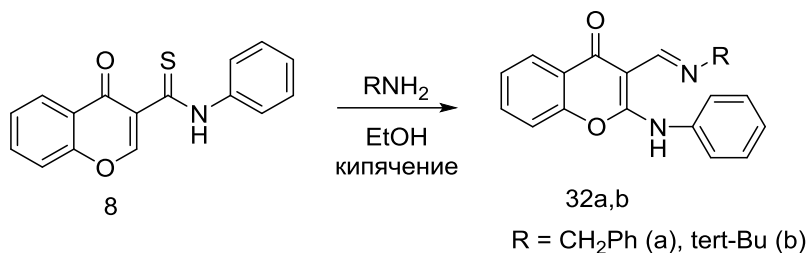
Нами впервые был получен комплекс кипячением тиокарбамоилхромона с хлоридом меди в спирте (схема 15). На основании данных масс-спектрометрии мы предположили, что комплекс **33** включает в себя два лиганда и один атом меди.

Действительно, оказалось, что реакции этого комплекса в спирте с бензиламином и с трет-бутиламином, несмотря на стерические препятствия, проходят при комнатной температуре за несколько секунд.



В тоже время, для проведения реакции самого тиокарбамоилхромона с бензиламином или трет-бутиламином требуется длительное кипячение в спирте (схема 16).

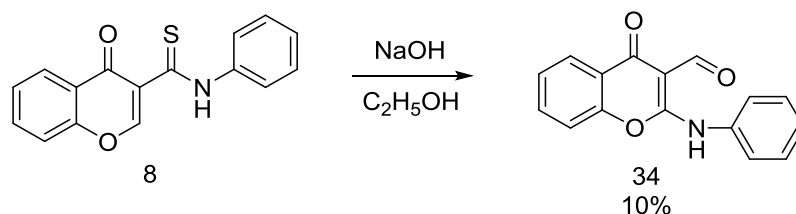
Схема 16



2.3. Реакция 3-тиокарбамоилхромона с щелочью.

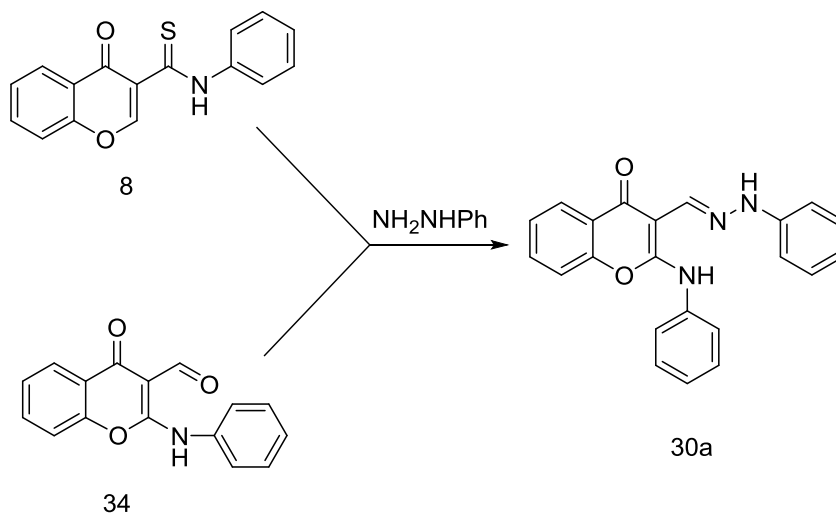
В результате реакции 3-тиокарбамоилхромона с гидроксидом натрия в спирте образовалась сложная смесь продуктов, из которой удалось выделить 2-анилино-3-формилхромон **34** (схема 17).

Схема 17



При взаимодействии полученного альдегида с фенилгидразином был получен продукт, аналогичный синтезированному в реакции с тиокарбамоилхромонами, их спектры оказались идентичными (схема 18).

Схема 18

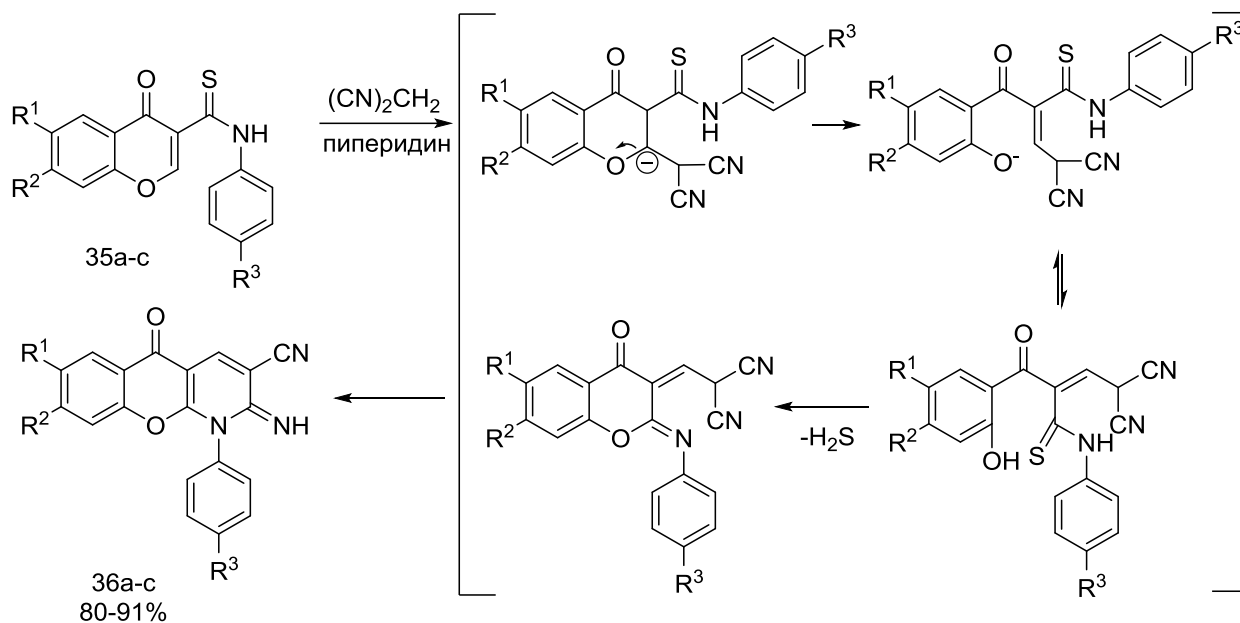


Приведенный материал свидетельствует о том, что наличие тиокарбонильной группы в тиокарбамоилхромонах позволило осуществить реакции, проведение которых маловероятно для карбамоилхромонов.

2.4. Реакции 3-тиокарбамоилхромонов с малонитрилом.

Исследовалось взаимодействие 3-ТКХ с С-нуклеофилом, в качестве которого выбрали малонитрил (схема 19). В данном случае, генерируемый в присутствии основания анион атакует положение 2 тиокарбамоилхромона **35** с раскрытием пиранового кольца. После ряда перегруппировок образуются пиридин-2-имины **36а-с** (схема 19).

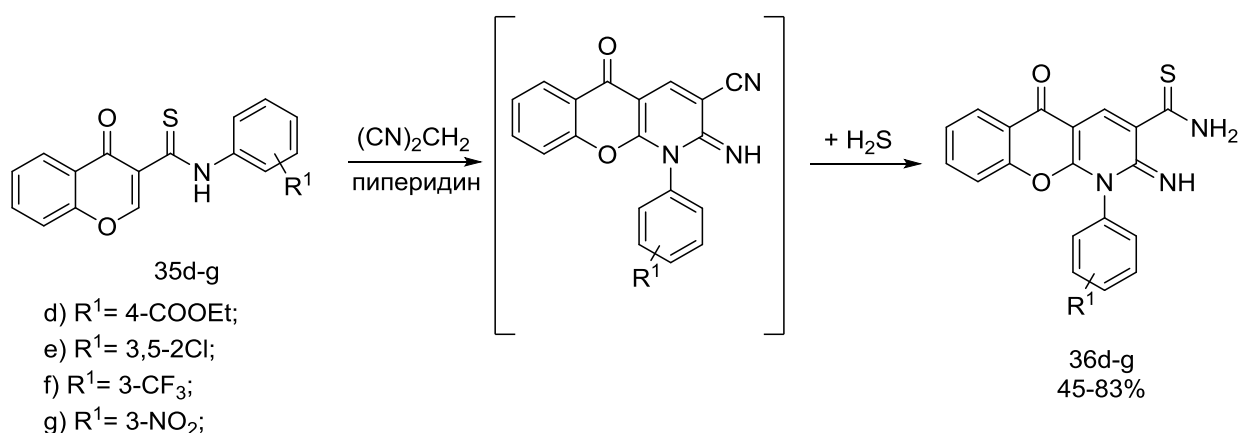
Схема 19



- a) $R^1=R^2=R^3=H$;
 b) $R^1=R^2=Cl$, $R^3=H$;
 c) $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$;

Электроноакцепторные заместители способствуют присоединению выделяющегося в реакции сероводорода к нитрильной группе пиридинового кольца с образованием первичного тиоамида **36d-g** (схема 20).

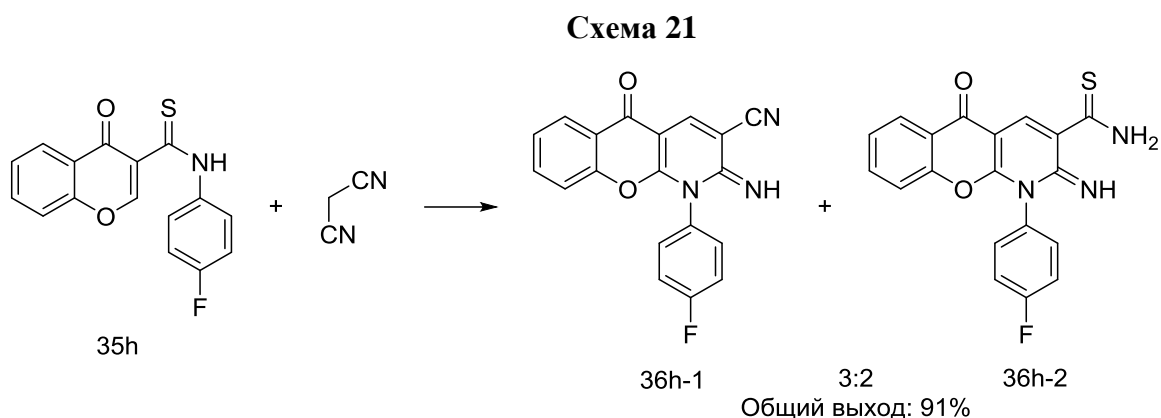
Схема 20



- d) $R^1=4-COOEt$;
 e) $R^1=3,5-2Cl$;
 f) $R^1=3-CF_3$;
 g) $R^1=3-NO_2$;

Промежуточным вариантом оказалась реакция с фторзамещенным тиокарбамоилхромоном **35h**, в результате которой была выделена смесь продуктов **36h-1**

и **36h-2** в соотношении 3:2, которое было установлено по интегралам протонов в ^1H -ЯМР спектре.



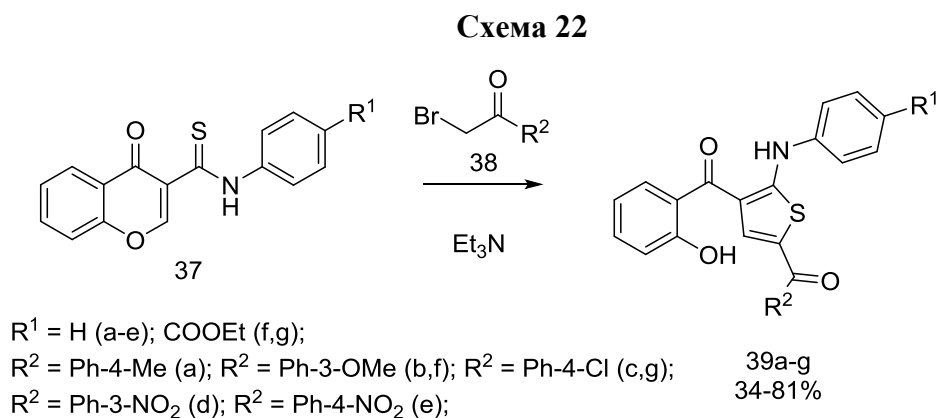
Строение соединений **36a-h** было доказано методом масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для соединений **36a,d** были также записаны двумерные гетероядерные корреляционные спектры ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC, которые позволили выполнить соотнесение наблюдаемых сигналов.

Важно подчеркнуть, что в данном случае влияние тиокарбонильной группы на протекание процесса, проявляется чрезвычайно отчетливо: его направление кардинально отличается от взаимодействия малонитрила с 3-карбамоилхромомом, который сопровождается миграцией амидного фрагмента, приводящей к образованию кумаринопиридинов.

2.5. Электрофильные реакции тиокарбамоилхромоннов.

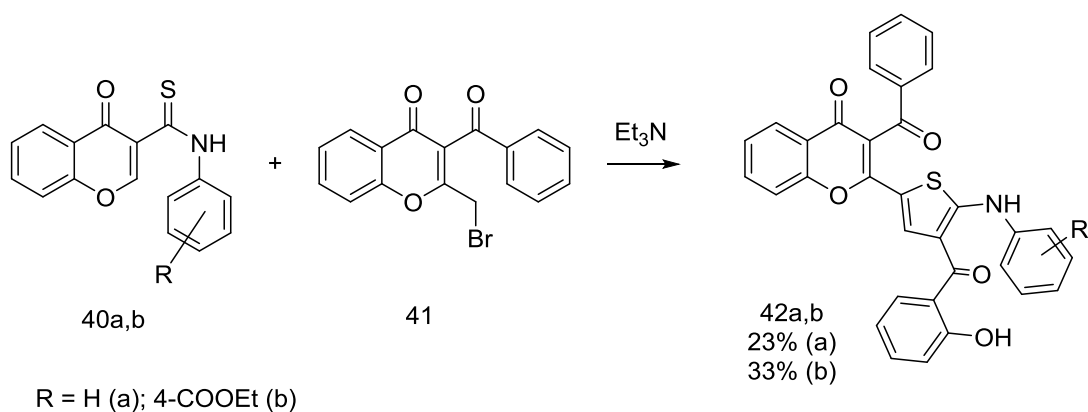
Практически неизученные электрофильные реакции 3-ТКХ исследовались на примере взаимодействия тиокарбамоилхромоннов с соединениями, содержащими реакционноспособные бромметильные фрагменты.

Нами показано, что реакция 3-тиокарбамоилхромоннов **37** с бромкетонами **38** приводит к образованию (2-анилино-5-ароилтиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанонов **39a-g** (схема 22).



В связи с тем, что хромоны являются электрооакцепторной системой можно было предположить, что после взаимодействия хромонов, содержащих бромметильный фрагмент, с тиокарбонильной группой тиокарбоксамидов образующийся метиленовый фрагмент при тиоэфирной группе будет способен вступать в дальнейшие превращения в присутствии оснований. Действительно, оказалось, что при взаимодействии хромона **41** с тиокарбоксамидами образуются соответствующие хромонсодержащие тиофены **42a,b** (схема 23).

Схема 23



Показано, что диацетиламинотиофены можно получать без предварительного выделения бромкетона. Оказалось, что эти продукты образуются непосредственно после проведения бромирования соответствующих кетонов и последующего добавления в реакционную смесь карбоксамидов и триэтиламина образуются тиофены.

Таким образом, нами впервые показана возможность проведения реакций рециклизаций хромонов, содержащих электрооакцепторные заместители в положении 3, которые начинаются под действием электрофильных реагентов, а не, как обычно, с нуклеофильной атаки по двойной связи бензопирана. В результате нами предложен метод получения ранее неописанных производных диацетиламинотиофенов, содержащих фенольные фрагменты из 3-тиокарбамоилхромонов и бромкетонов.

3. Биологические испытания 3-тиокарбамоилхромонов.

Известно, что *Bacteria S. Aureus*, золотистый стафилококк, является причиной многих серьезных инфекционных заболеваний, в том числе приводящих к летальным исходам. Появление резистентных к антибиотикам форм патогенных *S. Aureus* является всемирной проблемой клинической медицины. Поэтому создание новых лекарственных

препаратов против данного возбудителя является весьма востребованной задачей в настоящее время.

Хромоны **23a-d** передали на испытание в лабораторию генной инженерии патогенных микроорганизмов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН (исследование проводилось под руководством проф., д-р биол. наук, в. н. с. Ю.М. Романовой).

Испытания, результаты которых приведены в диссертации, показали, что хромон **23b** обладает активностью против золотистого стафилококка, в значительной степени зависящей от природы заместителей, находящихся в тиокарбоксамидном фрагменте, что открывает путь для дальнейшего поиска эффективных соединений в ряду дихлорпроизводных 3-тиокарбамоилхромонов.

Выводы.

1. Разработан новый метод получения различных 3-тиокарбамоилхромонов взаимодействием *o*-гидроксиариленаминов с изотиоцианатами.
2. Установлено, что при взаимодействии *o*-гидроксиариленаминов, содержащих третичные аминогруппы с изотиоцианатами образуются 3-тиокарбамоилхромоны, а при использовании енаминов, имеющих вторичные аминогруппы в кетонаминовом фрагменте получают аминотилениминохромоны.
3. Впервые проведено исследование реакций 3-тиокарбамоилхромонов с нуклеофилами. Показано, что их взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с гидразинами и аминами сопровождается протеканием домино-реакций, приводящих к образованию гидразонов 2-аминохромон-3-карбальдегидов и 3-аминометилден-2-иминохромон-4-онов соответственно.
4. Предложен метод получения комплекса 3-тиокарбамоилхромонов с солью меди и показана, что он в мягких условиях вступает в реакции с аминами, с образованием 3-аминометилден-2-иминохромон-4-онов в более мягких условиях, чем исходный 3-тиокарбамоилхромон.
5. Продемонстрировано, что реакции малонитрила с 3-тиокарбамоилхромоном приводят к образованию 2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-2*H*-хромено-[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов или 2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-2*H*-хромено-[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамидов в зависимости от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте. Установлено, что образованию хроменопиридин-3-карботиоамидов способствуют электроноакцепторные заместители в анилиновом кольце тиоамидного фрагмента.
6. Впервые исследованы электрофильные реакции 3-тиокарбамоилхромонов, в результате которых разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена. Показано, что реакция 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами приводит к образованию (2-анилино-5-арилтиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанонов. Установлено, что при взаимодействии хромонов, содержащих в положении 2 бромметильный фрагмент, с 3-тиокарбамоилхромоном получают 2-(4-гидроксибензил-5-анилино)тиенилхромоны.
7. Показано, что дихлорпроизводное 3-тиокарбамоилхромонов обладает активностью против золотистого стафилококка, в значительной степени зависящей от природы заместителей, находящихся в тиокарбоксамидном фрагменте.

Публикации.

1. Demin D.Y. Synthesis of 3-(N-arylthiocarbamoyl)chromones from 2-hydroxyaryl amino enones and isothiocyanates / D. Y. Demin, K. A. Myannik, P. A. Ermolich, M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko // *Mendeleev Commun.* – 2018. – Т. 28 – № 5 – 485–486с.
2. Демин Д.Ю. Синтез гидразонов 2-аминохромон-3-карбальдегидов из 3-тиокарбамоилхромон-3-карбальдегидов и гидразинов / Д. Ю. Демин, Г. М. Родионова, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин // *Изв. А.Н. Сер. Хим.* – 2018. – Т. 67 – № 11 – 2054с.
3. Demin D.Y. Synthesis of Polyfunctionalized Thiophenes and Pyrido[3,2-c]Coumarines from 3-Carbamoyl/3-Thiocarbamoyl Chromones / D. Y. Demin, K. A. Myannik, K. A. Lyssenko, M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko // *ChemistrySelect* – 2019. – Т. 4 – № 20 – 6090–6093с.
4. Demin D.Y. Unusual transformations of 3-thiocarbamoylchromones / D. Y. Demin, A. N. Fakhrutdinov, I. R. Pyasov, T. K. Baryshnikova, M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – Т. 61 – № 32 – 152202с.
5. Д.Ю. Демин. Новый метод получения 3-тиокарбамоилхромон-3-карбальдегидов / Д.Ю. Демин, К.А. Мянник, Ю.О. Горбунов, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, К.С. Левченко // *Международный конгресс по гетероциклической химии «KOST-2015», Москва, МГУ – 2015 – 426с.*
6. Д.Ю. Демин. Синтез хромон-3-тиокарбоксамидов / Д.Ю. Демин, К.А. Мянник, Ю.О. Горбунов, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, К.С. Левченко // *IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, ИОХ РАН – 2015 – 139с.*
7. Демин Д.Ю. Синтез и свойства хромон-3-тиокарбамоилхромон-3-карбальдегидов, содержащих тиокарбамоилхромон-3-карбальдегидные группы / Демин Д.Ю., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М. // *Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа – 2016. – 19–20 с.*
8. D.Y. Demin. New synthesis of carbamoyl and thiocarbamoyl derivatives of chromones / D.Y. Demin, K.A. Myannik, V.N. Yarovenko and M.M. Krayushkin // *26th ISHC Congress, Regensburg, Germany – 2017. – 353с.*
9. Демин Д.Ю. Синтез 2-замещенных 3-карбамоил- и 3-тиокарбамоилхромон-3-карбальдегидов / Д.Ю. Демин, К.А. Мянник, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин // *Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений», Уфа – 2017. – 70-71с.*

10. Demin D.Y. Synthesis of 2-amino-chromone-3-carbaldehyde hydrazones from 3-thiocarbamoyl chromones and hydrazines / Demin D.Y., Yarovenko V.N., Krayushkin M.M. // *The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing», Moscow, RUDN University – 2019 – T.1 – 119c.*

11. Demin D. Synthesis of polyfunctionalized thiophenes and 1H-chromeno[2,3-b]pyridine-2,5-diones from 3-thiocarbamoyl chromones / Demin D., Yarovenko V.N., Krayushkin M.M. // *International Conference «Catalysis and organic synthesis», Moscow – 2019. – 109c.*