

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н. проф. Яровенко

Москва – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.	3
Введение.	4
Глава 1. Подходы к синтезу тиокарбамоилхромонов. Реакционная способность карбамоилхромонов. (литературный обзор).	6
1.1. Синтез 3-тиокарбамоилхромонов.	6
1.2. Современные тенденции развития методов получения тиамидов.	8
1.3. Синтез тиамидов на основе альдегидов.	11
1.4. S -функционализация различных групп.	17
1.5. Методы синтеза тиамидов на основе изотиоцианатов.	23
1.6. Синтез хромонов.	27
1.6.1. Способы получения формилхромонов.	28
1.6.2. Синтез хромонов на основе енаминов.	31
1.7. Реакции карбамоилхромонов.	37
Глава 2. Обсуждение результатов.	43
2.1. Разработка метода получения 3-тиокарбамоилхромонов.	43
2.1.1 Попытки синтеза тиокарбамоилхромонов на основе литературных методов.	43
2.1.2. Взаимодействие енаминов с изотиоцианатами.	45
2.1.3. Синтез водорастворимых тиокарбамоилхромонов.	54
2.2. Реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов.	55
2.2.1. Взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с гидразинами.	56
2.2.2. Реакции 3-тиокарбамоилхромонов с аминами.	58
2.2.3. Реакция 3-тиокарбамоилхромона с щелочью.	60
2.2.4 Реакции 3-тиокарбамоилхромонов с малонитрилом.	61
2.2.5. Электрофильные реакции тиокарбамоилхромонов.	64
2.3. Биологические испытания 3-тиокарбамоилхромонов.	66
Глава 3. Экспериментальная часть.	69
Выводы.	95
Список литературы.	96

Список сокращений и условных обозначений.

3-ТКХ – 3-тиокарбамоилхромон

ДМФА – диметилформамид

СВЧ – сверхвысокочастотное (микроволновое) излучение

EtOH – этанол

ДМСО – диметилсульфоксид

TBD – триазабициклодецен

TFA – трифторуксусная кислота

PTSA, TsOH – пара-толуолсульфоновая кислота

TfOH – трифторметансульфоновая кислота

TMEDA – тетраметилэтилендиамин

ТГФ – тетрагидрофуран

n-BuLi – н-бутиллитий

DBU – диазобициклоундецен

MeCN – ацетонитрил

AcCl – ацетилхлорид

AcOH – уксусная кислота

Ac₂O – уксусный ангидрид

ДМФА-ДМА – диметилформамида диметилацеталь

ТСХ – тонкослойная хроматография

TEA – триэтиламин

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

COSY – гомоядерная корреляционная спектроскопия

NOESY - ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

HSQC – 2D ¹H-¹³C гетероядерная корреляция на ближних константах

HMBC - 2D ¹H-¹³C гетероядерная корреляция на дальних константах

ИК – инфракрасная спектроскопия

Введение.

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*-хромен-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*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы или 2-имино-5-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамиды в зависимости от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте. Предложен метод получения комплекса 3-тиокарбамоилхромонов 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*-хромен-4-онов, чем исходный 3-ТКХ. Разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена на основе взаимодействия 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами или бромметилхромонами.

Практическая значимость. Создан новый метод получения 3-тиокарбамоилхромонов. Получены комплексные соединения на их основе и показана перспективность использования их в синтезе аминоксодержащих производных хромонов. Разработаны методы синтеза новых полифункциональных производных тиофена на основе 3-ТКХ, а также гидразонов 2-анилино-3-формилхромонов. Установлено, что ряд полученных производных 3-тиокарбамоилхромонов 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» «ICCOS-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.

Глава 1. Подходы к синтезу тиокарбамоилхромонов. Реакционная способность карбамоилхромонов. (литературный обзор).

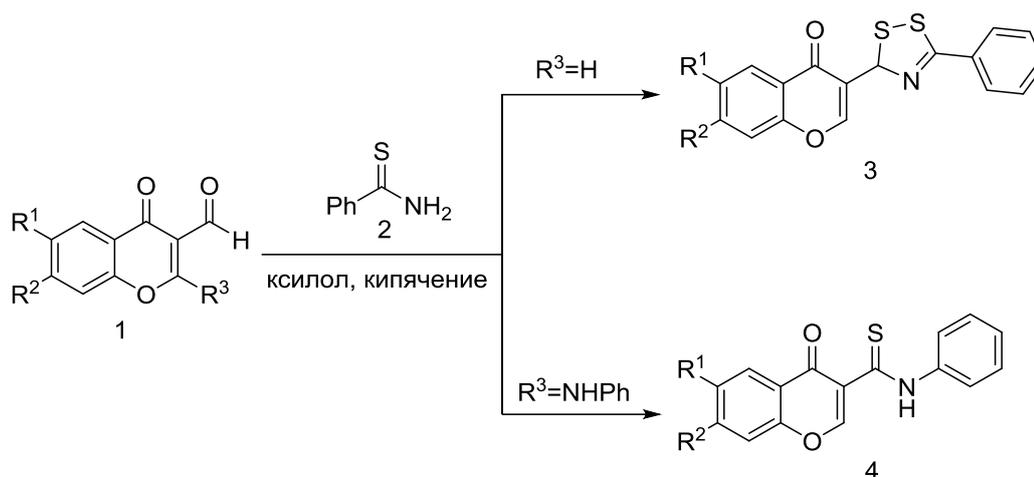
Литературный обзор посвящен методам получения и реакционной способности замещенных тиоамидов, которые представляют интерес для синтеза тиокарбамоилхромонов. Описываются методы осернения, которые можно использовать для создания тиокарбамоильных фрагментов при модификации производных хромонов и в процессе гетероциклизации в хромоновую систему. Так как практически не описаны тиокарбамоилхромоны и не исследована их реакционная способность, приведены данные о превращениях близким к ним по структуре карбамоилхромонам.

Способы синтеза тиоамидов описаны в ряде обзоров [1–3]. В связи с тем, что накоплен новый материал по методам получения различных тиоамидов, который не вошел в существующие обзоры нами приведены современные методы их получения. Описаны также методы получения производных хромонов, содержащих заместители, которые могут представить интерес в синтезе тиоамидных фрагментов.

1.1. Синтез 3-тиокарбамоилхромонов.

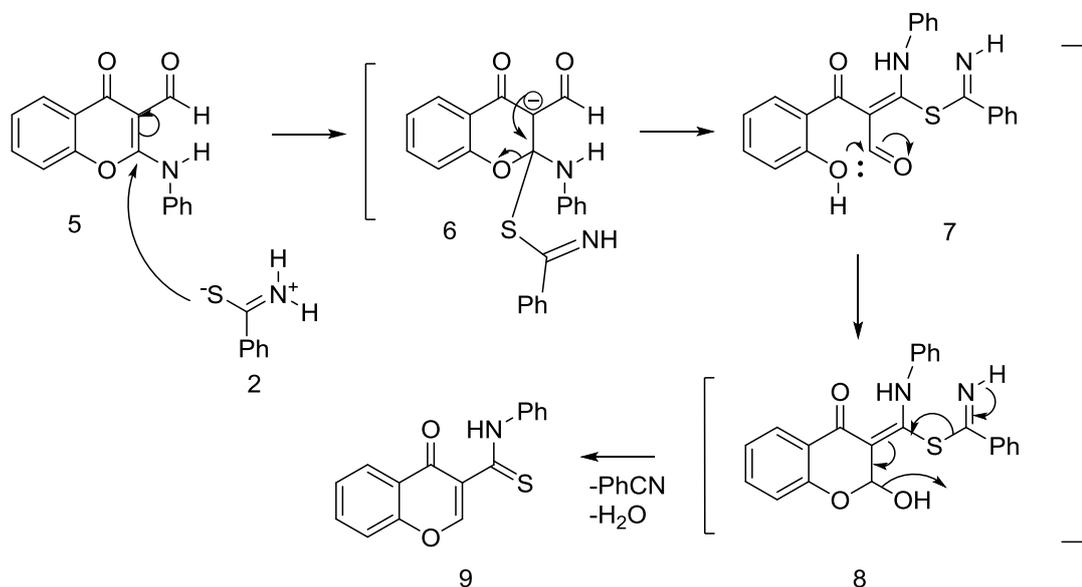
Тиокарбамоилхромоны описаны лишь в 2 статьях одного автора. В процессе синтеза дитиазолов **3** реакцией формилхромонов с тиоамидами [4] был получен тиоамид **4** при наличии во втором положении формилхромона анилинового фрагмента (схема 1). Однако эти соединения не являются доступными и, как следствие этого, описано немного примеров, содержащих ограниченное количество заместителей, а также не описаны тиокарбамоилхромоны, имеющие заместители в бензольном цикле тиоамидной группы.

Схема 1

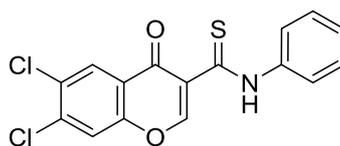


Авторы предложили механизм реакции, в котором тиоамид **2** присоединяется к 2-анилино-3-формилхромону **5**, полученный аддукт претерпевает рециклизацию, и затем происходит отщепление бензонитрила (схема 2).

Схема 2



Во второй статье [5] тиокарбамоилхромоны были исследованы на противобактериальную активность и показано, что дихлорпроизводное **10** обладает активностью против *Bacteria S. Aureus* (рис 1).



10

Рис.1.

Больше упоминаний о тиокарбамоилхромонах в литературе нет.

1.2. Современные тенденции развития методов получения тиоамидов.

Тиоамиды широко используются в синтезе биоактивных веществ [6–8], комплексных соединений [9], эффективных гасителей флуоресценции [10] и разнообразных гетероциклических структур [11–14].

Описаны различные способы получения тиоамидных фрагментов. Среди них основными являются осернение нитрилов, тионирование амидов и реакции S-функционализации различных групп под действием аминов и элементарной серы (реакция Вильгеродта-Киндлера). Более сложным является метод, включающий взаимодействие сероуглерода с реактивом Гриньяра, превращение в эфир дитиокислоты с последующей реакцией с аминами [15–17]. Развивается интересный подход, основанный на ацилировании ароматических соединений изотиоцианатами по Фриделю-Крафтсу [18, 19].

Хотя осернение нитрилов [20–23] и тионирование амидов [24–29] хорошо известны, они нами не рассматривались, т.к. из нитрилов, в основном, получают N-незамещенные тиоамиды, а для карбамоилхромонов проблематично селективно провести тионирование карбамоильной группы, не затрагивая пиранового карбонила в хромонах

Основное внимание в обзоре уделялось реакции Вильгеродта-Киндлера. Достоинствами этого подхода является возможность осернения различных функциональных групп, используя как основные, так и кислотные катализаторы [30–35]. Из обширного материала, посвященного реакции Вильгеродта-Киндлера в обзоре описываются подходы, позволяющие создавать тиоамидные фрагменты, непосредственно связанные с арильными или гетарильными циклами. Часто в таких реакциях с аминами и серой используются альдегиды, различные основания [33] (схема 3), возможно использование кислот в качестве катализатора [36] (схема 4). Показано ускоряющее действие микроволнового облучения в N-метилпирролидоне [37] (схема 5).

Схема 3

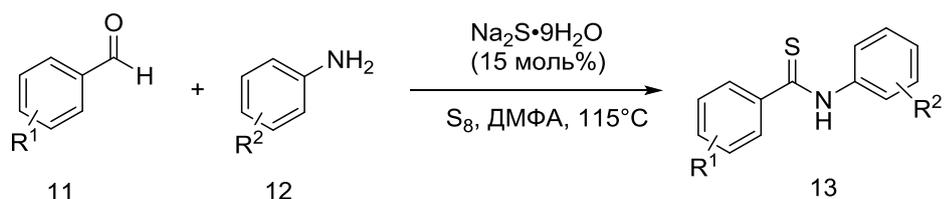


Схема 4

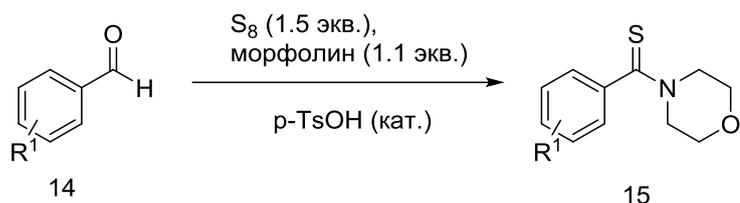
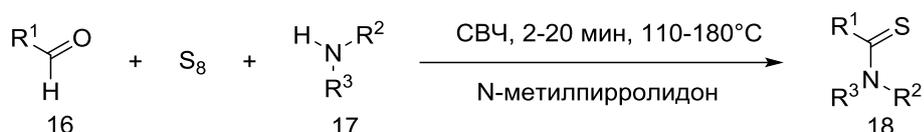


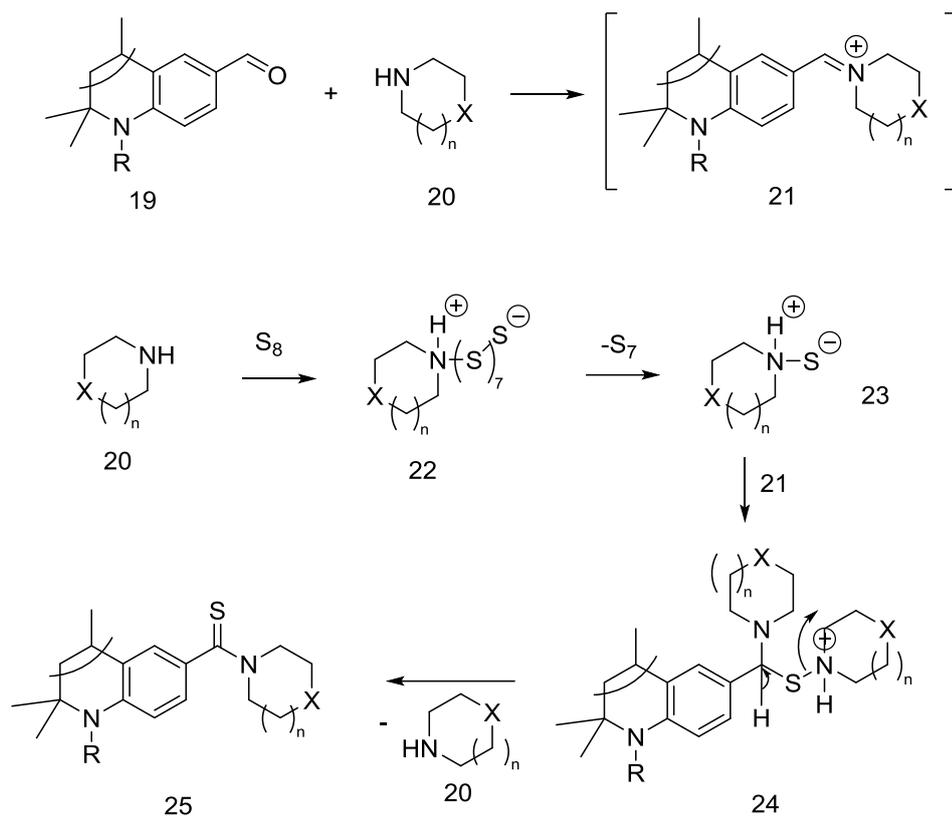
Схема 5



Несмотря на простоту проведения трехкомпонентной реакции Вильгеродта-Киндлера, ее механизм является сложным и на текущий момент достоверно неизвестен. По-видимому, он в значительной степени зависит от природы реагентов и условий проведения реакции.

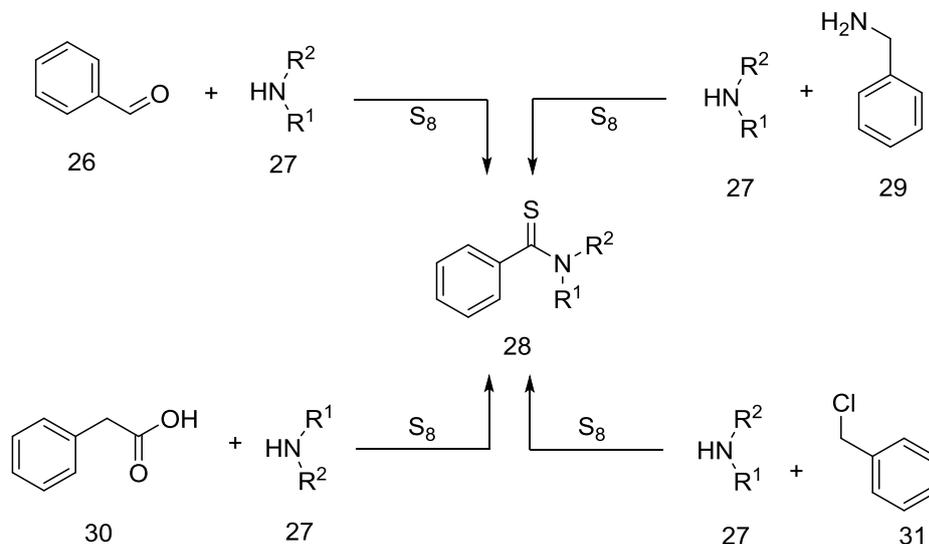
Возможные механизмы реакции описаны в обзоре [34], а для альдегидов он представлен в статье [38]. Авторы предполагают, что механизм реакции гидрохиолинкарбальдегидов с аминами и элементарной серой аналогичен для процессов с фенилглиоксалем [39]. Конденсация гидрохиолинкарбальдегидов **19** с аминами **20** приводит к образованию иминиевой соли **21**. Одновременно после нуклеофильного присоединения амина **20** к сере, с последующим выбросом фрагмента S, образуется сульфид аммония **23**. Нуклеофильное присоединение **23** к иминиевой соли **21** приводит к промежуточному соединению **24**, которое превращается в тиоамиды **25** после элиминирования молекулы амина **20** (схема 6).

Схема 6

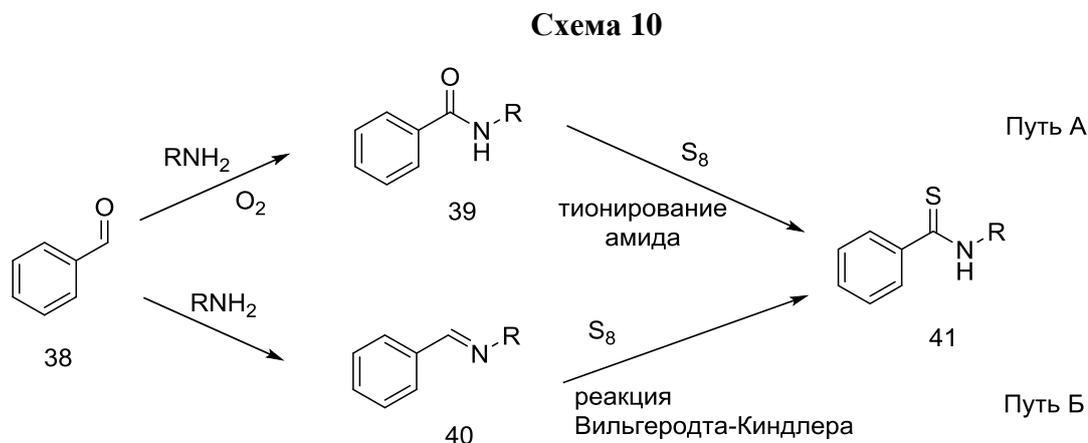


Современные подходы, основанные на реакции Вильгеродта-Киндлера включают использование новых катализаторов, реагентов, растворителей и различные виды облучения: микроволнового, ультразвукового и инфракрасного. В настоящее время, в основном, используются 4 группы заместителей.

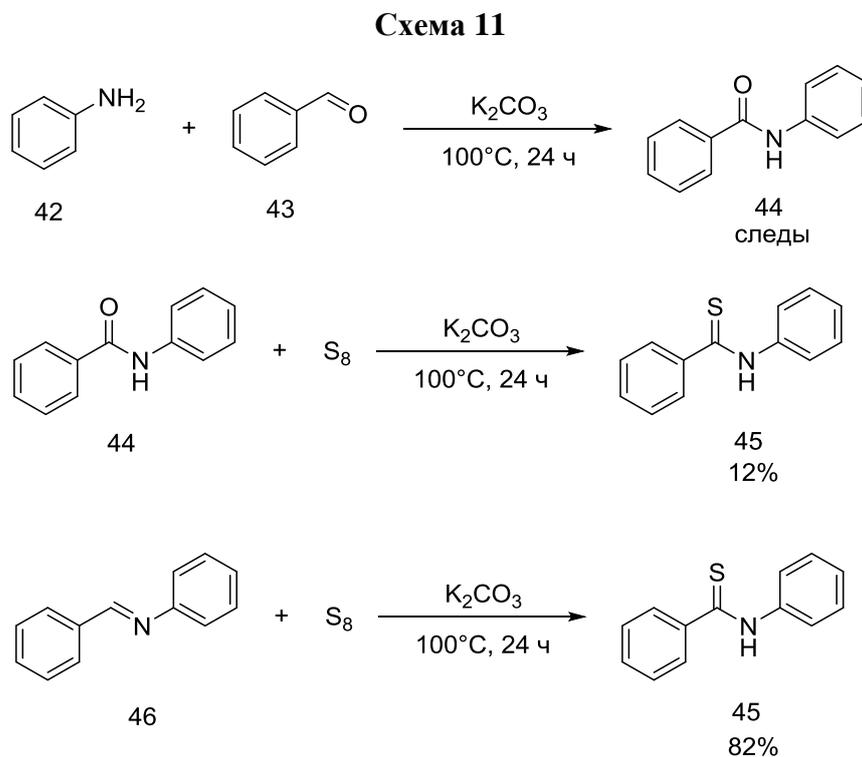
Схема 7



действием элементарной серы, в другом направлении получается имин **40**, который под действием серы превращается в тиоамид **41** (схема 10).



Отдельными опытами установлено, что амиды в этих условиях получают в следовых количествах, а тиоамиды из них образуются в воде с выходом 12%, в то время как имины превращались в тиоамиды с выходом 82% (схема 11). Таким образом, по мнению авторов, реакции в воде идут по принятой для Вильгеродта-Киндлера схеме.

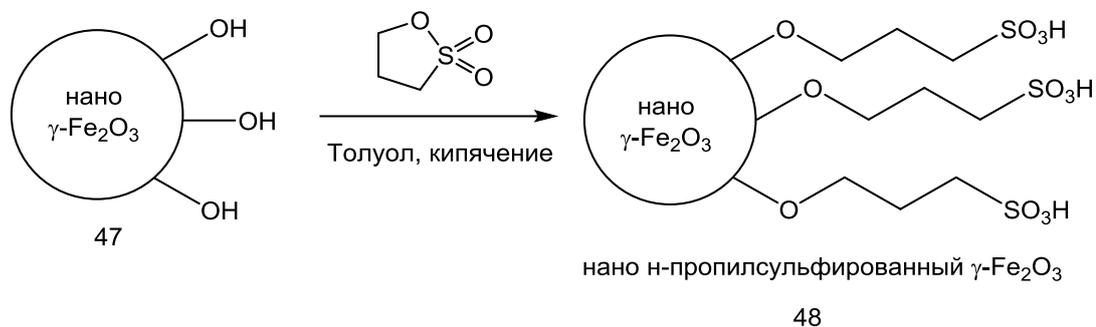


Разработан ряд нанокатализаторов для проведения реакций “зеленой химии”.

Описано использование в синтезе тиоамидов regenerируемого с помощью магнитов гетерогенного катализатора - сульфированного наномангнитного оксида железа

48 (NPS- γ -Fe₂O₃) [42], который получают реакцией γ -Fe₂O₃ с 1,3-пропансультоном (схема 12).

Схема 12



Исследование влияние растворителей на реакцию арил- и гетарилформиллов с анилинами и серой [42] (схема 13) показало, что наилучшие выходы тиоамидов (69-92%) достигаются при проведении реакции в ДМФА при температуре 100 °С.

Таблица 1. Влияние растворителей на синтез тиобензанилидов.

Растворитель	Температура (°С)	Время (ч)	Фактический выход (%)
CH ₂ Cl ₂	Кипячение	12	49
EtOH	Кипячение	12	53
CH ₃ CN	Кипячение	10	59
DMSO	100	8	68
H ₂ O	Кипячение	24	0
DMF	100	6	92
Без растворителя	40	6	73

Условия реакции: бензальдегид (1 ммоль), анилин (1 ммоль), сера (1.2 ммоль), NPS- γ -Fe₂O₃ (200 мг)

Схема 13

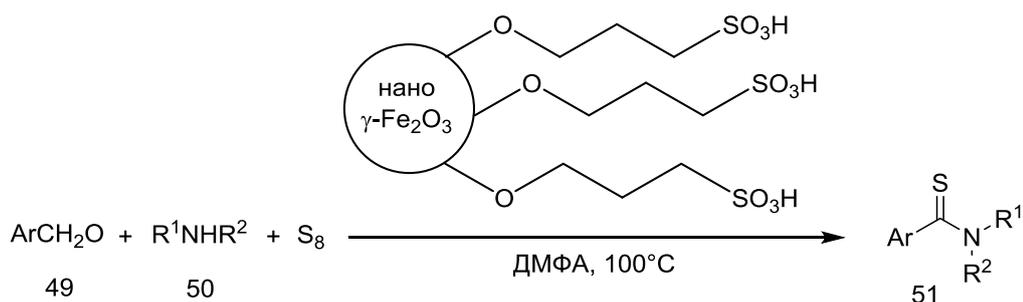
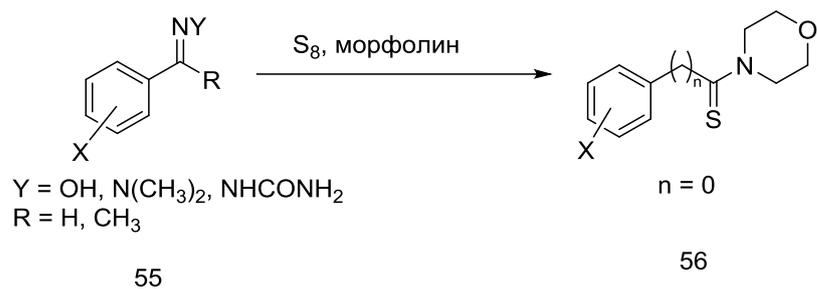
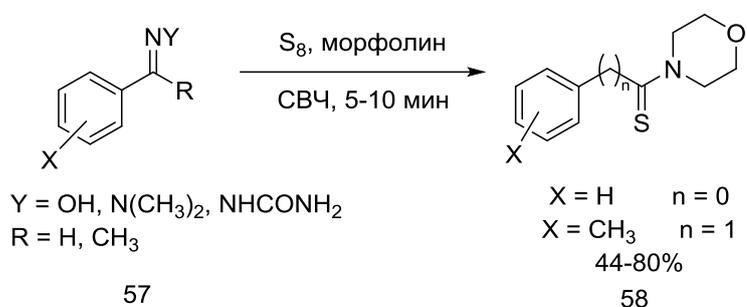


Схема 16



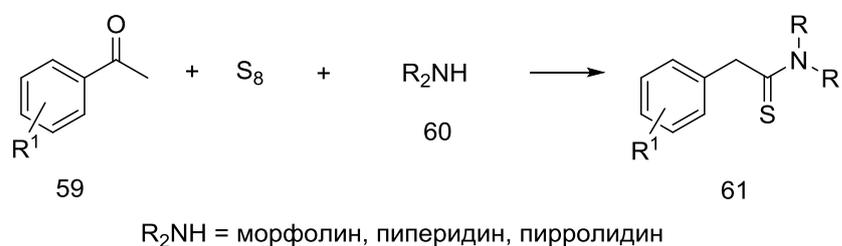
Микроволновое излучение значительно ускоряет реакцию (схема 17).

Схема 17



Показано, что взаимодействие арилметилкетонов с морфолином и серой можно успешно проводить при температуре 25 °С под действием ультразвукового облучения [45] (схема 18). Реакция проходит за 10 мин, выходы тиоацетамидов составляют 65-85%. Без облучения за это время тиоамид не образуется.

Схема 18



В статье приведено сравнение с другими методами, на примере взаимодействия ацетофенона с серой и морфолином.

Таблица 2. Другие методы получения тиамидов.

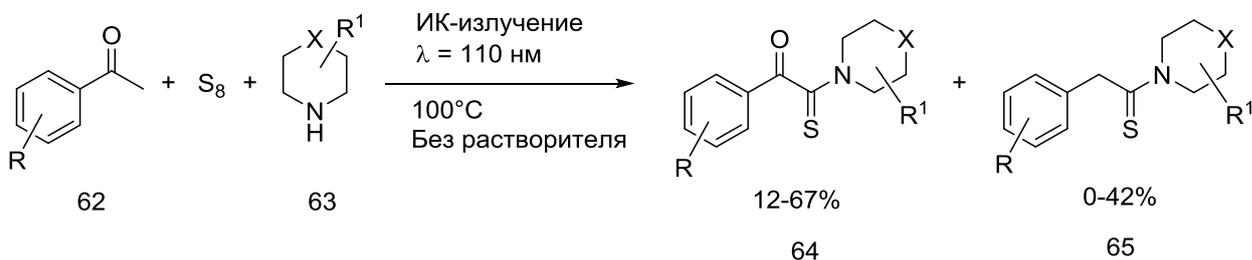
Условия	Время	Выход (%)
Ультразвук	10 мин	82
Ионная жидкость/110°C	3 ч	92
Кипячение	20 ч	66
п-толуолсульфокислота/120°C	6 ч	41
Микроволновое излучение	4 мин	50
Хинолин/123°C	2 ч	90
4-метилморфолин/ДМФА/135°C	6 ч	67

Следует отметить, что при использовании других аминов тиамиды образуются со значительно меньшими выходами (10-25%). Подход с участием морфолина, безусловно, может представлять интерес для синтеза тиамидов из альдегидов.

В последнее время развивается направление, связанное с использованием инфракрасного излучения в зеленой химии [46].

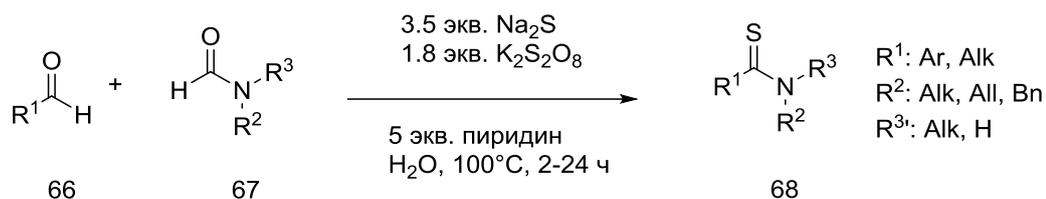
Впервые показано, что ИК-излучение активирует реакцию Вильгеродта-Киндлера. При взаимодействии ацетилбензолов с серой и аминами использование ИК-излучения в большинстве случаев приводит к получению смеси тиамида и α -кетотиамида в качестве основных продуктов [31] (схема 19). По-видимому, этот подход может представить интерес в случае использования альдегидов.

Схема 19



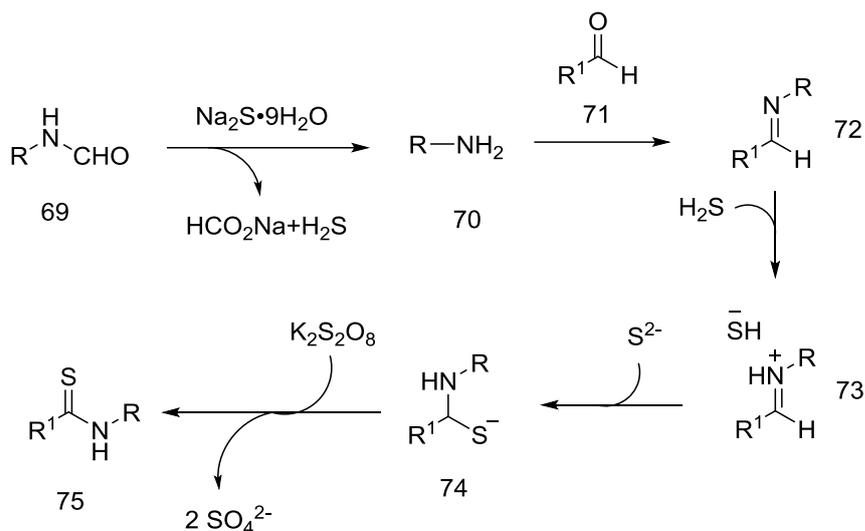
Разработан метод синтеза тиамидов, включающий взаимодействие альдегидов с N-замещенными формамидами и сульфидом натрия, который служит источником серы в воде [47] (схема 20).

Схема 20



По мнению авторов возможный механизм реакции включает образование амина **70** под действием сульфида натрия, при этом выделяется формиат натрия и сероводород. Затем образуется имин **72** из альдегида **71**, который превращается с участием сероводорода в сульфид **73**. После его взаимодействия с анионом серы, получается интермедиат **74**, который далее окисляется персульфатом калия в тиаамид **75** (схема 21).

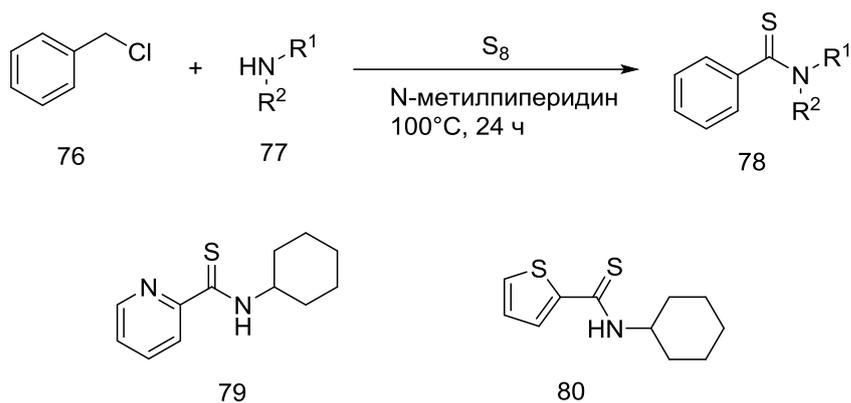
Схема 21



1.4. S-функционализация различных групп.

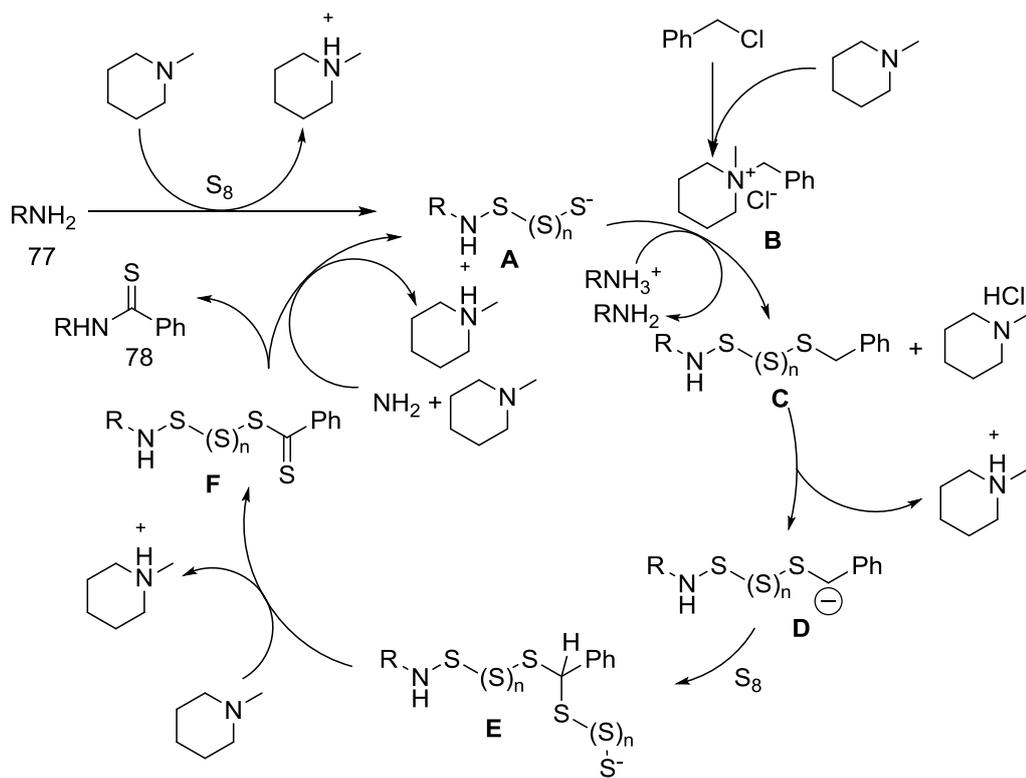
Разработан метод синтеза тиаамидов реакцией бензилхлоридов с аминами и элементарной серой с выходами порядка 80% [48]. В реакции можно вводить гетероциклические соединения, содержащие хлорметильные группы (схема 22).

Схема 22



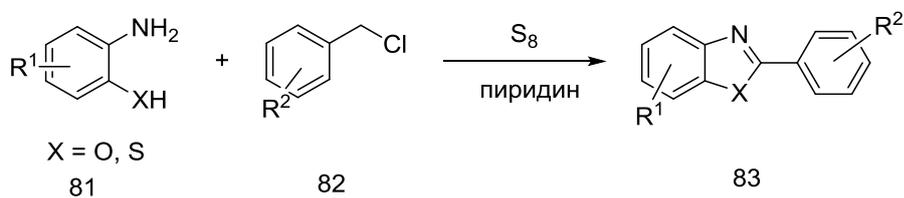
Предложен возможный механизм реакции на основе контрольных экспериментов (схема 23).

Схема 23



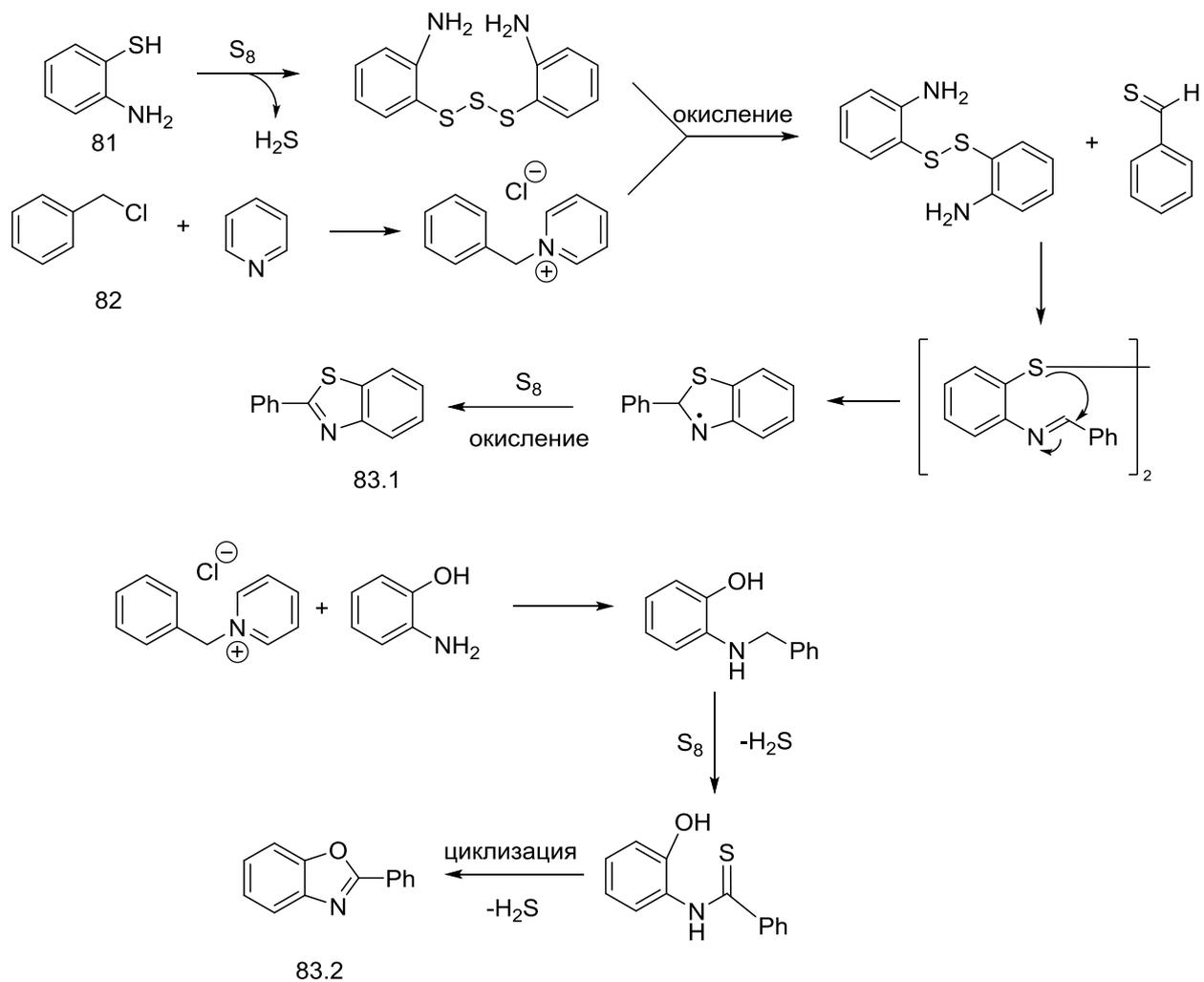
Метод использовали в синтезе бензазолов [49] (схема 24).

Схема 24



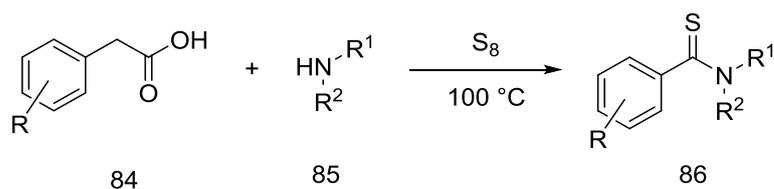
На схеме 25 представлен предполагаемый механизм гетероциклизации.

Схема 25



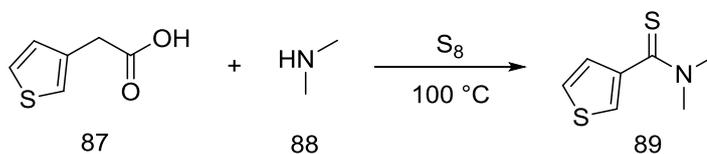
Предложен подход к тиоамидам с выходами 60-90%, заключающийся в декарбосилировании арилуксусных кислот, проходящий под действием аминов и элементарной серы [50] (схема 26).

Схема 26



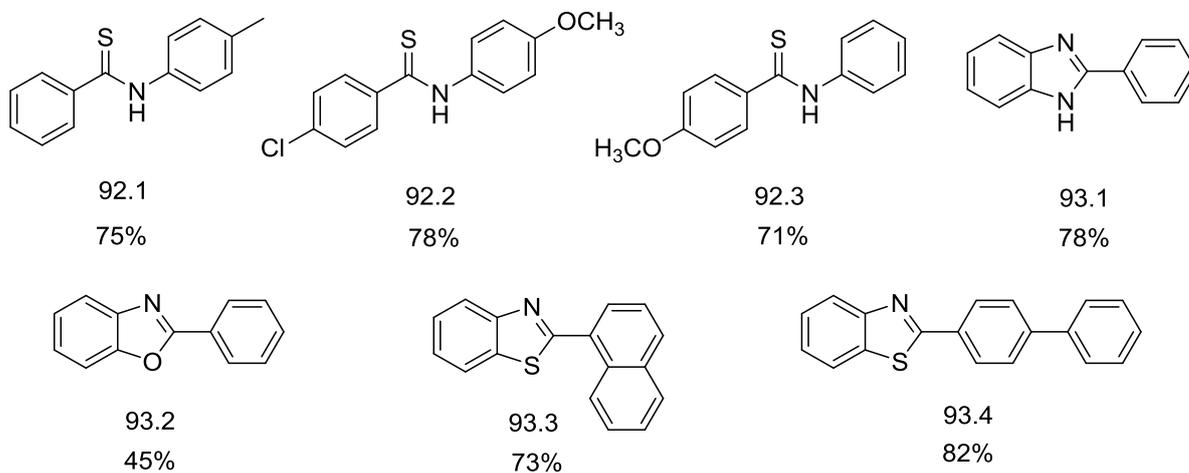
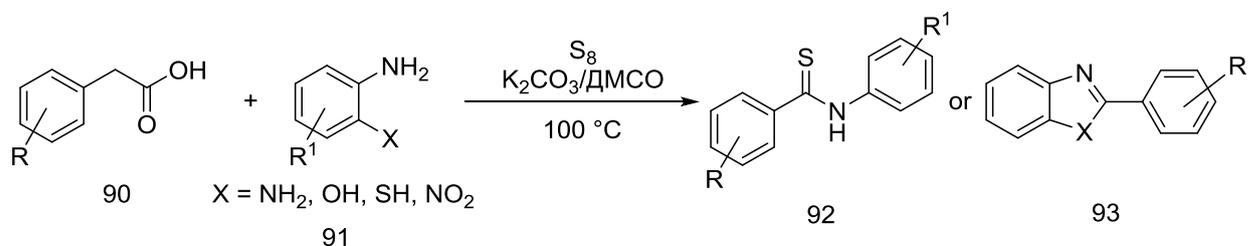
Метод можно применять к гетероциклическим соединениям (схема 27).

Схема 27



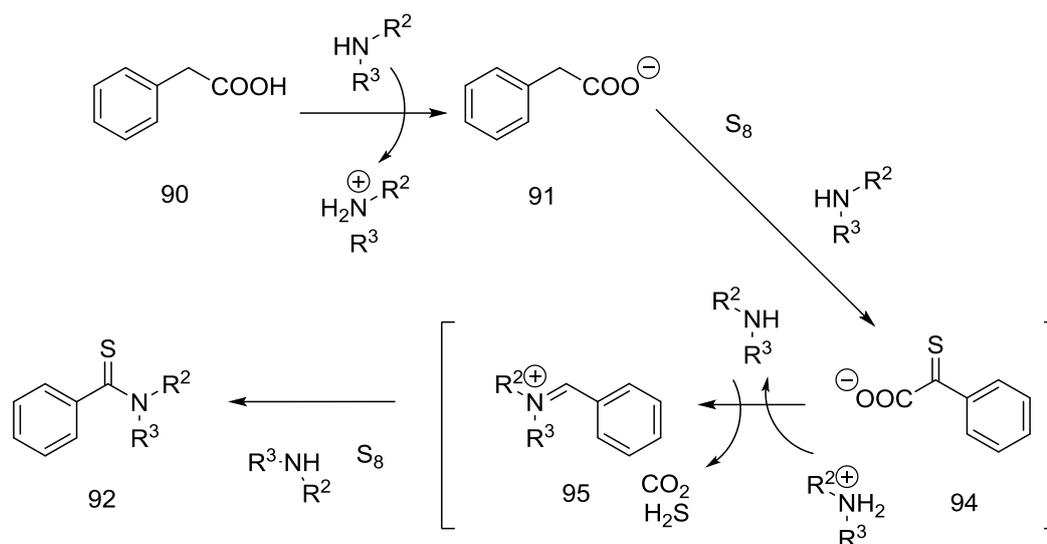
При использовании анилинов, содержащих группы способные принять участие в реакции гетероциклизации, наряду с тиоамидами образуются бензазолы (схема 28).

Схема 28



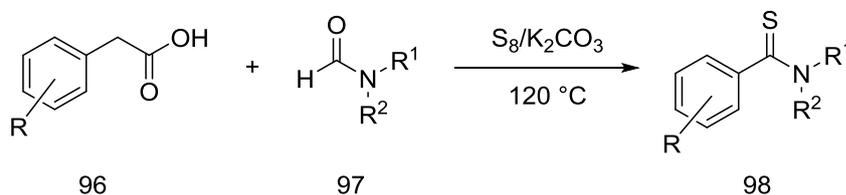
В статье приводится предполагаемый механизм реакции (схема 29).

Схема 29



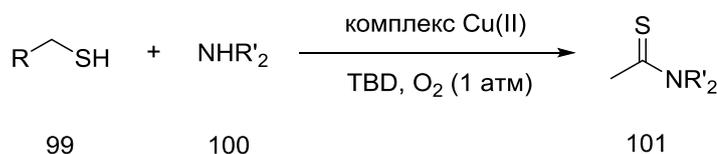
Описано тиамирование арилуксусных кислот с использованием формамидов в качестве источника амина и серы [47] (схема 30).

Схема 30



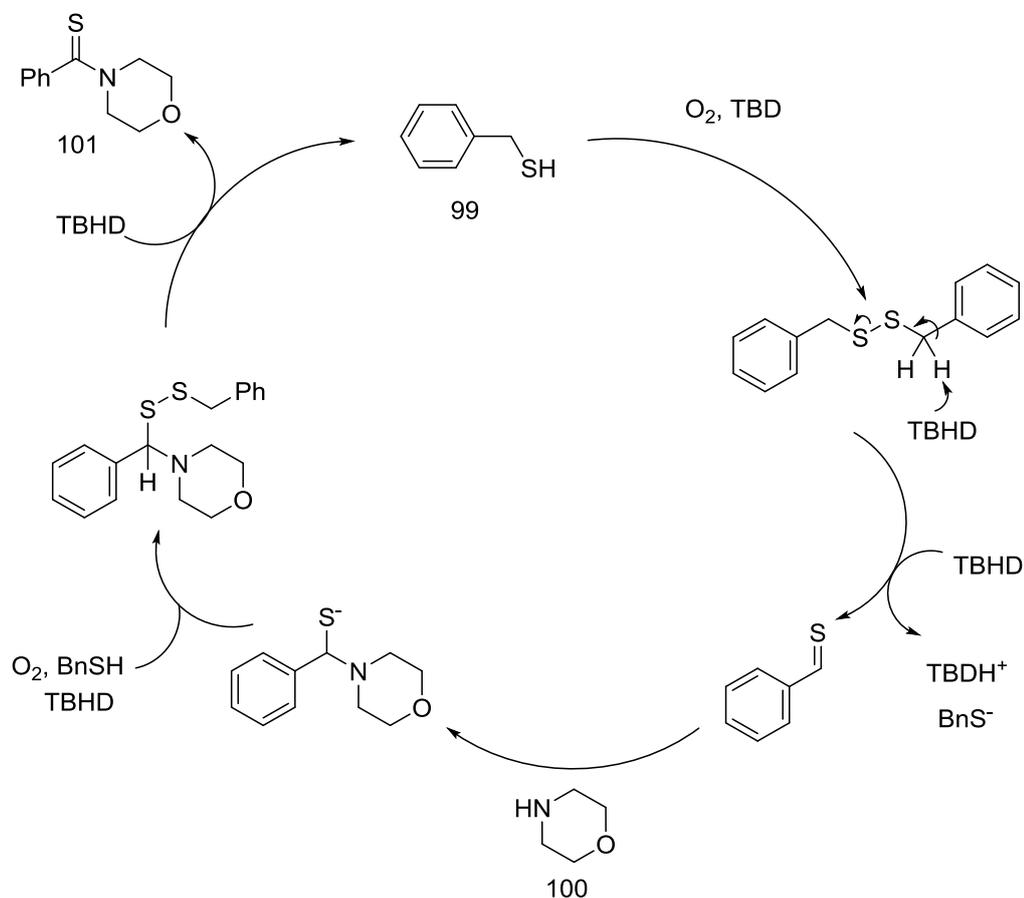
Разработан метод получения тиамидов из тиолов и аминов. Реакцию проводят в толуоле в присутствии 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ана (TBD), пропускают O₂ в течении 10 мин, не требуется добавление серы. Исследовались разные металлы в качестве катализаторов, наилучшие выходы (66-78%) получили при использовании солей меди [51] (схема 31).

Схема 31



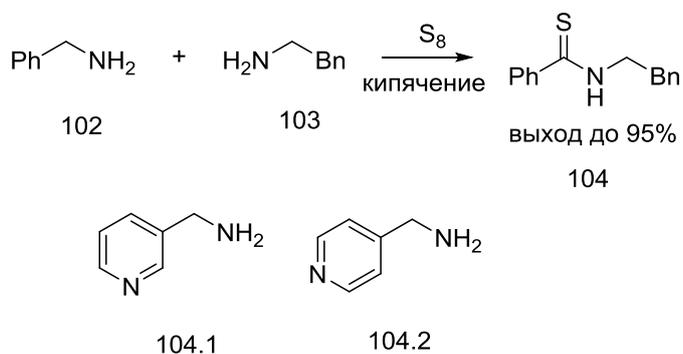
Авторы предполагают следующий механизм реакции (схема 32).

Схема 32

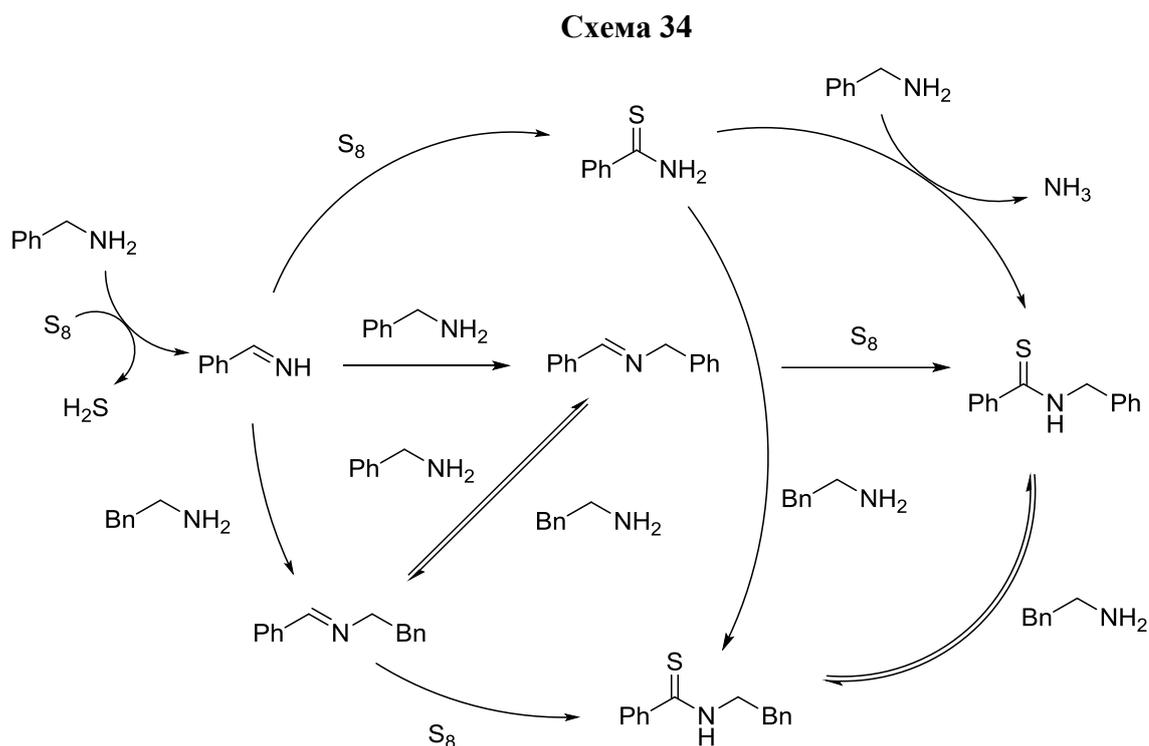


Показано, что нагревание бензиламинов или пиридиламинов при температуре 110-130 °С с различными аминами и серой приводит к образованию тиоамидов с высокими выходами. Причем образуется только один продукт окислительной димеризации [52] (схема 33).

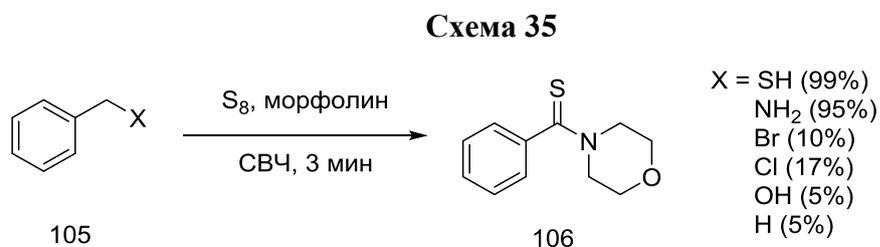
Схема 33



Возможный механизм этой интересной реакции представлен на схеме 34.



Микроволновое облучение значительно ускоряет реакции осернения различных функциональных групп [53] (схема 35).



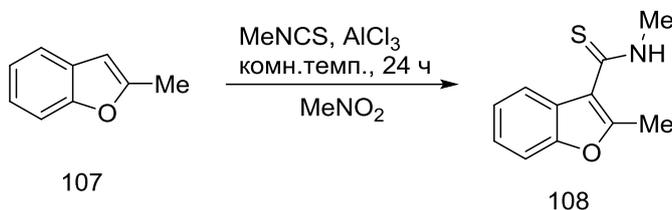
В настоящее время значительный интерес представляют и интенсивно развиваются методы получения тиоамидных групп с помощью изотиоцианатов. В этих реакциях нет в необходимости добавлять элементарную серу, структура тиоамида заложена в самом строении изотиоцианатов.

1.5. Методы синтеза тиоамидов на основе изотиоцианатов.

Изотиоцианаты являются доступными соединениями. Основные способы их синтеза описаны в статье [54].

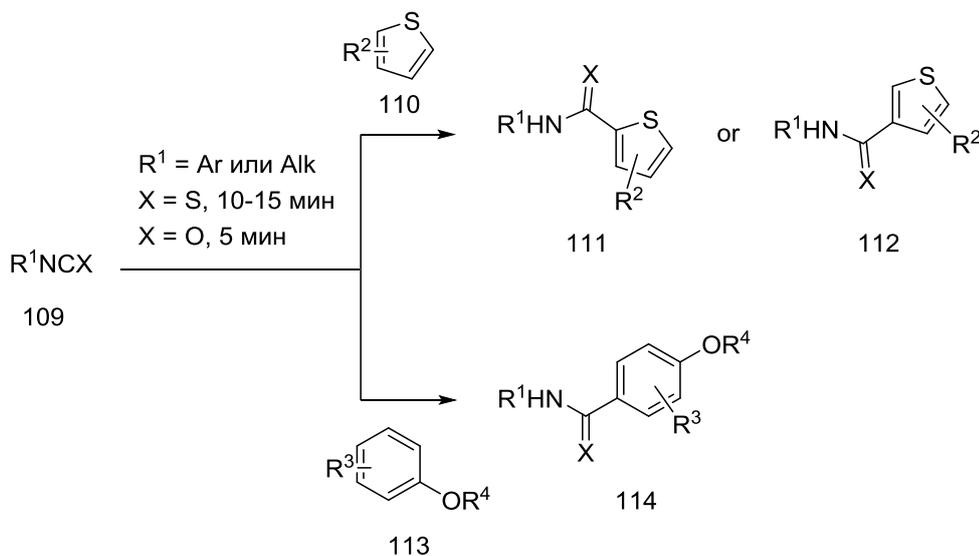
Изоотиоцианаты по своей природе являются электрофильными реагентами и способны вступать во взаимодействие с донорными арилами или гетарилами в условиях реакции Фриделя-Крафтса [55] (схема 36).

Схема 36



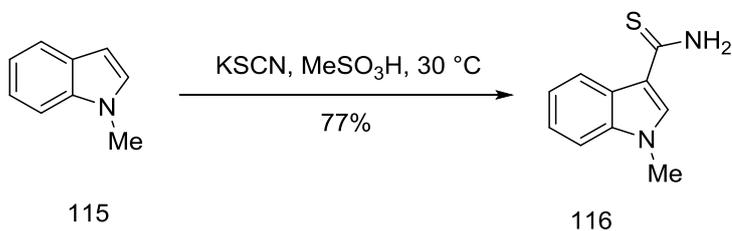
В продолжении этих работ исследовали влияние природы кислотных катализаторов (CH₃COOH, TFA, MeSO₃H, PTSA, TfOH) на протекание тиоацилирование и установили, что использование TfOH позволяет получать тиоамиды с наибольшими выходами (80-99%) Процесс проходит быстро в течении 5-15 мин, без растворителя [18] (схема 37).

Схема 37



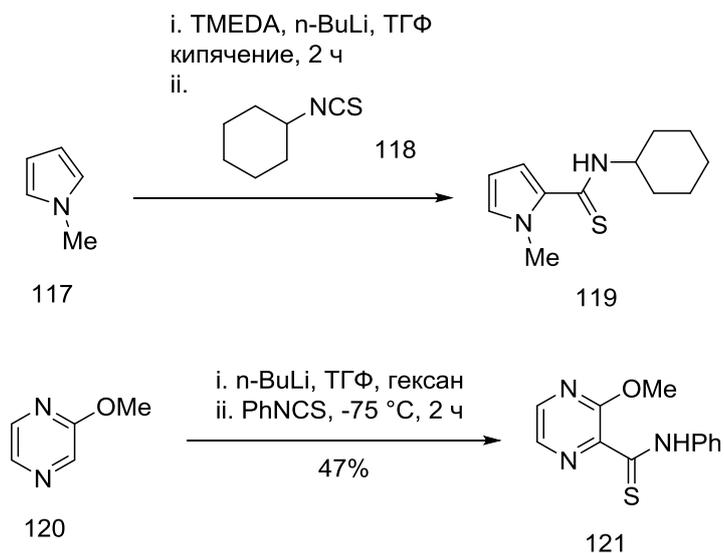
Тиоамидную группу можно ввести в донорные ароматические соединения под действием тиоцианата калия в присутствии метансульфононовой кислоты [56] (схема 38).

Схема 38



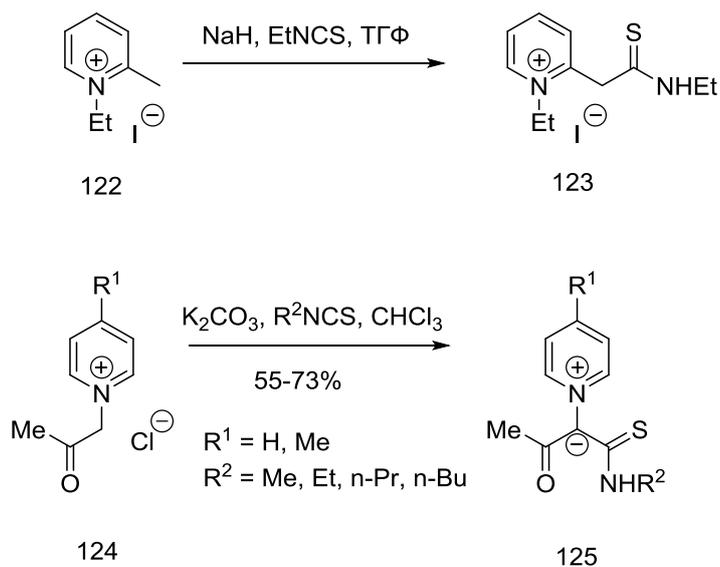
Металлирование как донорных, так и акцепторных гетероциклов с последующей обработкой изотиоцианатами позволяет получать соответствующие тиамиды [57, 58] (схема 39).

Схема 39



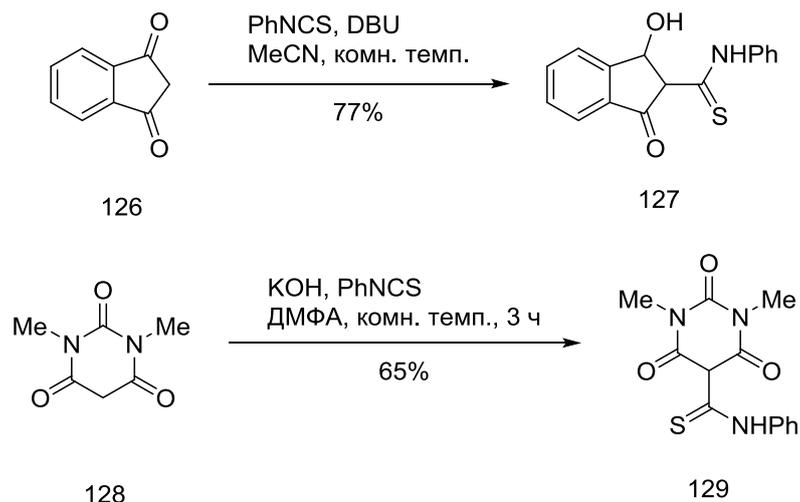
Соли пиридина в присутствия оснований гладко взаимодействуют с изотиоцианатами [59, 60] (схема 40).

Схема 40



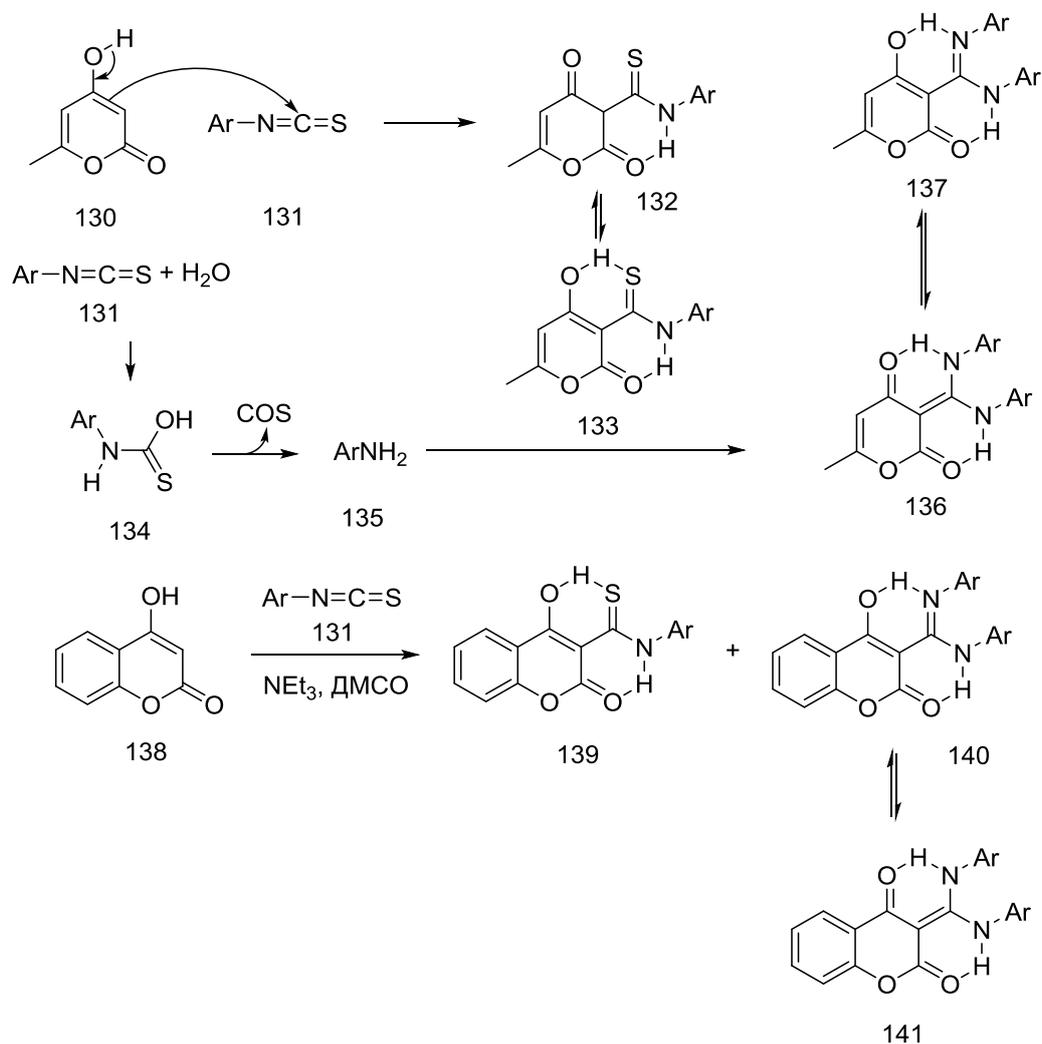
Удобным подходом является реакция изотиоцианатов с анионами, которые можно генерировать из соединений, содержащих активные метиленовые фрагменты [61, 62] (схема 41).

Схема 41



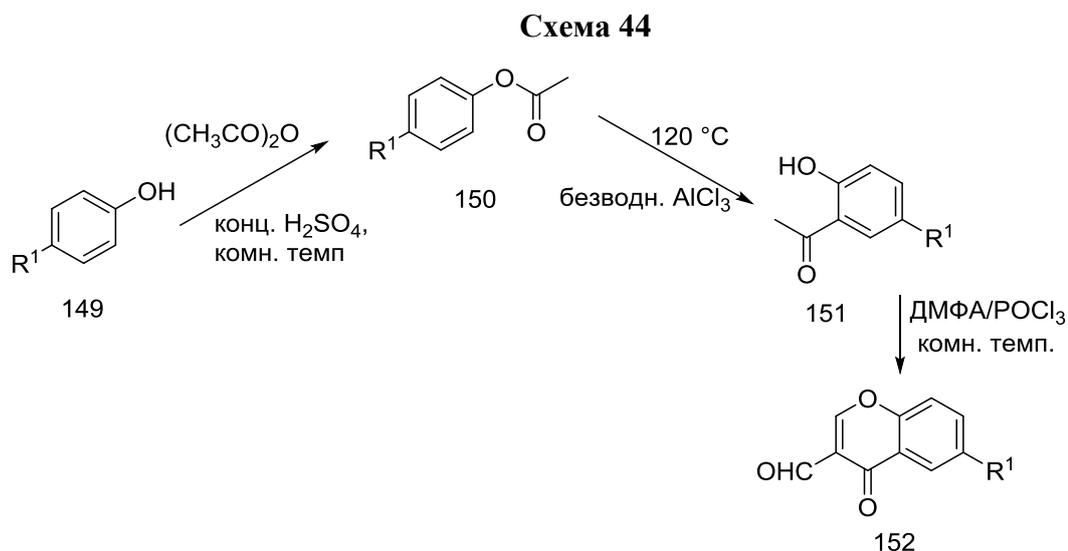
Реакция арилизоотиоцианатов с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном и 4-гидроксикумарином приводит не только к образованию соответствующих тиамидов (60-40%), но и получаются карбоксимидамы (20-35%), которые, как полагают авторы, образуются под действием аминов, образующихся из изотиоцианатов [63] (схема 42).

Схема 42

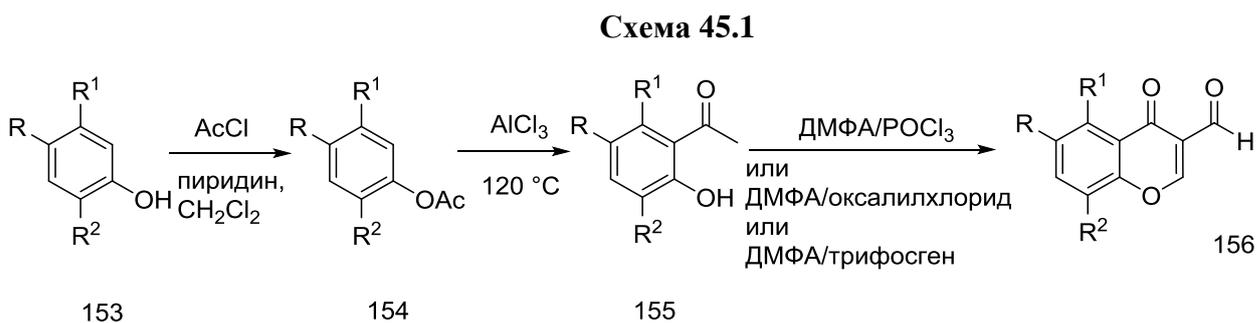


1.6.1. Способы получения формилхромонов.

Основная схема включает перегруппировку Фриса сложных эфиров фенолов в гидроксиацетофеноны с последующей их реакцией гетероциклизации Вильсмейер-Хаака в формилхромоны под действием хлорокиси фосфора в ДМФА [72, 73] (схема 44).



В качестве циклизующего реагента для ряда формилхромонов используют оксалилхлорид и трифосген [74] (схема 45.1, 45.2).



- (a) $R = R^1 = R^2 = \text{H}$; (b) $R = \text{Br}, R^1 = R^2 = \text{H}$; (c) $R = \text{CH}_3, R^1 = R^2 = \text{H}$;
 (d) $R = \text{NO}_2, R^1 = R^2 = \text{H}$; (e) $R^1 = \text{CH}_3, R = R^2 = \text{H}$; (f) $R^2 = \text{NO}_2, R = R^1 = \text{H}$;

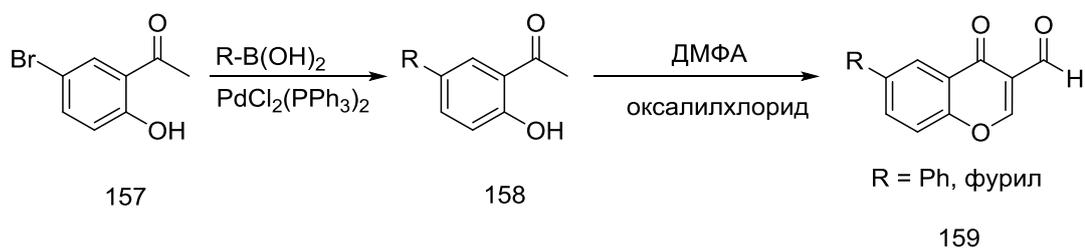
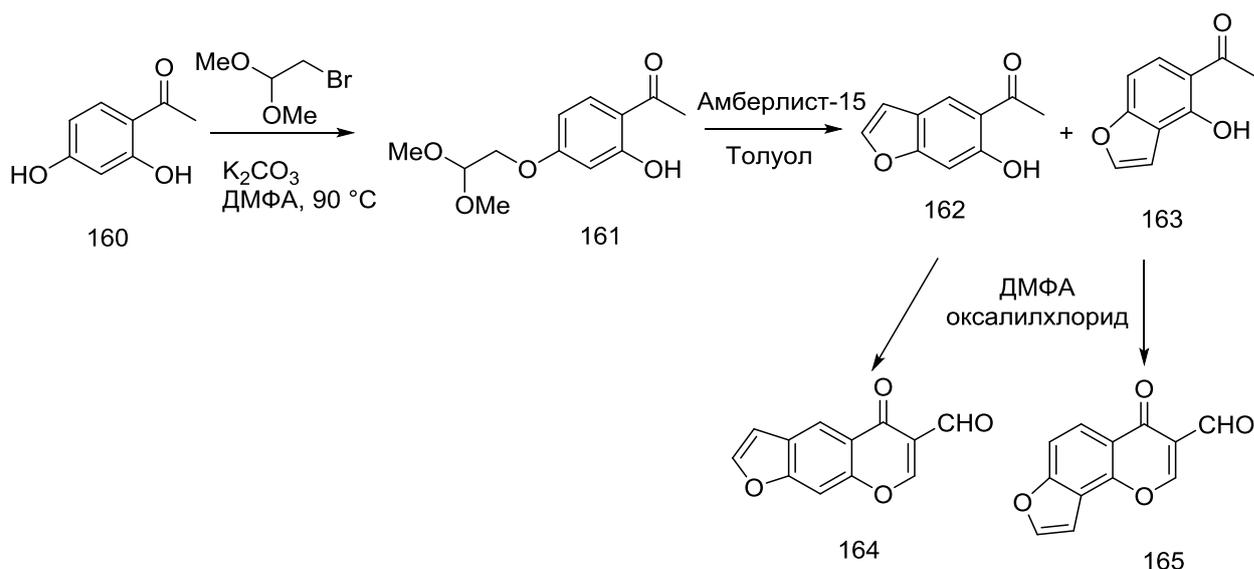
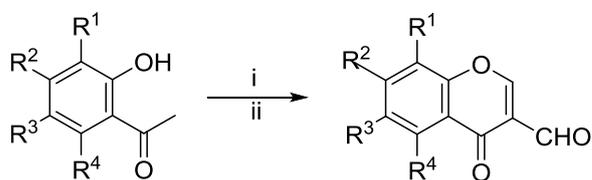


Схема 45.2



Для синтеза формилхромонов в мягких условиях с высокими выходами предложено использовать смесь бис-трихлорметилкарбоната в ДМФА [75] (схема 46).

Схема 46

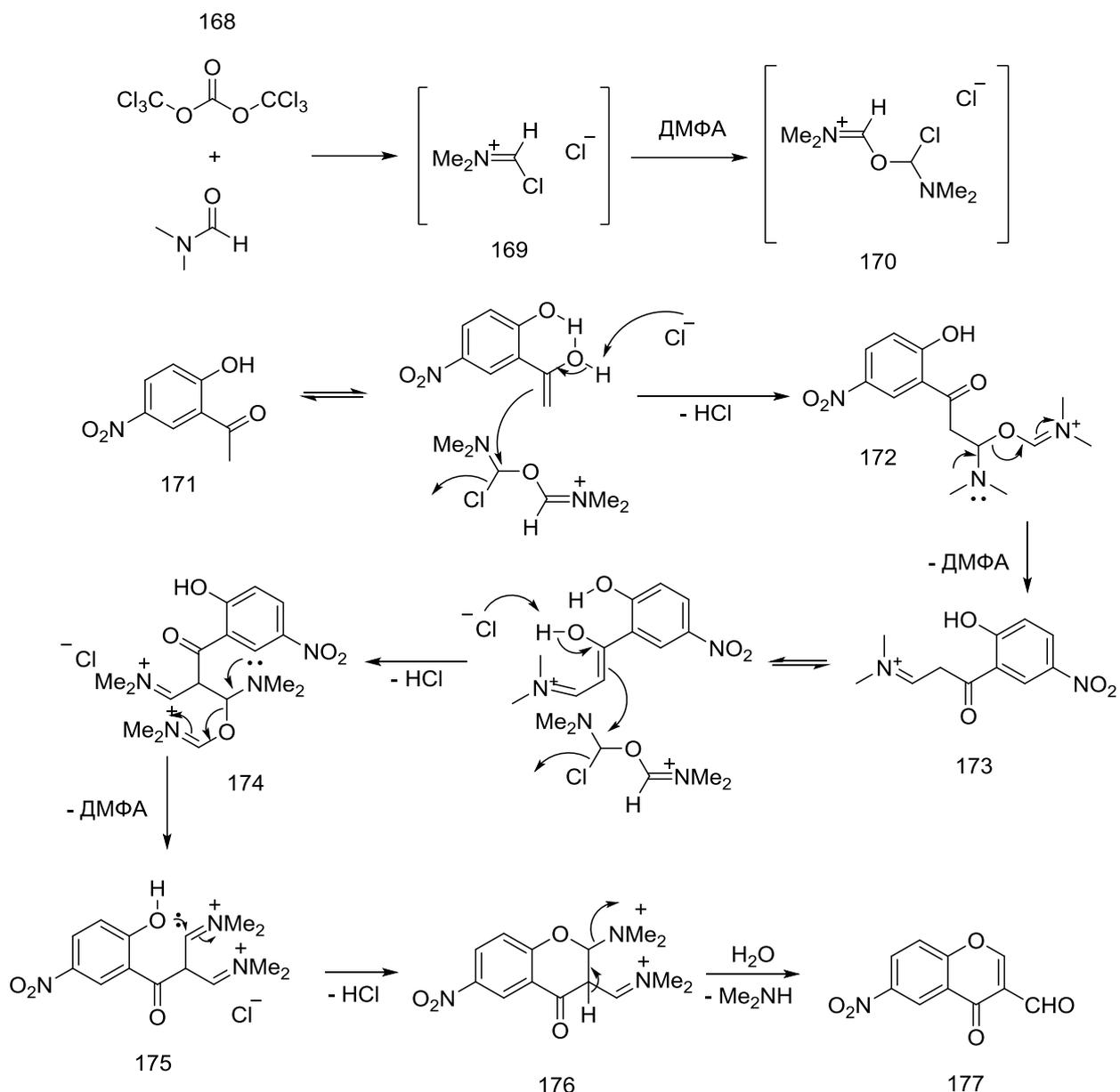


(i) ВТС (12 ммоль), ДМФА (72 ммоль), 0-5°С, 0.5 ч; комн.темп., 0.5-1 ч.
(ii) 0-5°С, затем 1 (6 ммоль), 0.5 ч; комн.темп. 3-6 ч.

- (a) R¹=R²=R³=R⁴=H; (b) R¹=R²=R⁴=H, R³=F; (c) R¹=R²=R⁴=H, R³=Cl;
(d) R¹=R²=R⁴=H, R³=Br; (e) R¹=R²=R⁴=H, R³=CH₃; (f) R¹=R³=R⁴=H, R²=CH₃;
(g) R¹= Br, R²=R⁴=H, R³=CH₃; (h) R¹=R³= Cl, R²=R⁴=H;
(i) R¹=R³=Br, R²=R⁴=H; (j) R¹=R²=R⁴=H, R³=OCH₃;
(k) R¹=R³=R⁴=H, R²=OCH₃; (l) R¹=H, R²=R³=R⁴=F;
(m) R¹, R²=benzo, R³=R⁴=H; (n) R¹=R²=R⁴=H, R³=NO₂;
(o) R¹=NO₂, R²=R⁴=H, R³=CH₃; (p) R¹=R²=R⁴=H, R³=NO₂;

На схеме 47 представлен возможный механизм реакции.

Схема 47



Формилхромоны широко используются в синтезе различных продуктов, в том числе биоактивных соединений [76, 77]. Следует отметить, что при взаимодействии формилхромонов с N-нуклеофилами наряду с реакцией по формильной группе могут происходить различные перегруппировки, сопровождаемые процессами рециклизации.

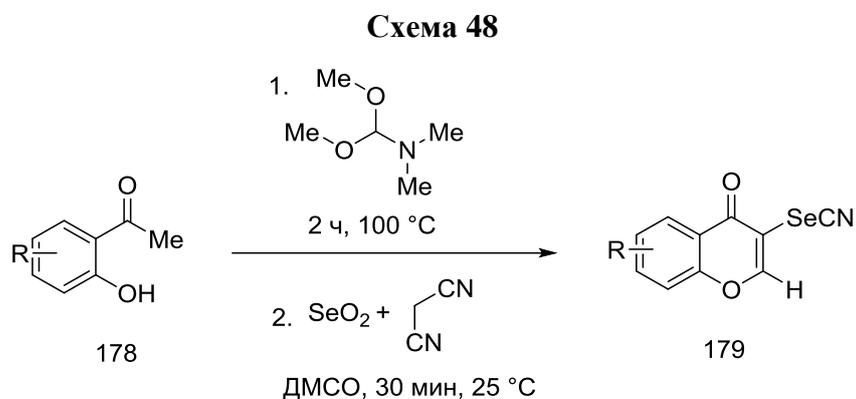
Несмотря на значительное число работ, посвященных превращениям формилхромонов, реакции Вильгеродта-Киндлера с ними не описаны.

1.6.2. Синтез хромонов на основе енаминонов.

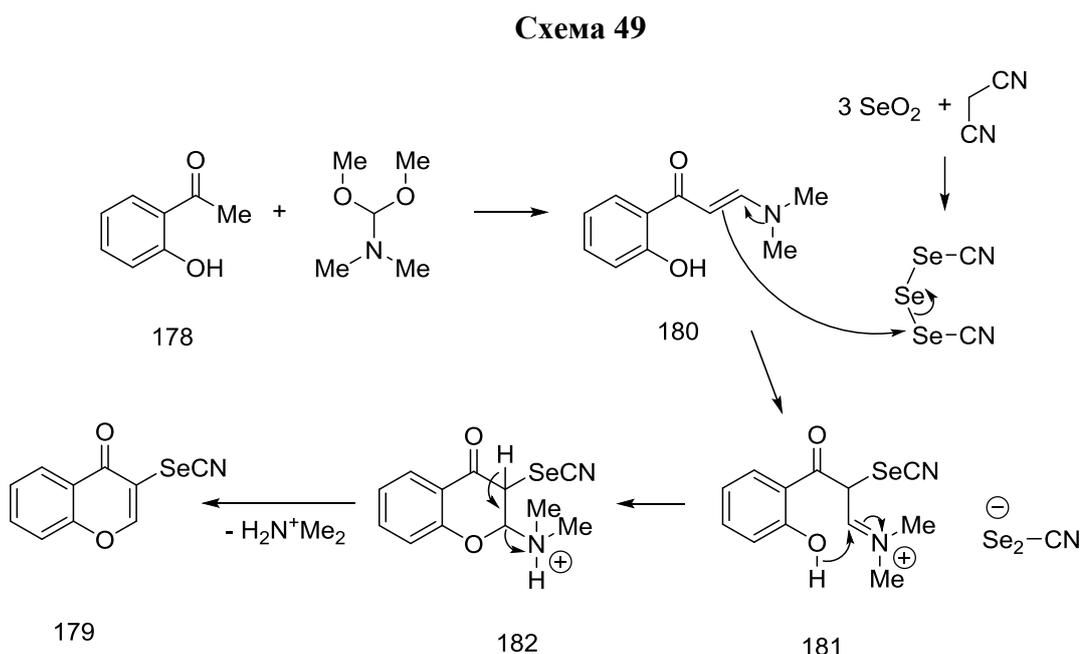
Известно, что β -енамины, объединяющие в своей молекуле амбидентную нуклеофильность енаминов с амбидентной электрофильностью енонов, широко используются в синтезе различных гетероциклических соединений [78–85].

Доступные β -Енамины получают реакцией гидроксиацетофенонов с ацетальми диметилформамида под действием разнообразных реагентов и легко превращаются в производные хромонов.

Предложен синтез селеноцианатохромонов реакцией енаминонов с двуокисью селена и малондинитрилом [86] (схема 48).



На схеме 49 представлена возможная схема реакции.



Взаимодействие енаминона с ацилкетеном приводит к образованию трикетона [87] (схема 50).



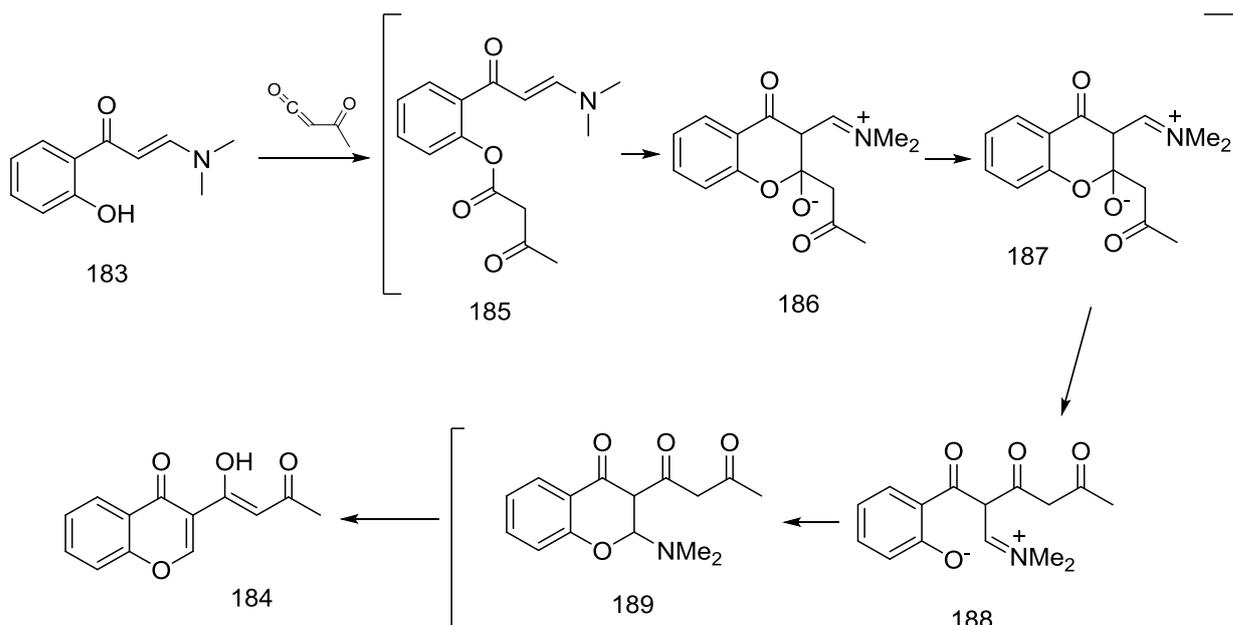
Описаны выходы трикетона с соединениями, которые способны генерировать ацилкетены.

Таблица 3.

№	Реагенты	Растворитель / температура	Выход (%)
1		Толуол, 110°C	2
2		Толуол, 110°C	3
3		Толуол, 110°C	11
4		Толуол, 110°C	16
5		Толуол, 110°C (быстрый нагрев)	43
6	PhS Ag(O ₂ CCF ₃)	CH ₂ Cl ₂ , 23°C	67

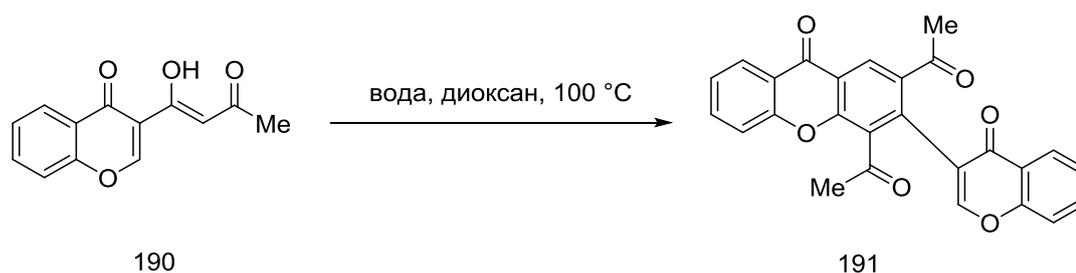
На схеме 51 приставлен возможный механизм этой каскадной реакции.

Схема 51



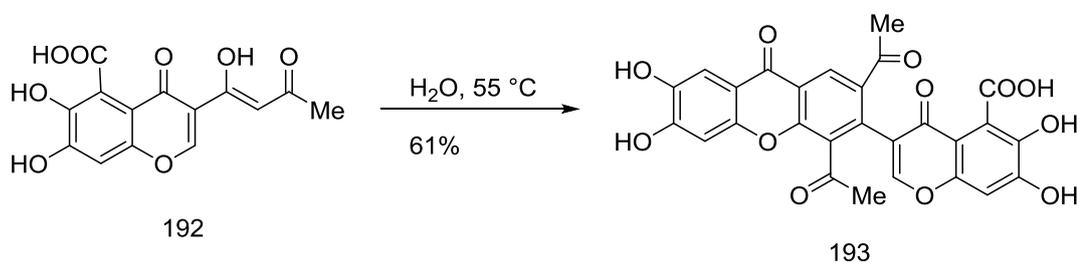
Димеризация трикетона приводит к образованию полициклического каркаса винаксантона (схема 52).

Схема 52



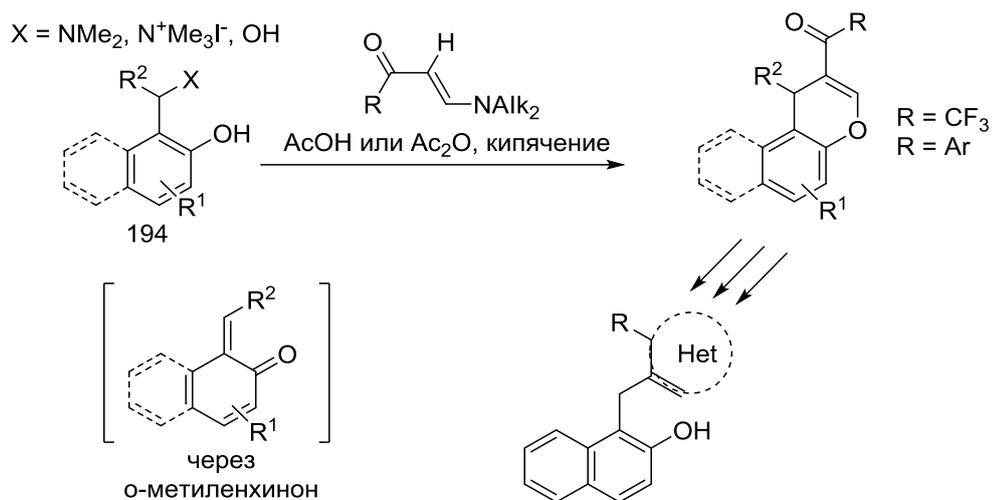
На основе этого подхода синтезировали винаксантон (схема 53).

Схема 53



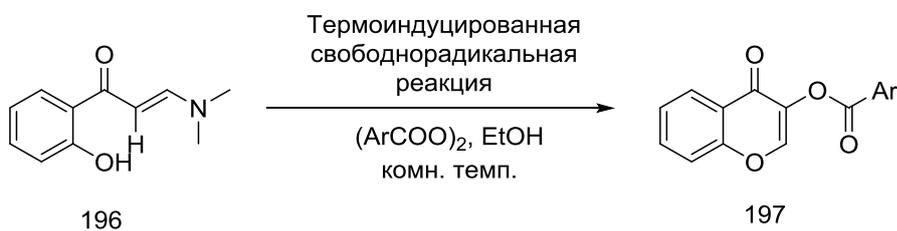
Разработан метод синтеза 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов, содержащих трифторацетильную или ароильную группы в пирановом кольце. Показана возможность дальнейших преобразований полученных соединений в пиразолы, изоксазолы и пиридины, содержащие *o*-гидроксибензильные фрагменты [88] (схема 54).

Схема 54



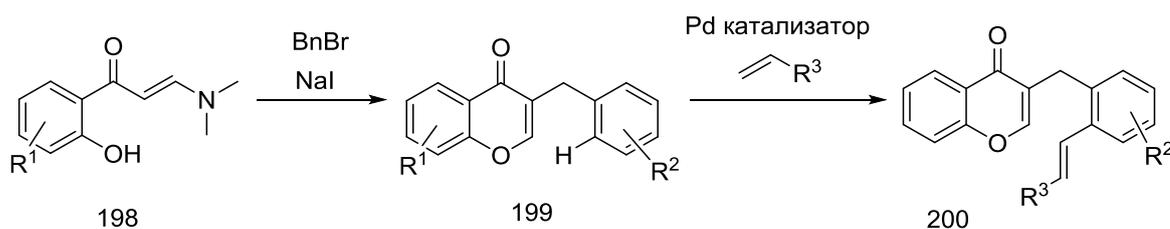
Предложен метод синтеза ацилоксихромонов реакцией енаминов с ароилпероксидами [89] (схема 55).

Схема 55



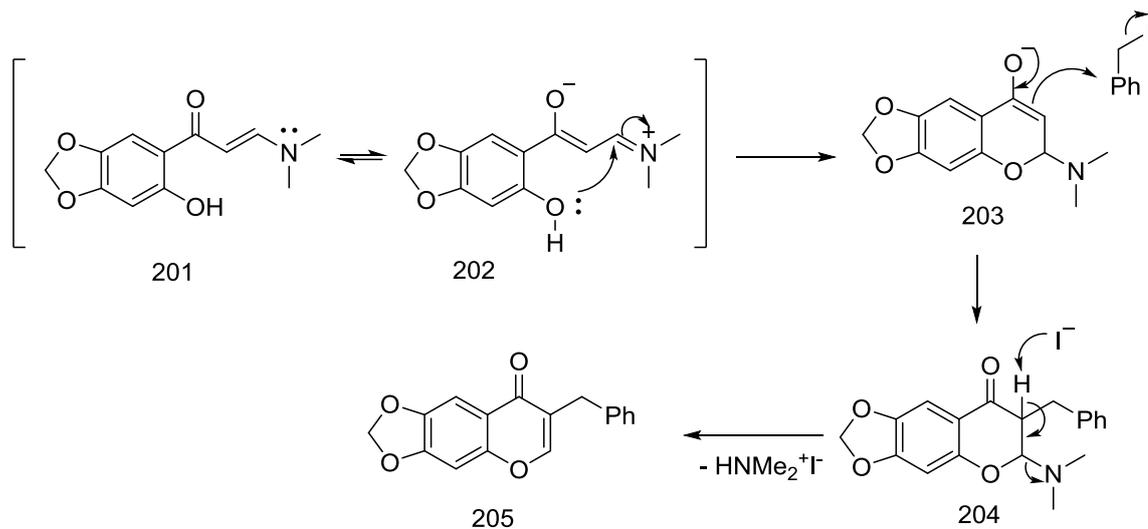
Описан синтез 3-(2-олефинбензил)-4H-хромен-4-онов взаимодействием енаминов с бензилбромидом, с последующим катализируемым палладием присоединением олефинов [90] (схема 56).

Схема 56



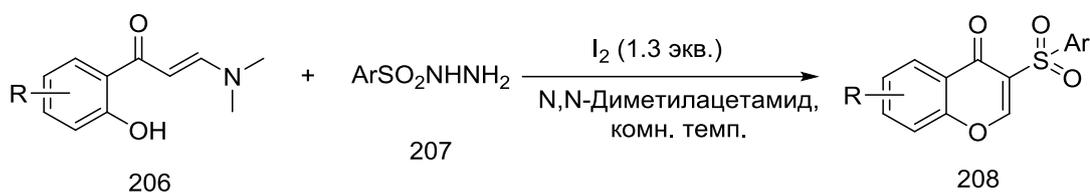
Авторы предлагают следующий механизм реакции (схема 57).

Схема 57



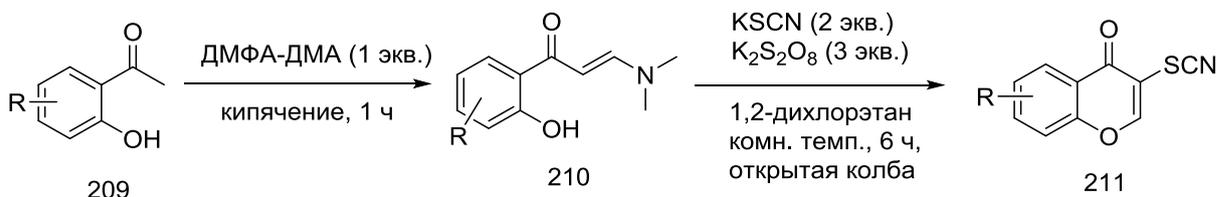
Радикальное сульфонилирование енаминов сульфонилгидразинами приводит к образованию 3-сульфонилхромонов [91] (схема 58).

Схема 58



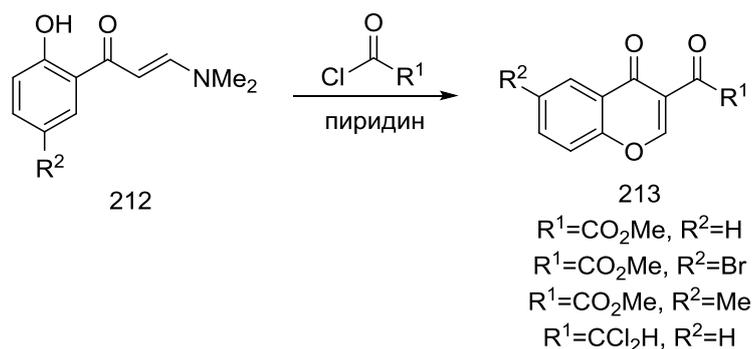
При взаимодействии енаминов с KSCN и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ получают 3-тиоцианатохромоны [92] (схема 59).

Схема 59



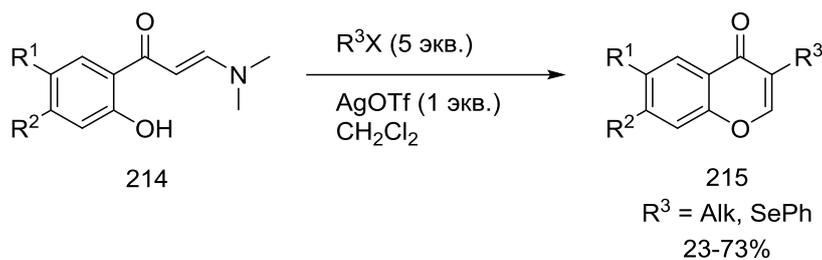
Ацилхромоны образуются в результате реакции енаминов с хлорангидридами кислот [93, 94] (схема 60).

Схема 60



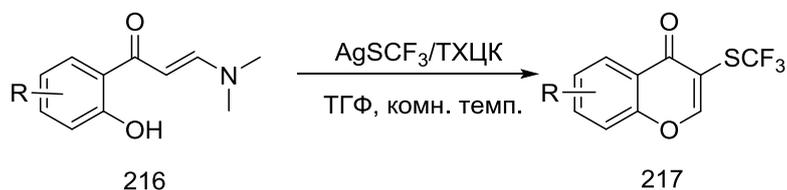
Предложено использовать трифталат серебра в качестве катализатора в реакциях енаминонов с галоидалканами и селеногалоидами [95] (схема 61).

Схема 61



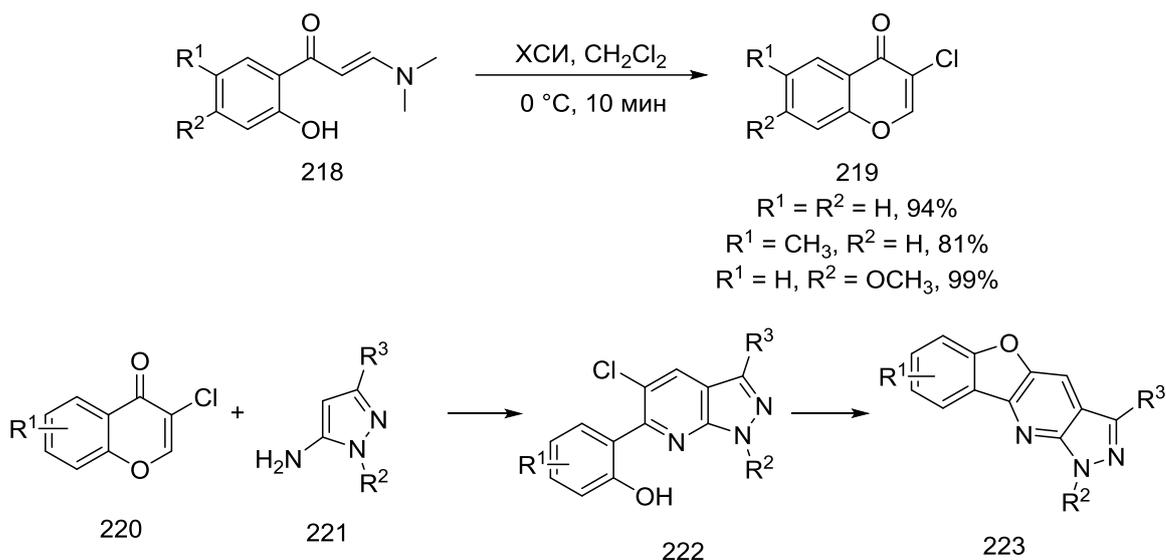
AgSCF_3 и трихлоризоциануровая кислота (ТХЦК) генерируют *in situ* активный электрофильный реагент, который превращает енаминоны в трифторметилтиохромоны [96] (схема 62).

Схема 62



Взаимодействие енаминонов с хлорсукцинимидом (ХСИ) приводит к образованию хлорхромонов, которые в результате домино-реакции с аминогетероциклами образуют пиролопиридины и бензофуоропиридины [97] (схема 63).

Схема 63



В связи с тем, что в литературе не описана реакционная способность тиокарбамоилхромонов в обзоре приведены данные о превращениях близких к ним по структуре карбамоилхромонов.

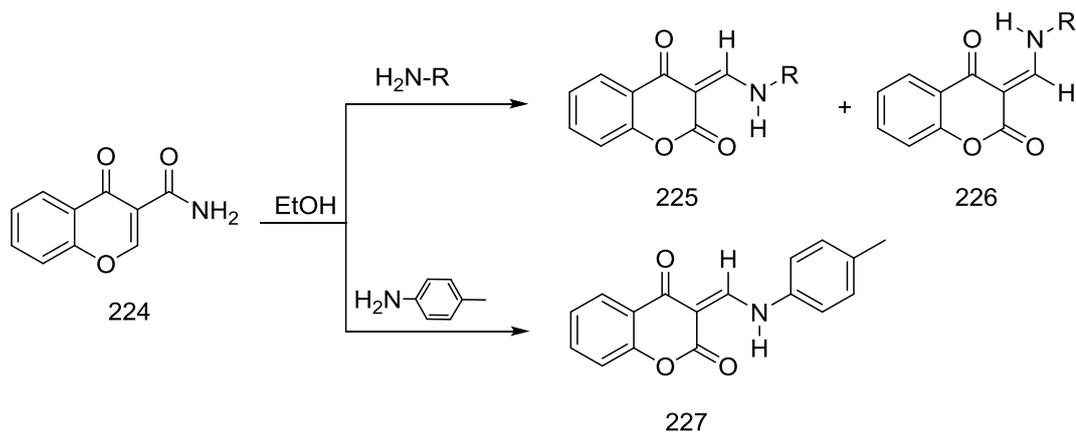
1.7. Реакции карбамоилхромонов.

3-Карбамоилхромоны широко исследуются в качестве биоактивных соединений. Описан синтез на их основе антиоксидантов [98], лигандов аденозиновых рецепторов, которые регулируют ряд важных биологических функций и рассматриваются в лечении различных (онкологических и сердечно-сосудистых) заболеваний [99, 100]. Установлено также, что они представляют интерес в качестве перспективных ингибиторов моноаминоксидазы, которые применяются при терапии болезни Альцгеймера и Паркинсона [101, 102].

Как правило, реакции с карбамоилхромонами, имеющими несколько реакционных центров сопровождаются различными перегруппировками и приводят к процессам рециклизации.

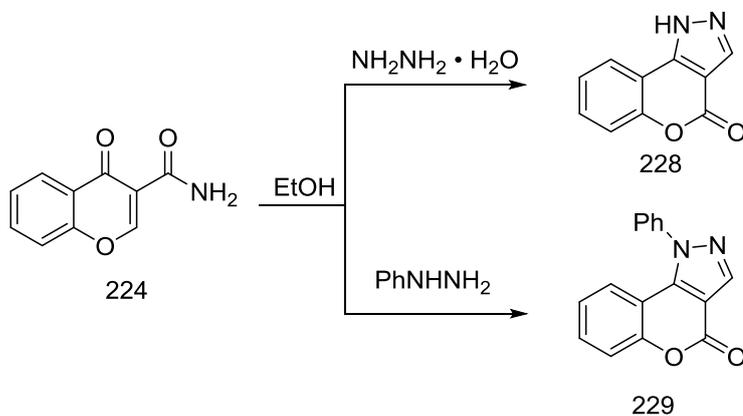
Взаимодействие карбамоилхромонов с различными нуклеофилами систематически исследовано М. А. Ibrahim [103]. Основные реакции с N- и C- нуклеофилами описаны в статье [104]. Показано, что при взаимодействии карбамоилхромонов с аминами получают производные хроман-2,4-дионов (схема 64).

Схема 64



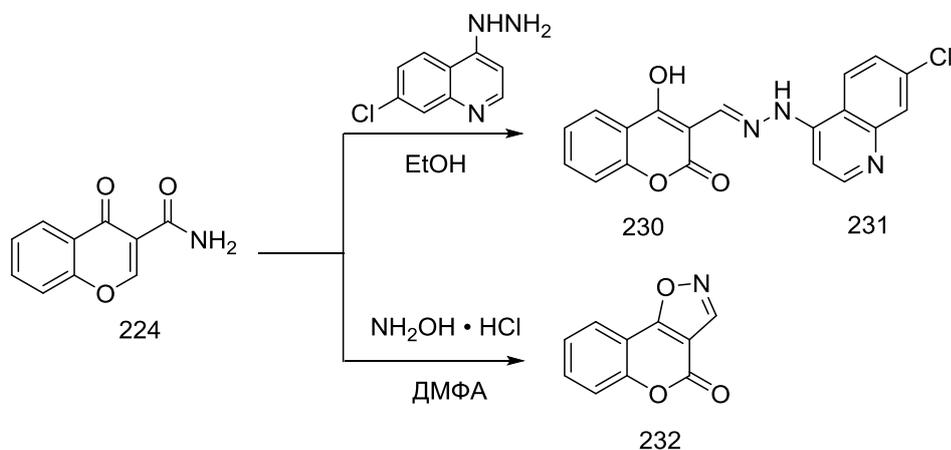
Реакции с гидразинами приводят к образованию хромено[4,3-*c*]пиразолов (схема 65).

Схема 65



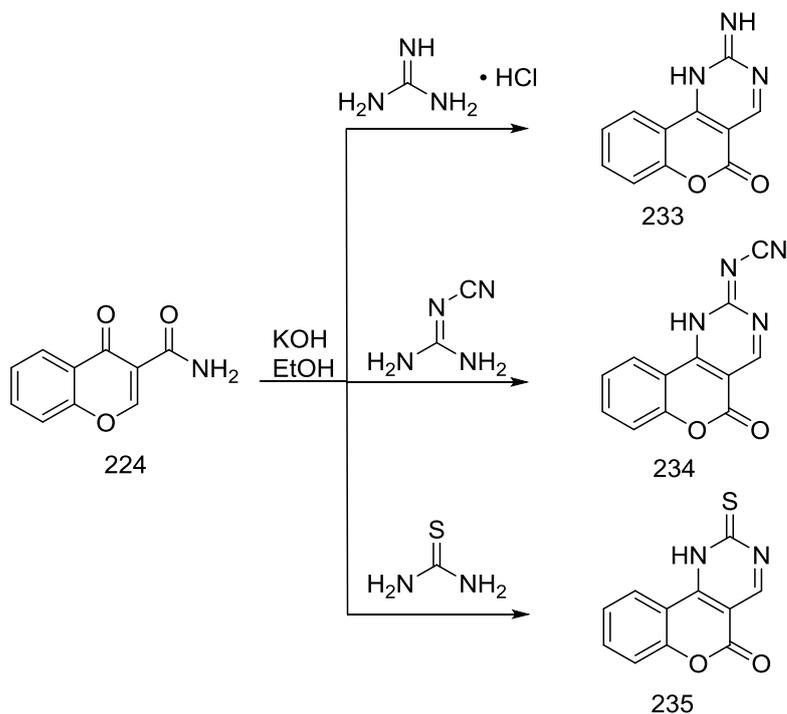
Описано образование гидразона при взаимодействии карбоксамида с 7-хлор-4-гидразиноквинолином и хромено[3,4-*d*]изоксазола под действием гидроксилamina (схема 66).

Схема 66



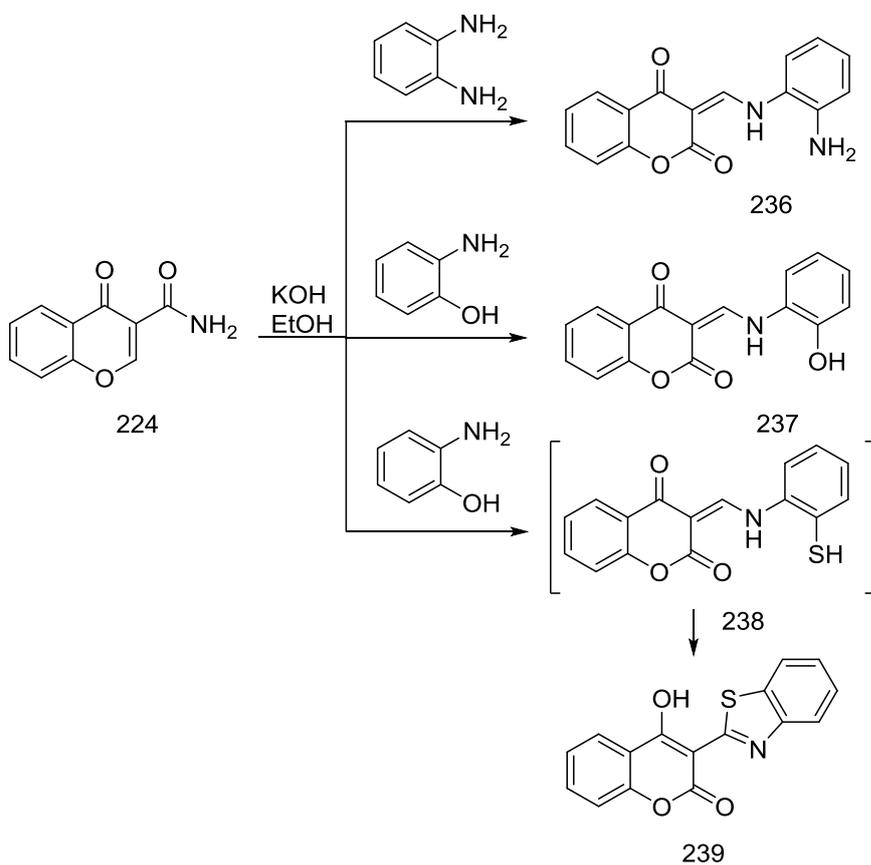
Реакции с 1,3-бинуклеофилами позволяют получать производные хромено[4,3-*d*]пиримидина (схема 67).

Схема 67



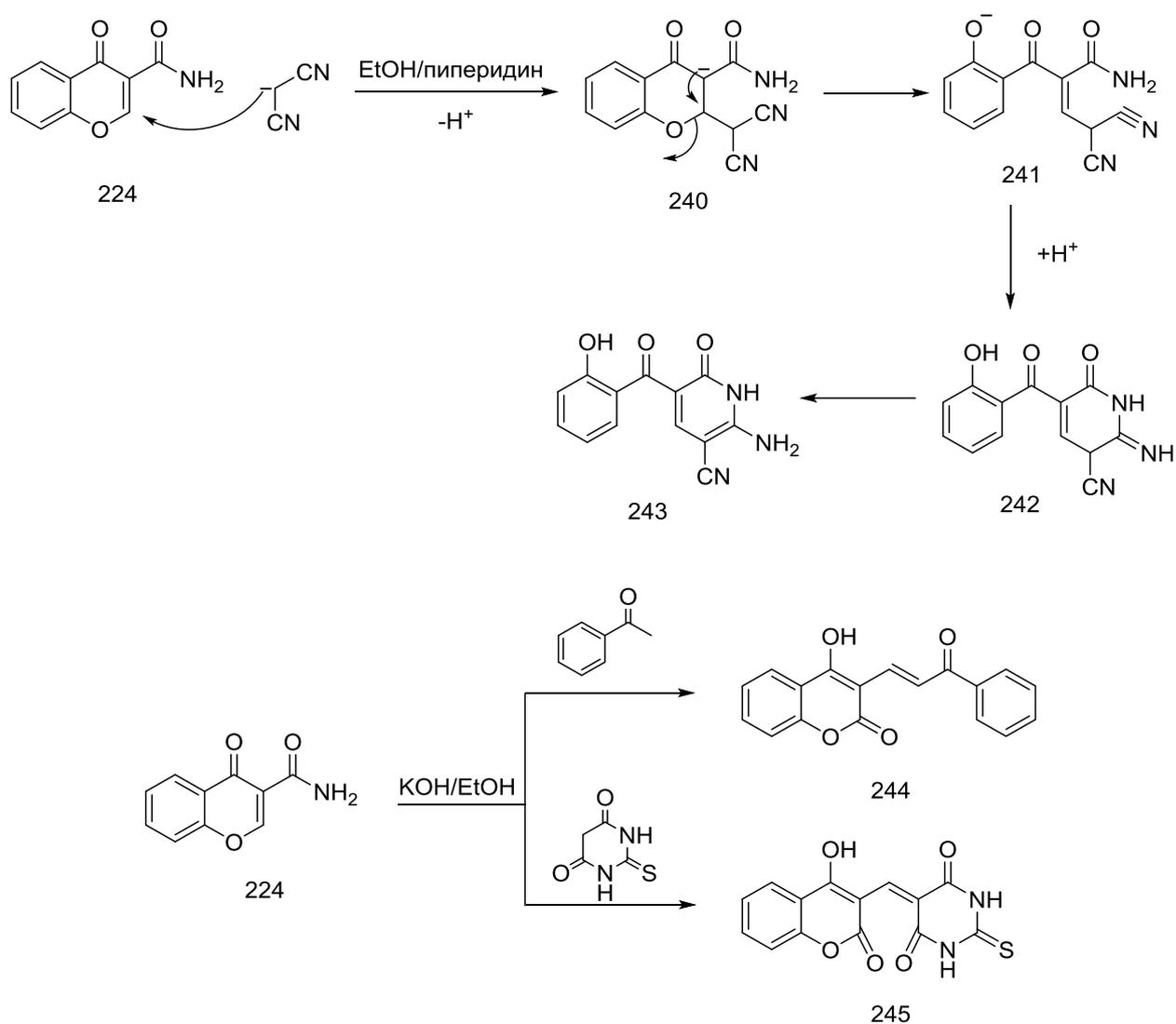
o-Фенилендиамин и *o*-аминофенол превращает карбоксамид в кипящем ДМФА в производные хроман-2,4-диона, а *o*-аминотиофенол в бензотиазолилкумарин (схема 68).

Схема 68



Исследовались реакции карбоксамидов с С-нуклеофилами. Показано, что при взаимодействии с малондинитрилом в присутствии пиперидина образуется пиридинон **243** [104], а под действием ацетофенона и тиобарбитуровой кислоты получается непредельный кетон и производное пиридина соответственно [104] (схема 69).

Схема 69



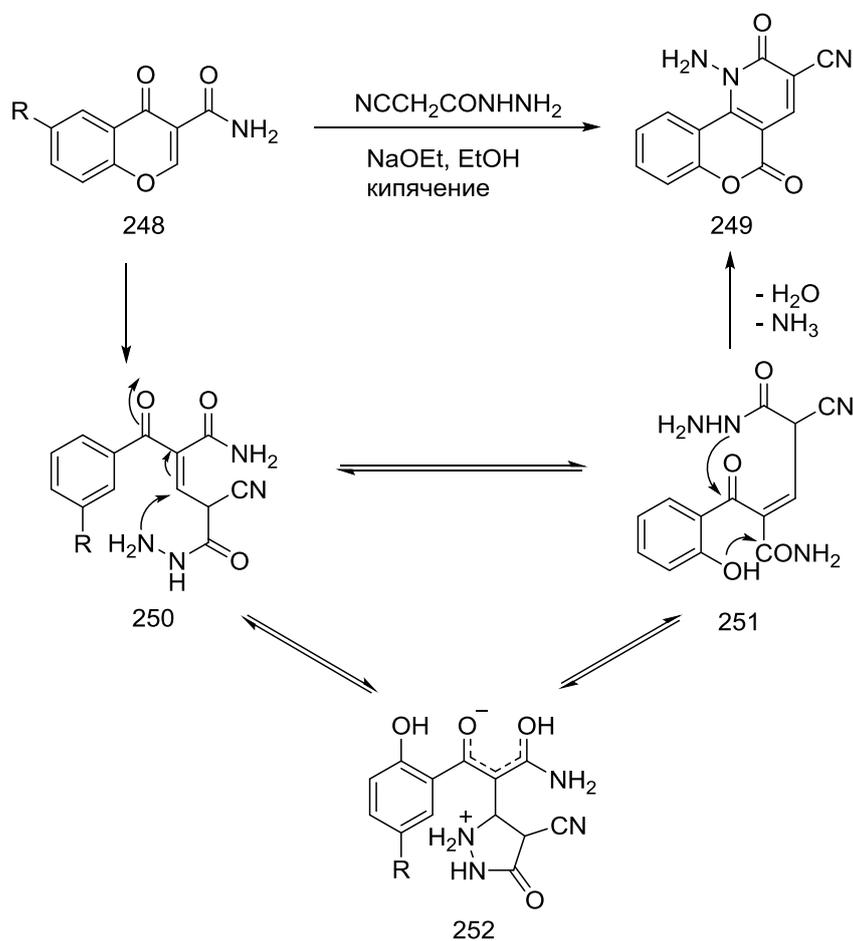
В работе В.Я. Сосновского с сотр. [105] описано взаимодействие карбоксамидов с цианацетамидом и N-метилцианацетамидом в присутствии NaOEt, которое приводит к образованию производных пиридон-3-карбоксамидов с выходом 55-88% (схема 70).

Схема 70



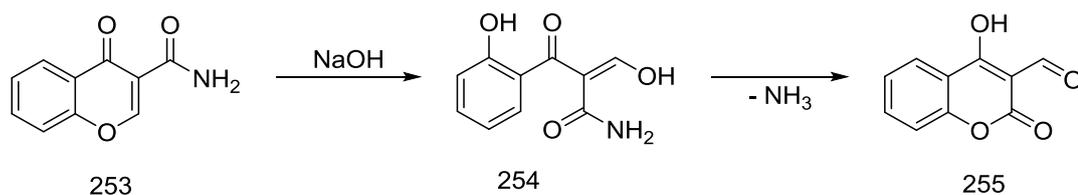
В тех же условиях при взаимодействии хромон-3-карбоксамидов с гидразидом циануксусной кислоты образуется 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (50- 67%) [106] (схема 71).

Схема 71



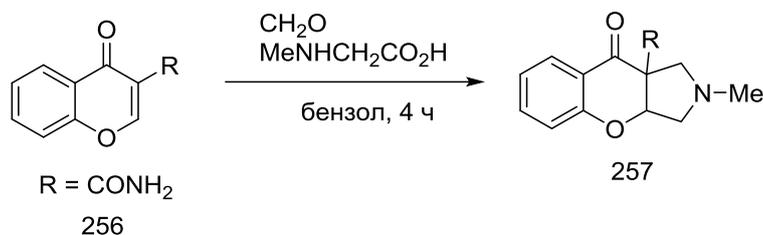
Обработка карбамоилхромон-3-карбоксамидов водным раствором NaOH приводит к образованию 4-гидроксикумарин-3-карбоксальдегида. Это позволило в реакциях с основаниями рассматривать карбамоилхромоны, как скрытую форму карбоксальдегида [103] (схема 72).

Схема 72



В гораздо меньшей степени изучены реакции циклоприсоединения к карбамоилхромоном. Показано, что в результате взаимодействия саркозина и параформальдегида с карбамоилхромоном получается бензопиранопирролидины [107] (схема 73).

Схема 73



Представленный литературный обзор свидетельствует о разнообразной реакционной способности 3-карбамоилхромонов и целесообразности синтеза и изучения реакционной способности их аналогов - 3-тиокарбоксамидов, которые представляют большой интерес в создании соединений с потенциальной биоактивностью и, учитывая высокую реакционную способность хромонов и тиокарбамоильных фрагментов, в качестве исходных соединений при получении различных гетероциклических продуктов.

В связи с тем, что в литературе отсутствует удобный метод их получения, необходимо разработать новый подход к этим хромоном. Несомненный интерес представляют в создании нового метода реакция Вильгеродта-Киндлера и синтеза на основе изотиоцианатов.

Глава 2. Обсуждение результатов.

Целью нашего исследования является разработка методов синтеза и исследование реакционной способности практически не исследованных 3-тиокарбамоилхромонов, которые могут представить интерес в качестве биоактивных соединений.

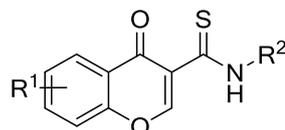


Рис. 1. Общее строение 3-тиокарбамоилхромонов.

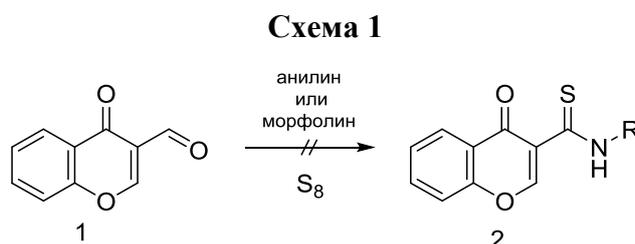
2.1. Разработка метода получения 3-тиокарбамоилхромонов.

Первоначально мы попытались получить тиокарбамоильные группы, используя традиционные методы.

2.1.1 Попытки синтеза тиокарбамоилхромонов на основе литературных методов.

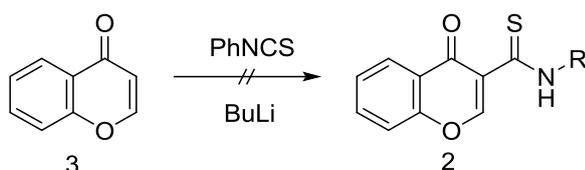
Наиболее очевидным подходом к тиокарбамоилхромонам является реакция Вильгеродта-Киндлера с доступными формилхромонами.

Исследовалось взаимодействие формилхромона **1** с элементарной серой, морфолином и анилином в разных условиях, в присутствии как основного (Et_3N), так и кислотного катализаторов (TsOH). В качестве растворителя использовали морфолин и ДМФА, реакцию проводили как при комнатной температуре, так при $100\text{ }^\circ\text{C}$. Провели реакцию в условиях микроволнового облучения. Однако во всех случаях образовывались многокомпонентные смеси, из которых ни выделить, ни зафиксировать образование тиокарбамоилхромона **2** нам не удалось (схема 1). По-видимому, в условиях реакции происходило разрушение хромонового цикла.



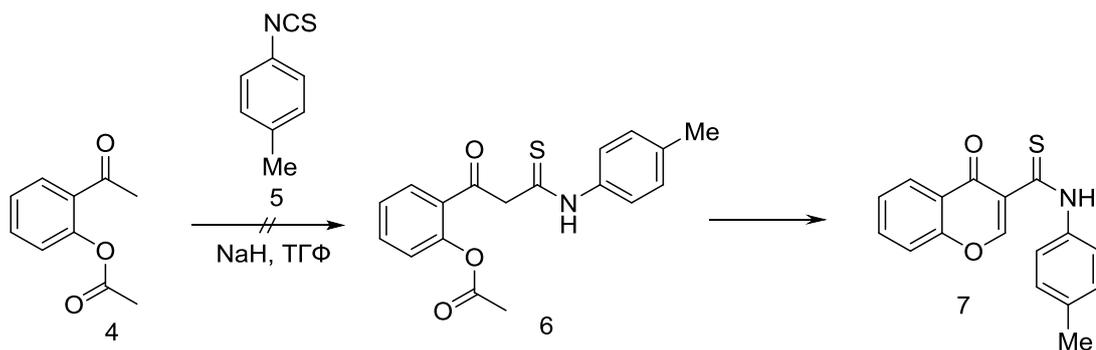
Мы попытались использовать другой подход, в котором процесс можно проводить при более низкой температуре. Описано ацилирование литированного хромона, в результате которого образовывался ацилхромон [108, 109]. Провели реакцию литированного хромона с изотиоцианатом при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (схема 2). Однако и в этом случае наши попытки оказались безуспешными, не удалось выделить тиокарбоксамид из смеси продуктов.

Схема 2



Учитывая, что изотиоцианаты взаимодействуют с карбанионами, мы ввели в реакцию с *p*-толилизотиоцианатом **5** ацетофенон **4**, предварительно защитив фенольную группу, в присутствии KOH в ДМФА и NaN в ТГФ, рассчитывая провести после образования тиоамидного фрагмента гетероциклизацию в хромон **7** (схема 3). Но нам не удалось получить тиоамид **7**, образовывалась смесь продуктов с преобладанием исходного соединения **4**.

Схема 3



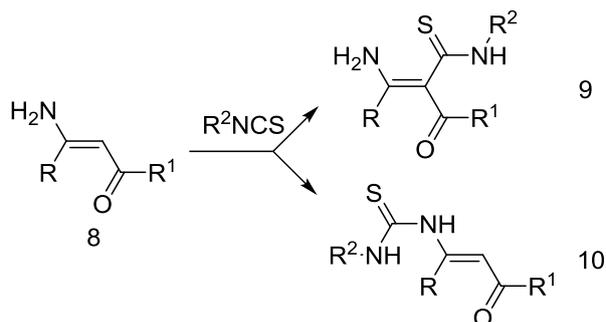
Следует отметить, что хромоновая система обладает низкой ароматичностью, содержит реакционноспособную активированную карбонильными группами двойную связь, способную легко вступать во взаимодействие с нуклеофилами и поэтому требует мягких условий проведения реакций.

Необходимо было разработать новый метод, позволяющий получать 3-тиокарбамоилхромоны без применения сильных оснований или кислот.

2.1.2. Взаимодействие енаминонов с изотиоцианатами.

Известно, что при взаимодействии изотиоцианатов с енаминонами в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакций могут образовываться продукты с тиокарбамоильными фрагментами **9** [110, 111] или тиомочевины **10** [112] (схема 4).

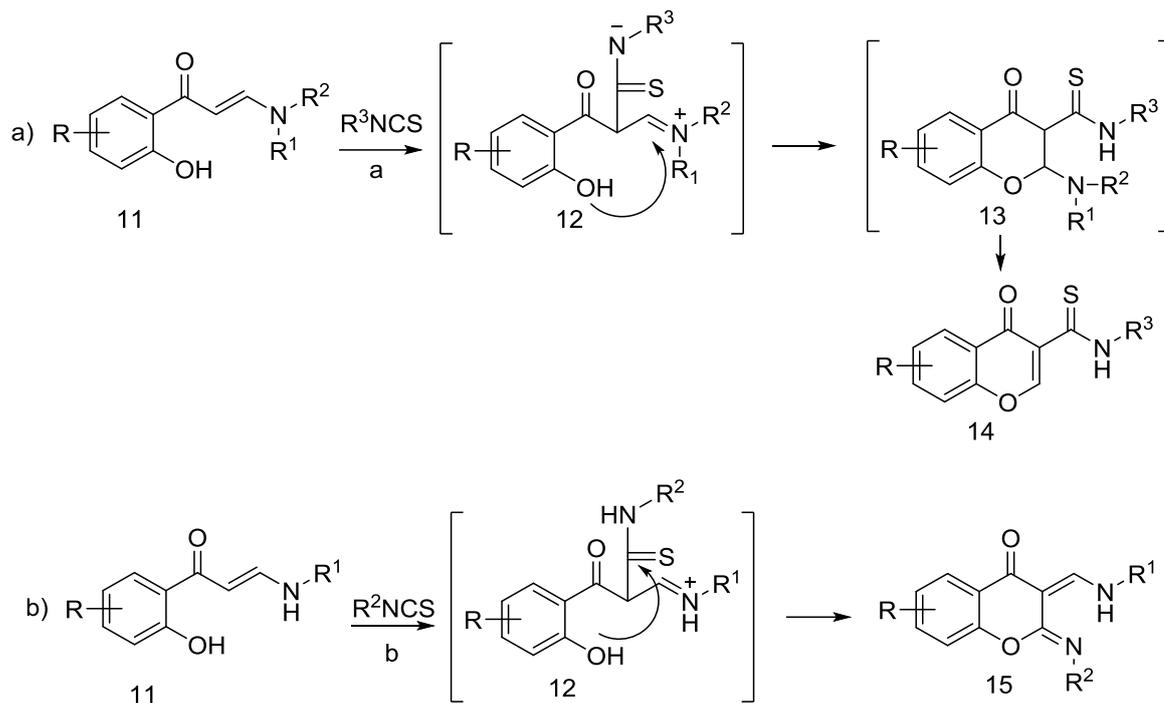
Схема 4



Мы предположили, что при использовании в этой реакции с изотиоцианатами о-гидроксиариленаминонов в процессе гетероциклизации может принять участие оксигруппа, что приведет к образованию 3-ТКХ. Следует отметить, что ранее енаминоны не использовались в синтезе 3-ТКХ и, кроме того, изотиоцианаты не применялись в качестве циклизующих реагентов в химии хромонов.

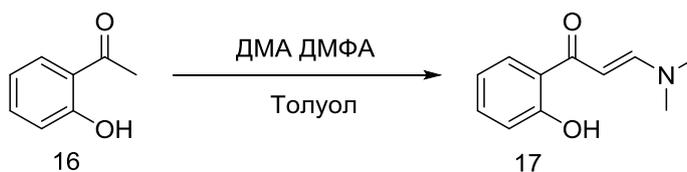
Рассматривалась возможность, что после присоединения изотиоцианата к енаминовому фрагменту о-гидроксиариленаминонов **11** процесс может протекать по двум направлениям **a** и **b**, приводящим к образованию тиокарбамоилхромона **14** при наличии третичной аминогруппы или иминохромона **15** при наличии вторичного амина. В первом случае циклизация идет по енаминовому фрагменту, с последующим отщеплением аминогруппы, тогда как во втором она проходит с участием тиогруппы, что приводит к образованию аминокпроизводных хромона **15** (схема 5).

Схема 5



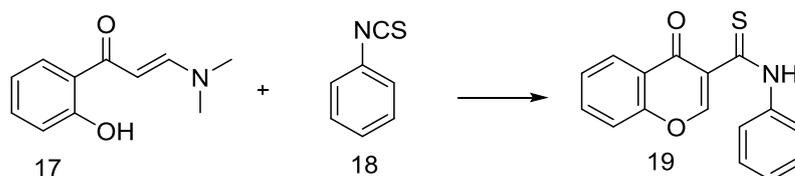
С этой целью подробно исследовалась реакция фенилизотиоцианата с (диметиламино)-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-оном **17**, содержащего третичную аминогруппу, который получили взаимодействием гидроксиацетофенона **16** с диметилацеталем диметилформамида (схема 6).

Схема 6



Варьировались растворители, температура и время проведения реакции енаминона **17** с фенилизотиоцианатом **18** (схема 7, табл.1), а также соотношение реагентов.

Схема 7



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 19

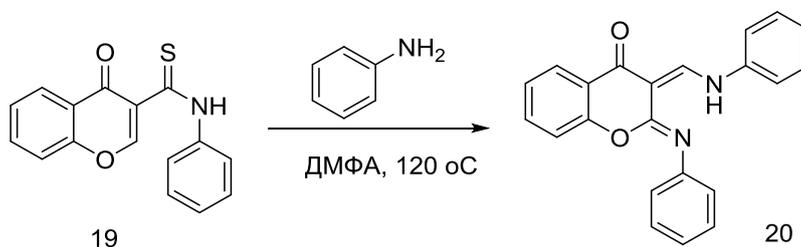
№	Температура (°С)	Растворитель	Выход (%)
1	кипячение	нитрометан	11
2	кипячение	ТГФ	24
3	кипячение	диоксан	следы
4	кипячение	толуол	43
5	120*	ДМФА	68
6	120	без растворителя**	38

* 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 тиокарбоксамида **19** уменьшался, что объясняется тем, что избыток изотиоцианата в этих условиях распадается с выделением анилина, который в свою очередь вступает в реакцию с тиокарбоксамидом с образованием 3-[(фениламино)метилен]-2-(фенилимино)хроман-4-он **20** (схема 8).

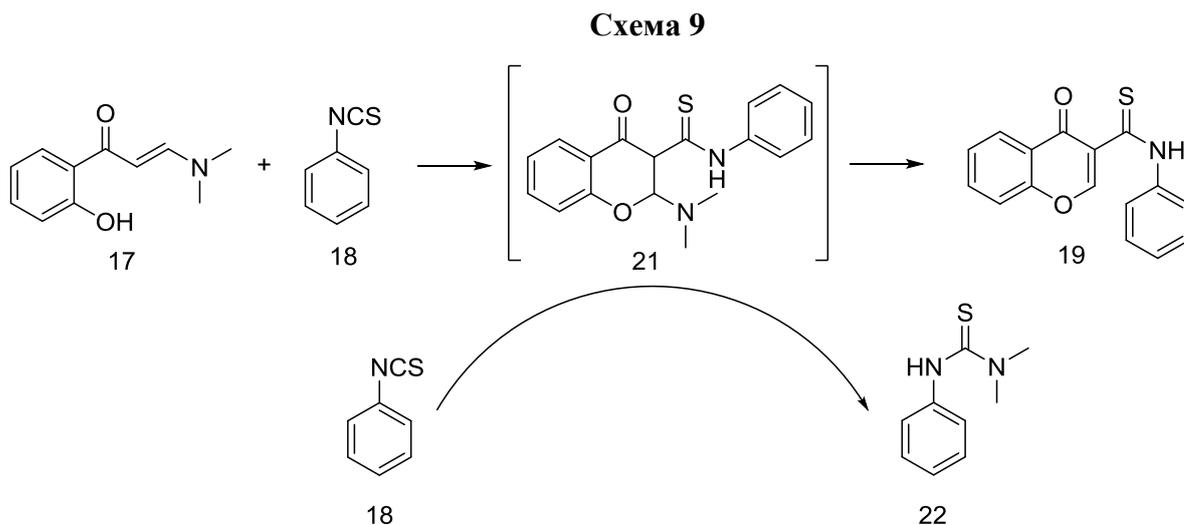
Схема 8



Исследовалось влияние соотношения компонентов реакции на выход тиокарбоксамиды. При добавлении 1 – 1.5 эквивалентов изотиоцианата в реакционной среде оставалось большое количество исходного гидроксариленаминона, тогда как в присутствии 3 эквивалентов изотиоцианата значительно увеличивалось количество

побочных продуктов. При использовании 2 эквивалентов изотиоцианата также наблюдалось образование побочного продукта **20**, что свидетельствовало о частичном разрушении реагента. Оптимальным оказалось 2.2 эквивалента изотиоцианата по отношению к гидроксариленаминону.

Второй эквивалент изотиоцианата **18** необходим для связывания диметиламинной группы, отщепляющейся при образовании хромонового цикла. Соответствующее производное тиомочевины **22** также было зафиксировано среди продуктов реакции (схема 9).



Исследовалось влияние заместителей в бензольном цикле изотиоцианатов **25a-j** на выход тиокарбоксамидов **26a-j** (табл. 2). Синтезировали различные арилизоцианаты взаимодействием анилинов **23a-j** с тиофосгеном **24** по известной методике в присутствии триэтиламина. В качестве растворителей использовались ацетон, дихлорметан, хлороформ, этилацетат в зависимости от растворимости исходных аминов. Реакцию изотиоцианатов **25a-j** с гидроксариленаминоном **17** проводили в ДМФА при температуре 120 °С (схема 10).

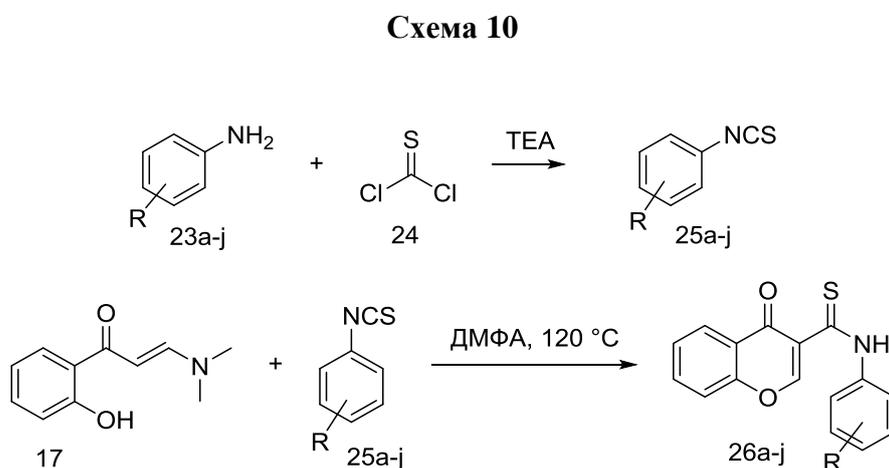


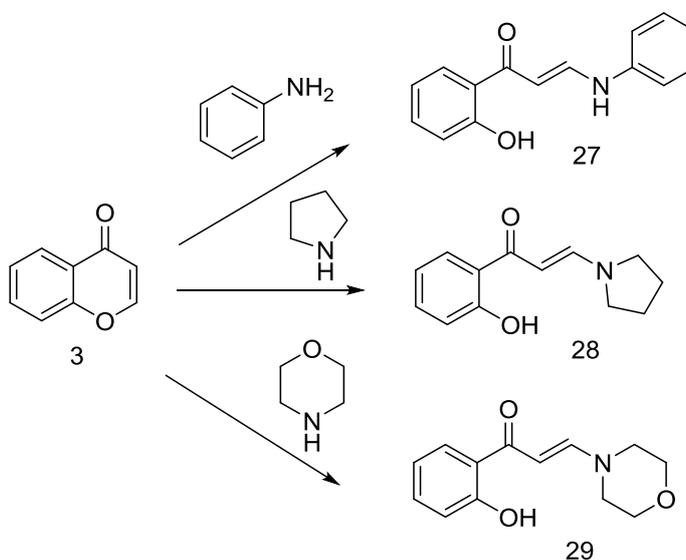
Таблица 2. Влияние заместителей в бензольном цикле изотиоцианатов 25а-ј на выход тиокарбоксамидов 26а-ј

№	R	Выход %
26а	H	68
26b	4-Br	53
26с	3-Me	42
26d	4-F	15
26е	2,4-Cl	61
26f	3,5-Cl	63
26g	2-OMe	49
26h	4-NO ₂	75
26i	4-COOEt	74
26j	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 **26**.

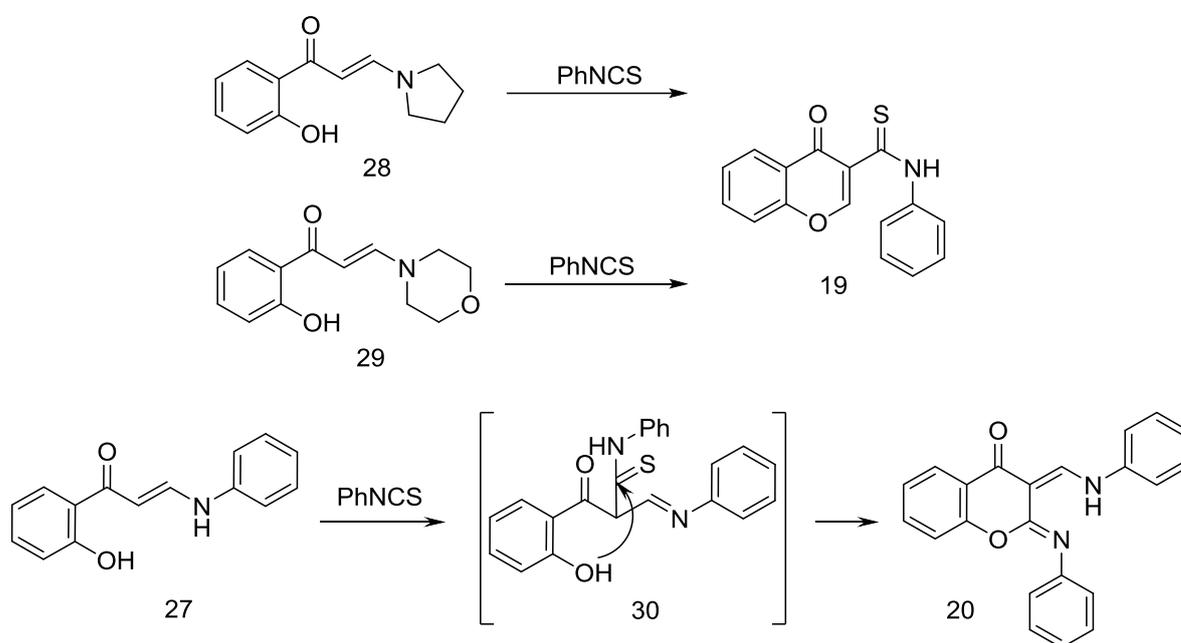
Исследовалось влияние природы аминогруппы в енаминонах на протекание реакции с изотиоцианатами. Енаминоны, содержащие анилиновый (**27**), пирролидиновый (**28**) и морфолиновый (**29**) фрагменты получили взаимодействием соответствующих аминов с хромоном **3** (схема 11).

Схема 11



Оказалось, что из енаминов **28** и **29**, содержащих третичные аминогруппы образуются тиокарбамоилхромоны с выходами соизмеримыми с енамином **17**, в то время как реакция фенилизотиоцианата с енамином **27**, содержащим вторичную арильную аминогруппу, привела к образованию 3-[(фениламино)метил]-2-(фенилимино)хроман-4-она **20**, т.е. циклизация проходила с участием тиокарбонильной группы (схема 12). 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 12



Структура соединения **20** была подтверждена с помощью двумерных гомо- и гетероядерных корреляционных методик ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC.

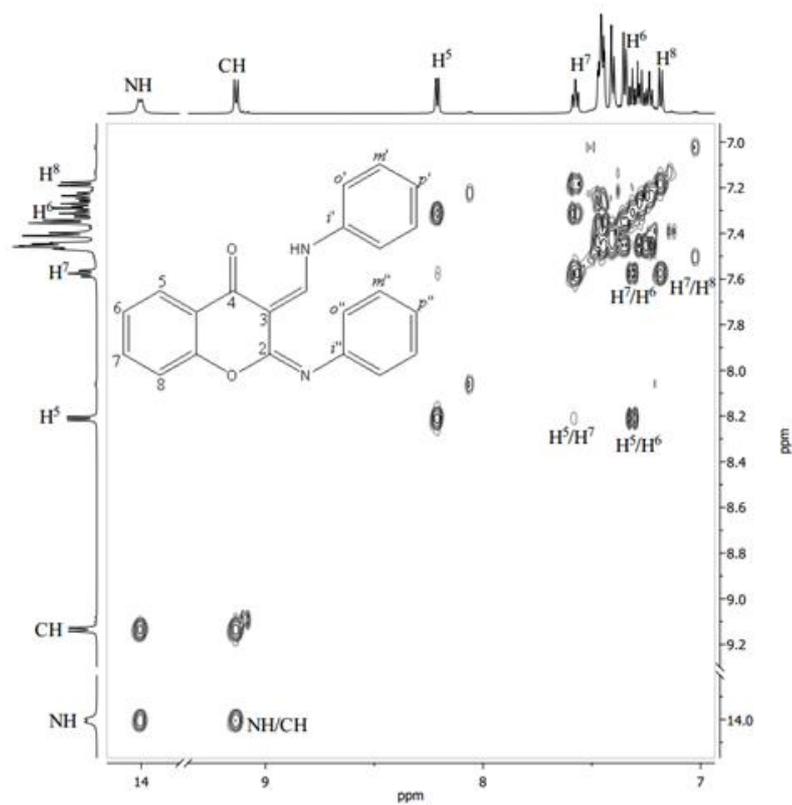


Рис. 2. Фрагмент ^1H - ^1H COSY спектра соединения **20**

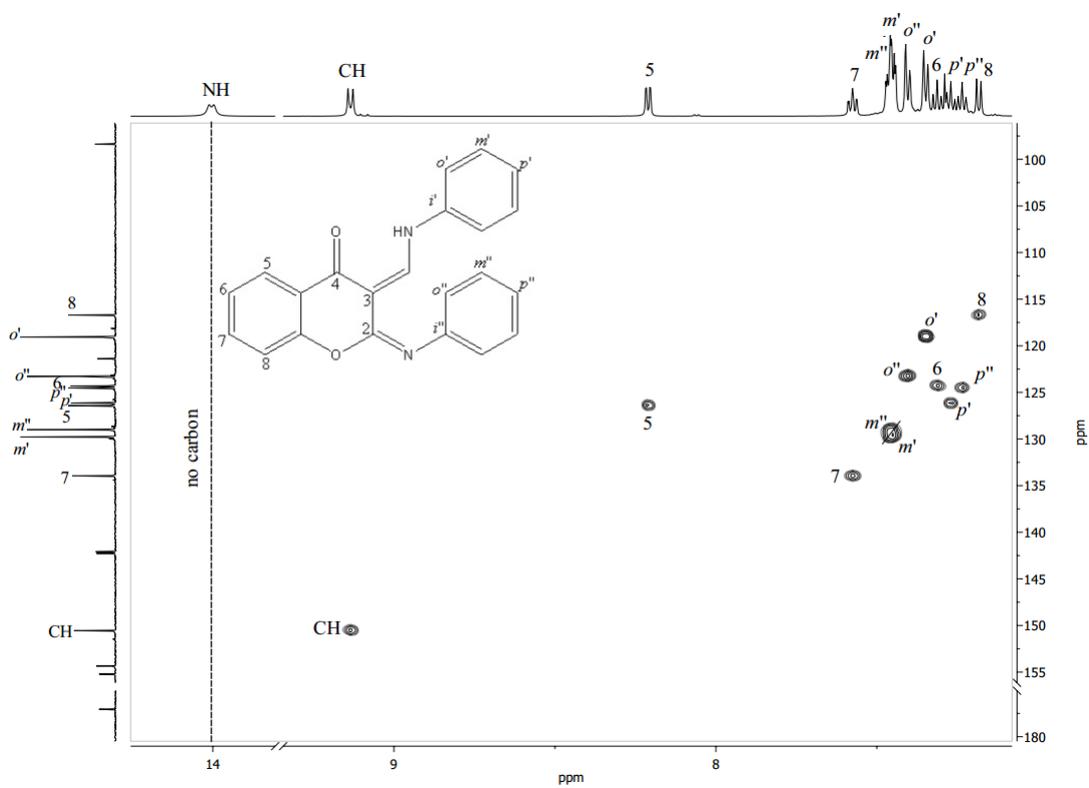


Рис. 3. Фрагмент ^1H - ^{13}C HSQC спектра соединения **20**

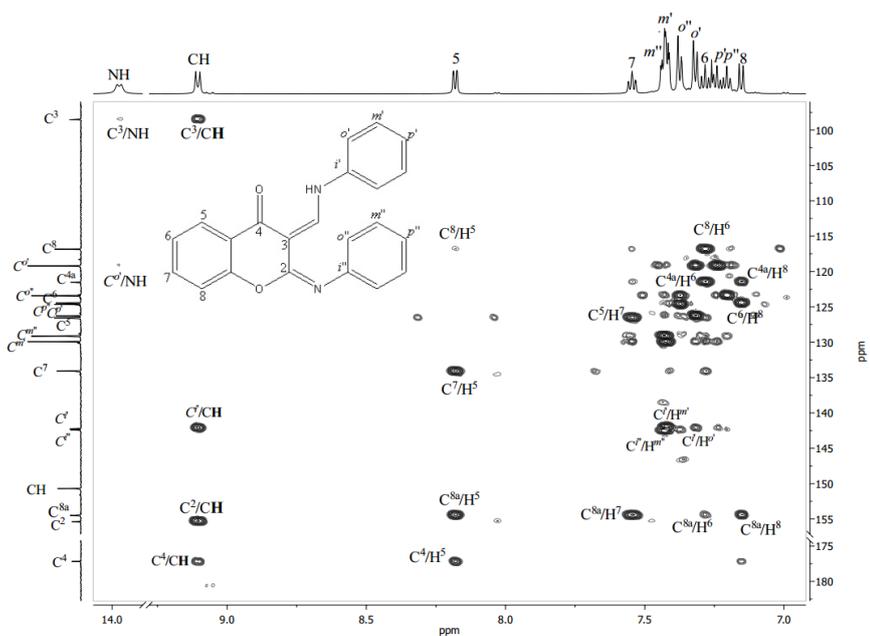


Рис. 4. Фрагмент ^1H - ^{13}C НМВС спектра соединения **20**

Дальнейший анализ показал, что вещество **20** может существовать в растворе в двух таутомерных формах, которые взаимно преобразуются через перенос протонов между атомами азота (рис.5)

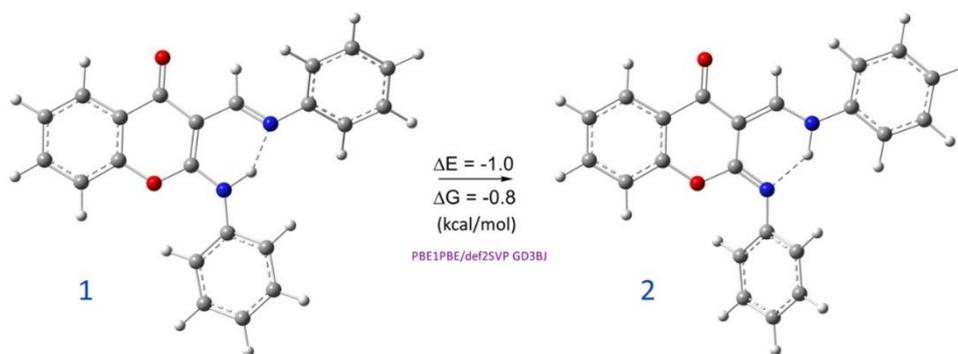


Рис.5 Полностью оптимизированные таутомерные формы соединения **20**

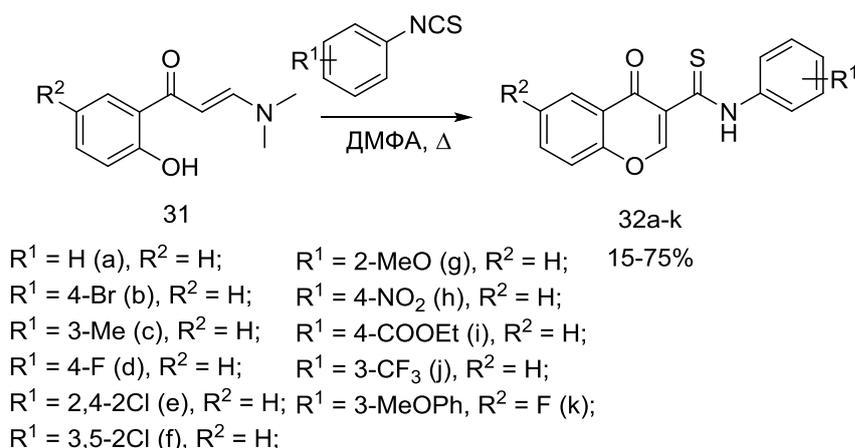
Для объяснения экспериментально наблюдаемого преобладания формы **2** было выполнено квантово-химическое моделирование таутомерного равновесия в приближении изолированных молекул методом функционала плотности с учетом дисперсионного взаимодействия (PBE1PBE/def2SVP GD3BJ). Для обеих таутомерных форм характерно 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.

Таким образом, в синтезе тиокарбамоилхромонов необходимо использовать енамины, содержащие третичный атом азота, среди них наиболее доступными являются соединения, получаемые из гидроксиацетофенонов и диметилацеталя диметилформамида.

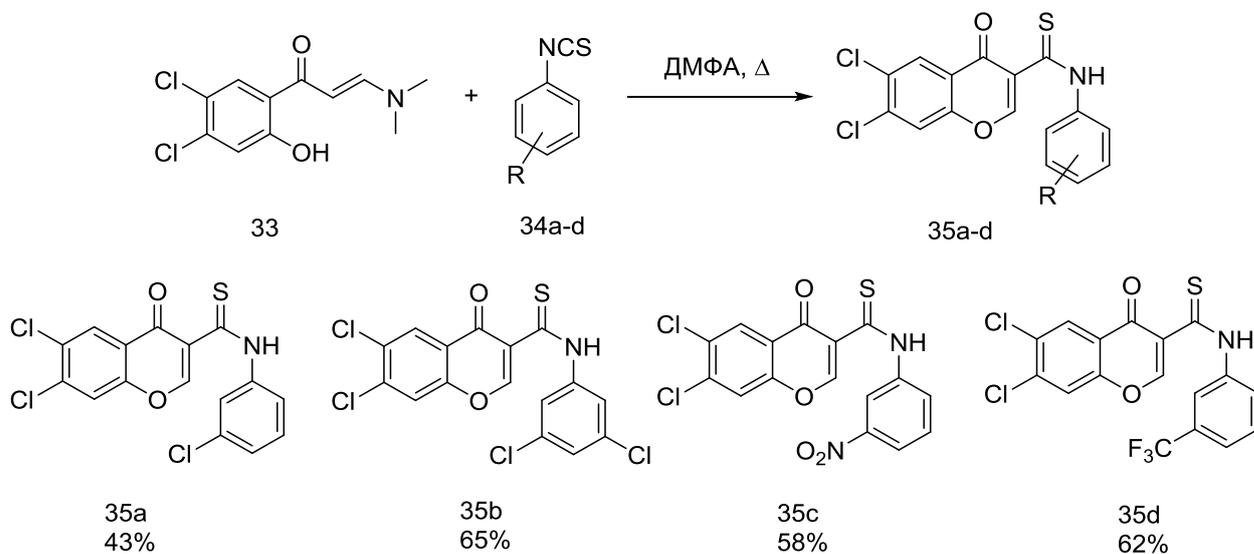
В целом, можно заключить, что разработанный нами метод имеет общий характер и позволяет получать 3-тиокарбамоилхромоны **32a-k** с различными заместителями (схема 13).

Схема 13



Метод позволил, в частности, получить дихлорпроизводные тиокарбамоилхромонов **35a-d**, содержащие заместители в бензольном цикле тиоамидного фрагмента, представляющие как показали дальнейшие испытания, интерес в качестве потенциальный препаратов против золотистого стафилококка (схема 14).

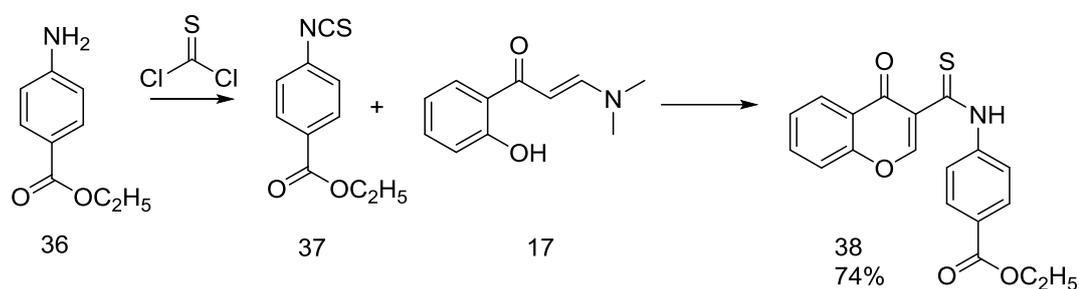
Схема 14



2.1.3. Синтез водорастворимых тиокарбамоилхромонов.

В связи с тем, что для практического использования часто необходимы хорошо растворимые формы, нами был синтезирован 4-карбоксиэтилфенилизотиоцианат **37**, который содержит сложноэфирную группу, и на его основе получили соответствующий тиокарбоксамид **38** (схема 15), обладающий высокой растворимостью в органических растворителях.

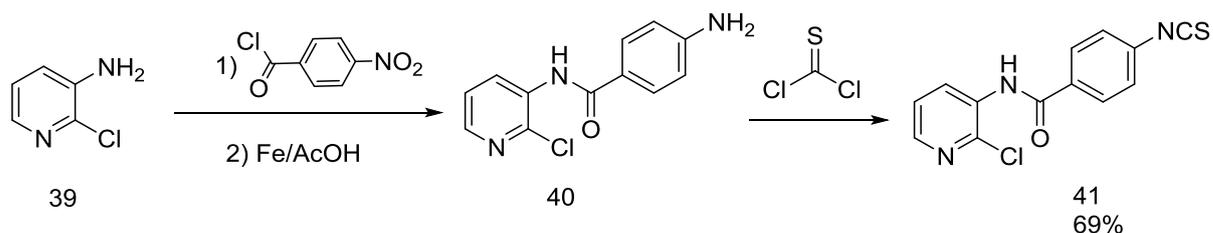
Схема 15



В медицине, в качестве фармацевтических субстанций, распространено использование солевых форм биологически активных соединений. Мы пытались гидролизовать сложноэфирную группу, преимущественно в кислой среде, т.к. в присутствии щелочей хромоновый цикл разрушается. Однако нам не удалось осуществить задуманное.

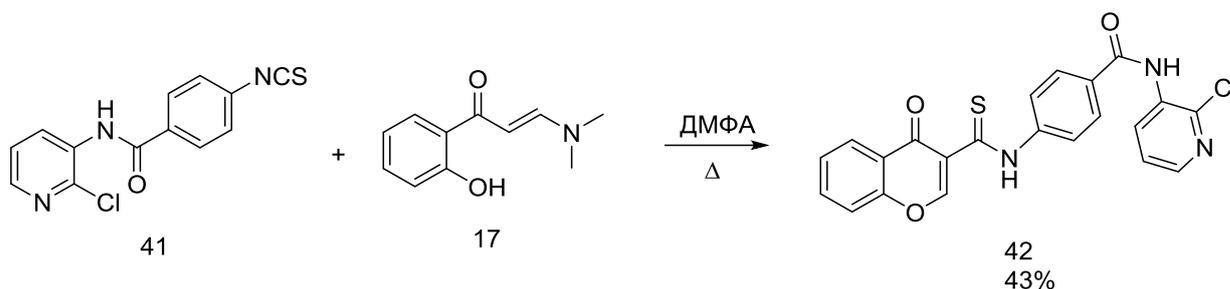
Более успешным оказалось использование пиридинового цикла в качестве водорастворимого фрагмента. Пиридин, проявляя основные свойства, образует соли в кислой среде. Таким образом, нам бы удалось избежать разрушения хромонового цикла. Нами был выбран 3-амино-2-хлорпиридин в качестве исходного соединения, поскольку наличие атома хлора могло усилить биологическую активность. Однако получить изотиоцианат на таком соединении не удалось. N-(2-хлорпиридин-3-ил)изотиоцианатбензамид **41** получили из амина **40**, который синтезировали взаимодействием 3-амино-2-хлорпиридина **39** с хлорангидридом п-нитробензойной кислоты, с последующим восстановлением Fe в уксусной кислоте (схема 16).

Схема 16



Взаимодействие изотиоцианата **41** с енамином **17** привело к образованию тиокарбоксамида **42** (схема 17).

Схема 17



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

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

2.2. Реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов.

Синтетические возможности хромонов связаны, прежде всего, с наличием двух электрофильных центров в бензопирановой структуре (С2 и С4) 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 С=С 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

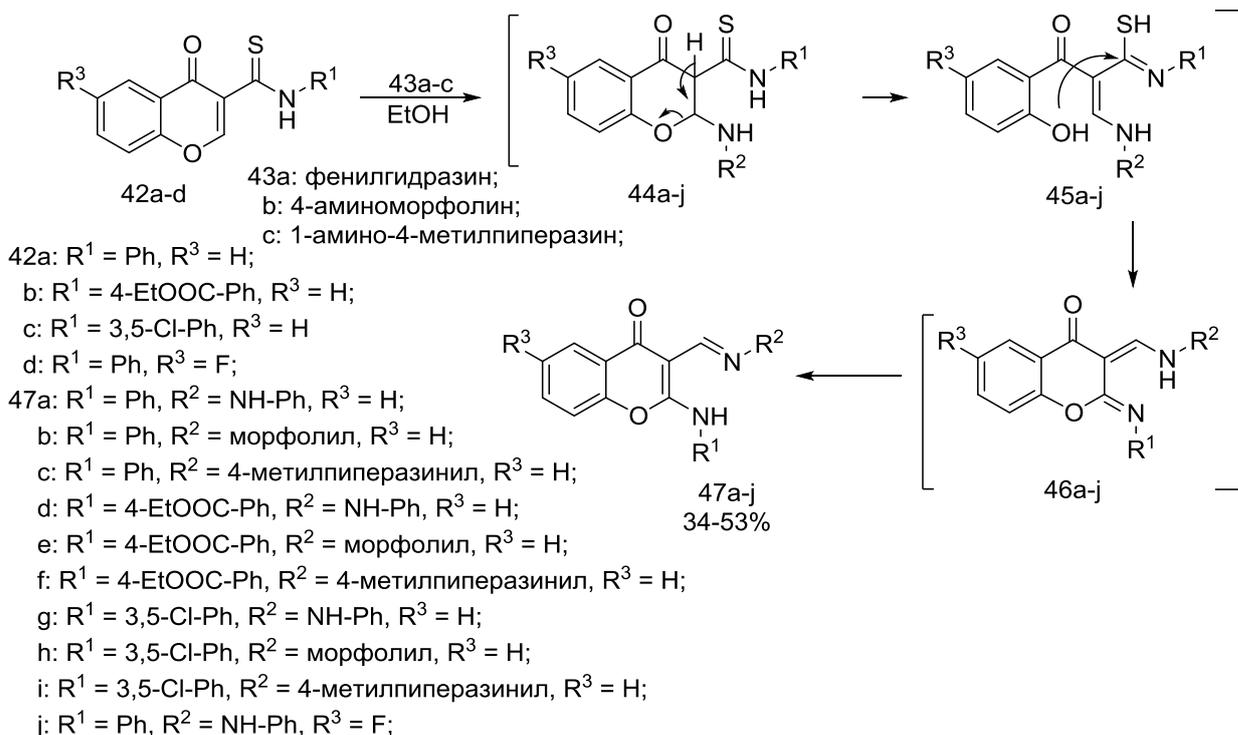
нуклеофила. Преимуществом тиокарбамоилхромонов по сравнению с карбамоилхромонами является возможность проведения не только нуклеофильных реакций по двойной связи, но и электрофильных реакций по тиокарбонильной группе.

2.2.1. Взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с гидразинами.

Исследовалось взаимодействия 3-тиокарбамоилхромонов с различными гидразинами и аминами.

Нами показано, что взаимодействие 3-ТКХ **42a-d** с гидразинами **43a-c** в спирте приводит к образованию 3-((R-гидразоно)метил)-2-(ариламино)-4*H*-хромен-4-онов **47a-j** (схема 18). Реакция сопровождается последовательными процессами, включающими реакцию Михаэля, проходящей по γ -пироновому кольцу в положении С-2, за которой следует ретро-реакция Михаэля с раскрытием пиронového цикла (**44a-j**) и циклизация с участием гидроксильной группы (**45a-j**), приводящей к новому пироновому циклу (**46a-j**) и на последней стадии происходит перераспределение связей, которое завершается образованием гидразоноаминохромонов **47a-j**. Обращает на себя внимание тот факт, что стадия циклизации протекает с участием тиокарбонильной группы, в результате которой образуются гидразоноаминохромоны **47**, а не сопровождается замещением анилинового фрагмента, как это происходит в реакциях нуклеофилов с карбамоилхромонами.

Схема 18



Структура соединений доказывалась на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре полученных соединений наблюдаются полосы поглощения C=O группы (1610 см^{-1}), C=N гидразонного фрагмента (1570 см^{-1}) и связи N-N в области $1440\text{--}1460\text{ см}^{-1}$.

В масс-спектрах соединений наряду с молекулярным пиком присутствует соизмеримым с ним по интенсивности пик ($[M-92]^+$ - для соединений **47a**, **47d**, **47g**, **47j**; $[M-86]^+$ - для соединений **47b**, **47e**, **47h** и $[M-99]^+$ - для соединений **47c**, **47f**, **47i**, образующиеся, по-видимому, при разрыве связи N-N в гидразонных фрагментах. Также во всех случаях наблюдался молекулярные пики фрагментов 2-анилино-3-метилхромона и 2-гидроксиацетофенона. Однозначно структура продуктов была установлена на примере соединения **47j** с помощью двумерной спектроскопии ЯМР. Для этой цели было проведено полное отнесение всех сигналов в спектрах протонов и атомов углерода-13. Сигналы протонов фенильных остатков, а также сигналы протонов безнилиденового кольца хромона имеют форму характерных мультиплетов и находятся в области 6.7–7.8 м.д., что соответствует области ароматических протонов в спектре. В более слабом поле находится три синглета с химическими сдвигами 8.48, 10.37 и 11.78 м.д. Сигналы принадлежат одному протону при sp^2 -гибризованном атоме углерода и двум NH-группам, соответственно. Из одномерного ^1H -спектра не ясно, является ли CH фрагмент частью линейной структуры или частью хромонового гетероцикла. С помощью двумерного эксперимента ^1H - ^{13}C HSQC была обнаружена корреляция протона (δ 8.48 м.д.) с атомом углерода-13, который имеет химический сдвиг 134.5 м.д. Такой химический сдвиг не может принадлежать атомам углерода ни 2, ни 3 положения, значит, указанный фрагмент CH является частью линейной структуры. Следовательно, положения 2 и 3 хромона являются замещенными. Из ^1H - ^1H COSY спектра были обнаружены корреляции слабой интенсивности протонов NH с протонами орто-положения фенильных колец. Т.е. бензольные кольца присоединены к оставшейся части молекулы через NH-группы. Также в COSY обнаружено взаимодействие одного из протонов NH с протоном CH фрагмента ($\delta_{\text{NH}}/\delta_{\text{CH}}$ 10.37/8.48). В одномерном спектре спиновое расщепление не наблюдается, поэтому в COSY проявляется взаимодействие именно через 4 химические связи, а связывающим апротонным атомом является азот. В итоге, хромон замещен по 2 и 3 положению остатком анилина и фенилгидразонометила, соответственно. Указывающие на это кросс-пики были обнаружены в ^1H - ^{13}C HMBC спектре. Концентрация растворов и время получения 1D-экспериментов были выбраны в соответствии с рекомендациями [113].

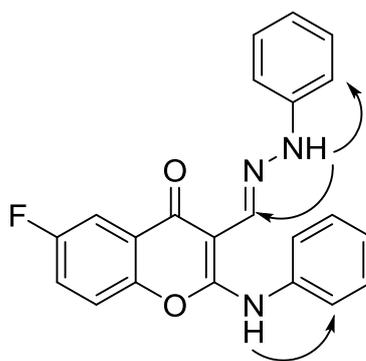
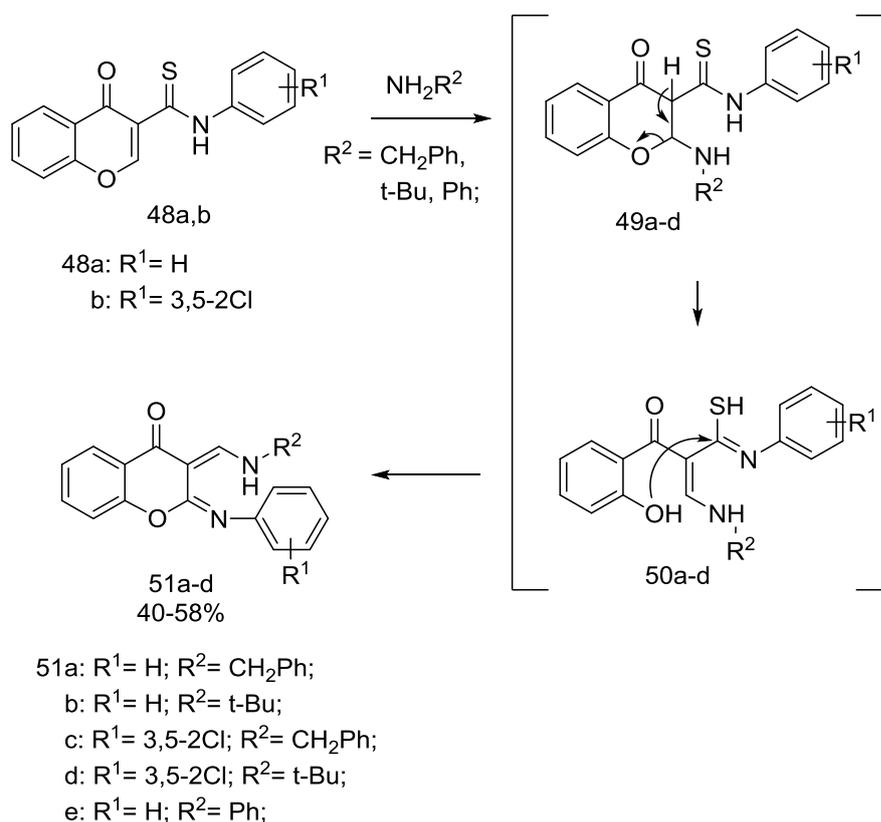


Рис. 6. Спиновое взаимодействие, обнаруженное в COSY соединения 47j

2.2.2. 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, по-видимому, в результате последовательных превращений, представленных на схеме, образуются 3-[(фениламино)метилен]-2-(фенилимино)хроман-4-оны **51a-d** (схема 19).

Схема 19



Структура соединений доказывалась методами ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии.

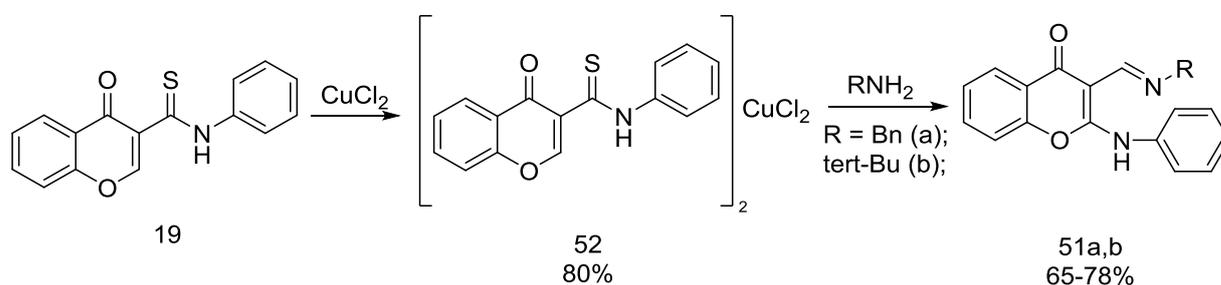
Заметим, что реакция с аминами требует нагревания, в связи с чем увеличивается количество побочных продуктов и снижается выход реакции. Нами был разработан способ активации таких реакций тиокарбамоилхромонов за счет образования комплексов последних с металлами.

На наш взгляд, наиболее медленной стадией является присоединение нуклеофила к двойной связи пиринового цикла. Известно, что тиамины в отличие от амидов проще образуют комплексы с металлами. Мы предположили, что комплексы тиокарбамоилхромонов с металлами могут образовываться с участием тиольной группы тиоимидольной формы тиамида. 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. На основании данных масс-спектрометрии мы предположили, что комплекс **52** включает в себя два лиганда и один атом меди.

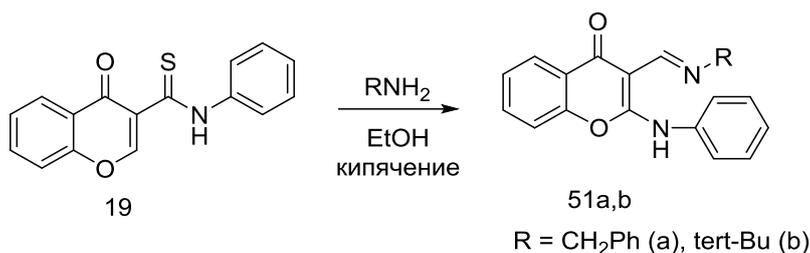
Действительно, оказалось, что реакции этого комплекса в спирте с бензиламином и с трет-бутиламином, несмотря на стерические препятствия, проходят при комнатной температуре за несколько секунд (схема 20).

Схема 20



В тоже время, для проведения реакции самого тиокарбамоилхромона с бензиламинами или трет-бутиламином требуется длительное кипячение в спирте (схема 21).

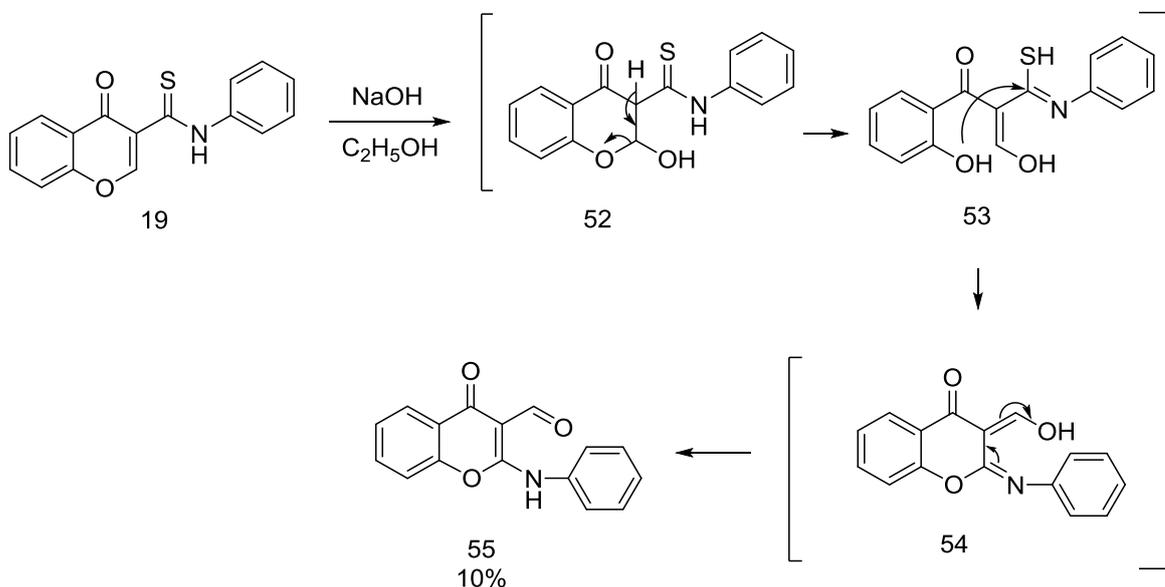
Схема 21



2.2.3. Реакция 3-тиокарбамоилхромона с щелочью.

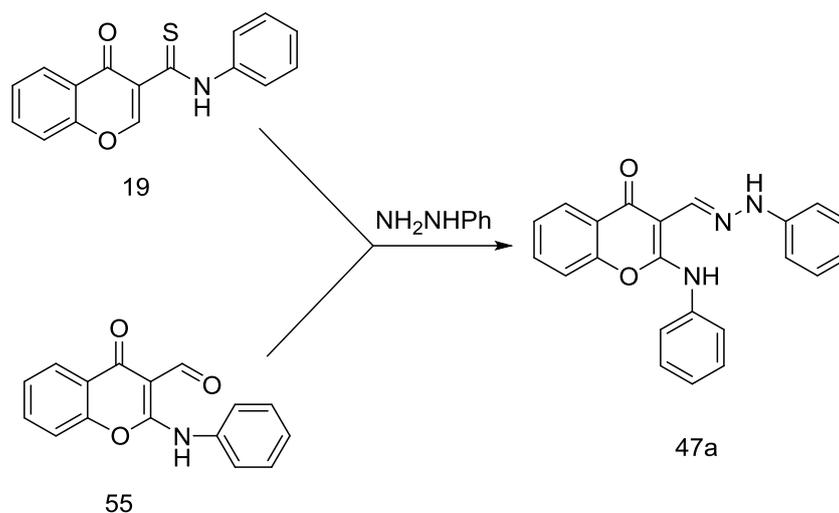
Взаимодействие с O-нуклеофилами исследовалось на примере реакции тиокарбамоилхромона с гидроксидом натрия в спирте. В результате реакции образовалась сложная смесь продуктов, из которой удалось выделить 2-анилино-3-формилхромон **56**. По-видимому, процесс идет через стадии присоединения гидроксид аниона по двойной связи, раскрытия цикла **52**, циклизации по тиокарбонильной группе **53** и последующему перераспределению связей **54**, приводящей к образованию формилхромона **55**, ранее описанного в литературе (схема 22).

Схема 22



При взаимодействии полученного альдегида с фенилгидразином был получен продукт **47a**, аналогичный синтезированному в реакции с тиокарбамоилхромонами, их спектры оказались идентичными (схема 23).

Схема 23

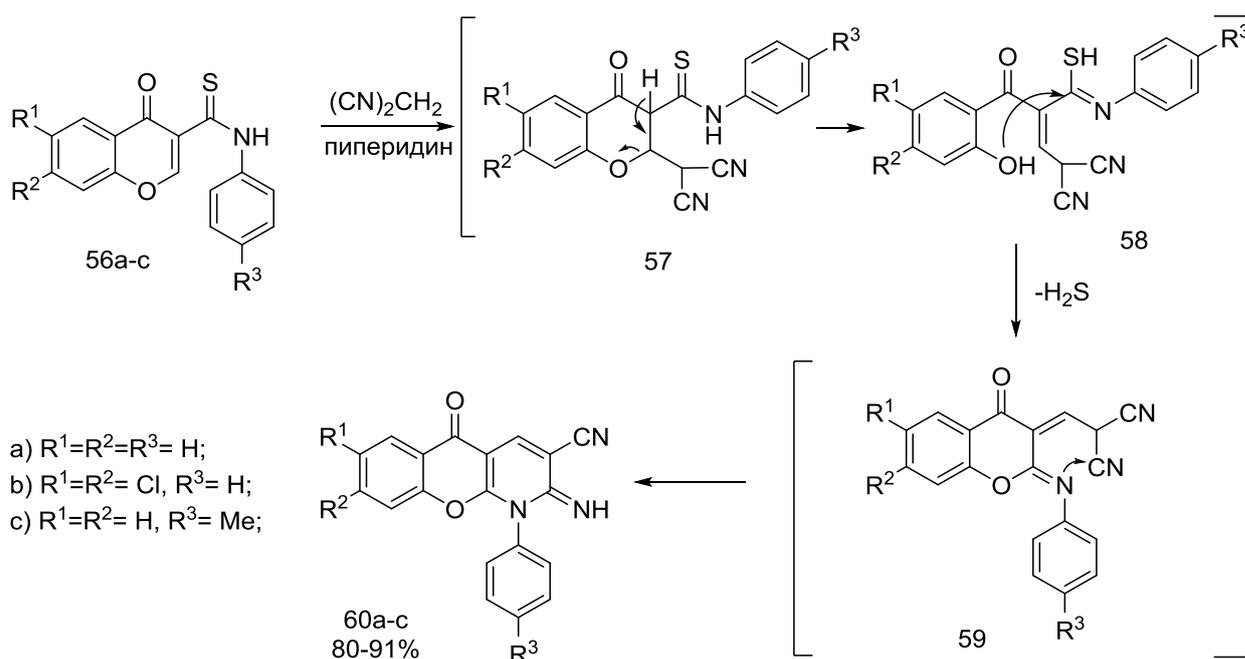


Приведенный материал свидетельствует о том, что наличие тиокарбонильной группы в тиокарбамоилхромомах позволило осуществить реакции, проведение которых маловероятно для карбамоилхромонов.

2.2.4 Реакции 3-тиокарбамоилхромонов с малонитрилом.

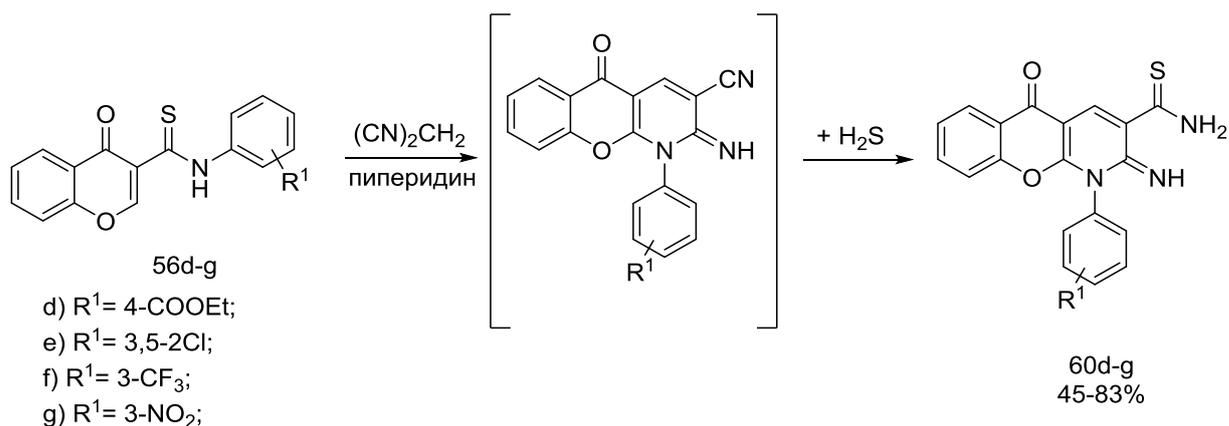
Исследовалось взаимодействие 3-ТКХ с С-нуклеофилом, в качестве которого выбрали малонитрил. В данном случае, что протекание реакции сильно зависит от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте. При наличии донорных заместителей взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов **56a-c** с малонитрилом в спирте в присутствии триэтиламина приводит к образованию 2-имино-5-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **60a-c**. Реакция сопровождается последовательными процессами, включающими реакцию Михаэля, проходящей по γ -пироновому кольцу в положении С-2, за которой следует ретро реакция Михаэля с раскрытием пиронного цикла (**57**) и циклизации с участием гидроксильной группы (**58**), приводящей к новому пироновому циклу (**59**) и на последней стадии происходит гетероциклизация, которая завершается образованием хромено[2,3-*b*]пиридинов **60a-c** (схема 24). Т.е., стадия циклизации под действием окси-группы протекает с участием более реакционноспособной, чем карбонильная, тиокарбонильной группы и не сопровождается замещением анилинового фрагмента, как это происходит в реакциях, N-замещенных 3-карбамоилхромонов с малонитрилом.

Схема 24



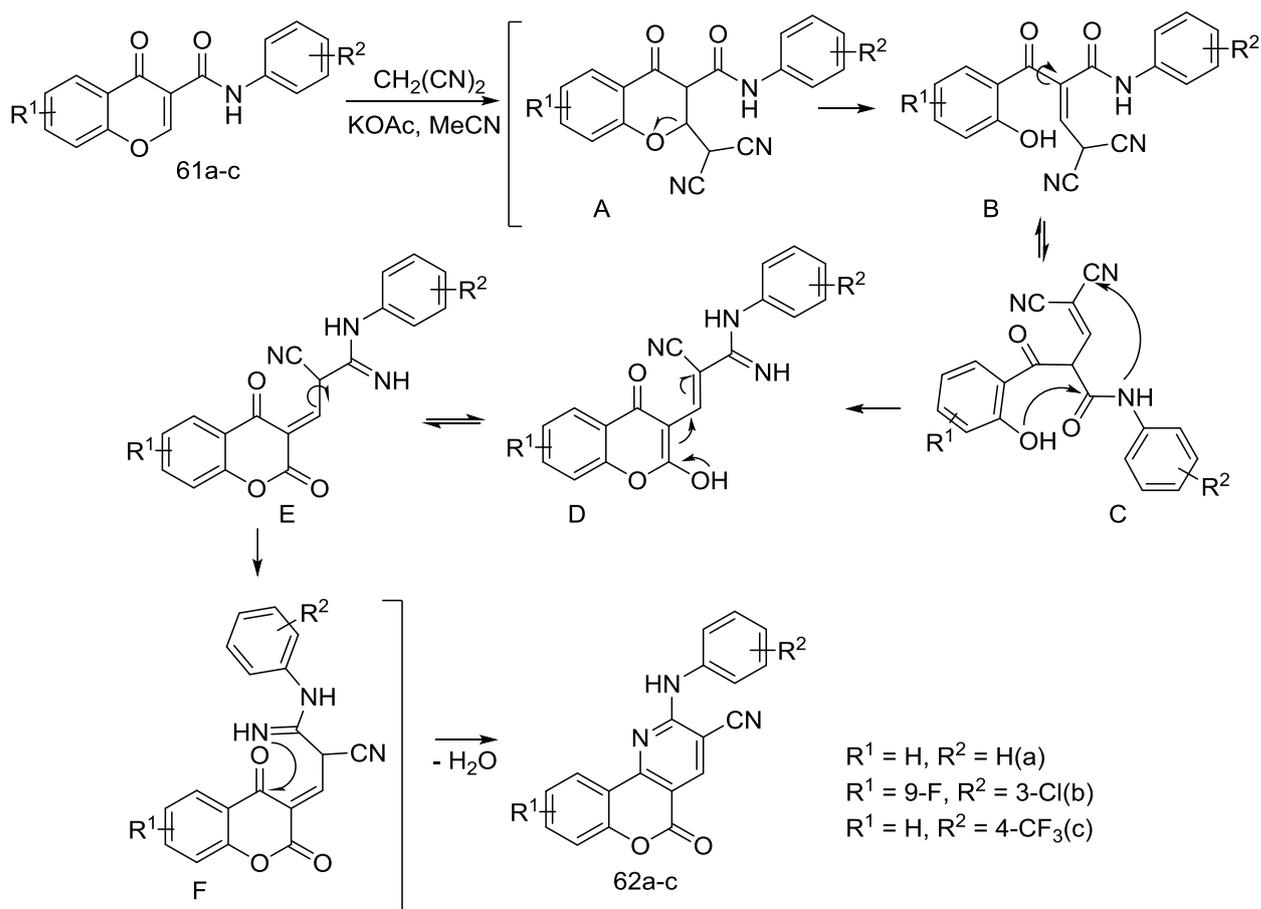
Электроноакцепторные заместители способствуют присоединению сероводорода к нитрильной группе пиридинового кольца, выделяющегося в реакции с образованием первичного тиоамида **60d-g** (схема 25).

Схема 25



Промежуточным вариантом оказалась реакция с фторзамещенным тиокарбамоилхромоном **56h**, в результате которой была выделена смесь продуктов **60h-1** и **60h-2** в соотношении 3:2, которое было установлено по интегралам протонов в 1H -ЯМР спектре.

Схема 27

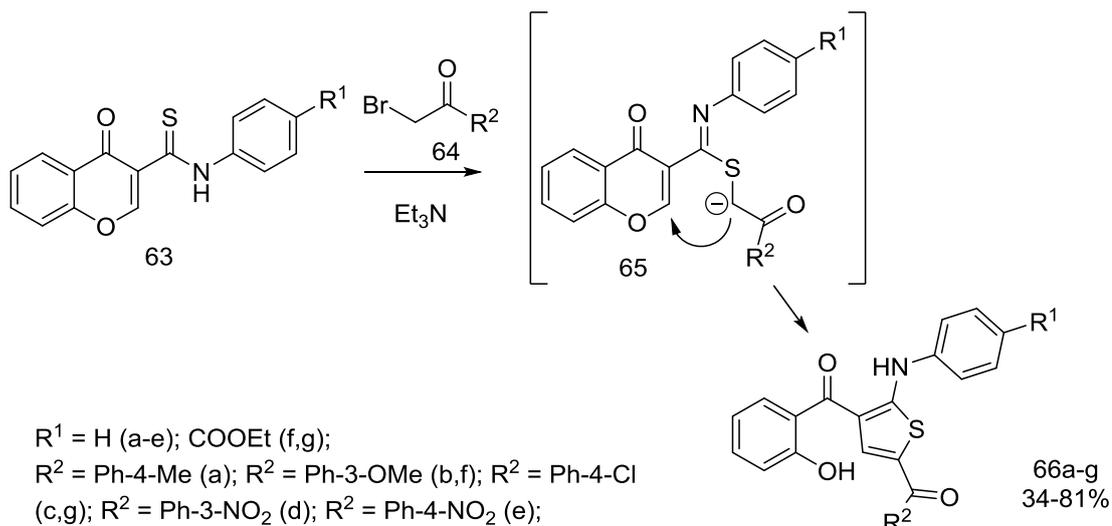


2.2.5. Электрофильные реакции тиокарбамоилхромоннов.

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

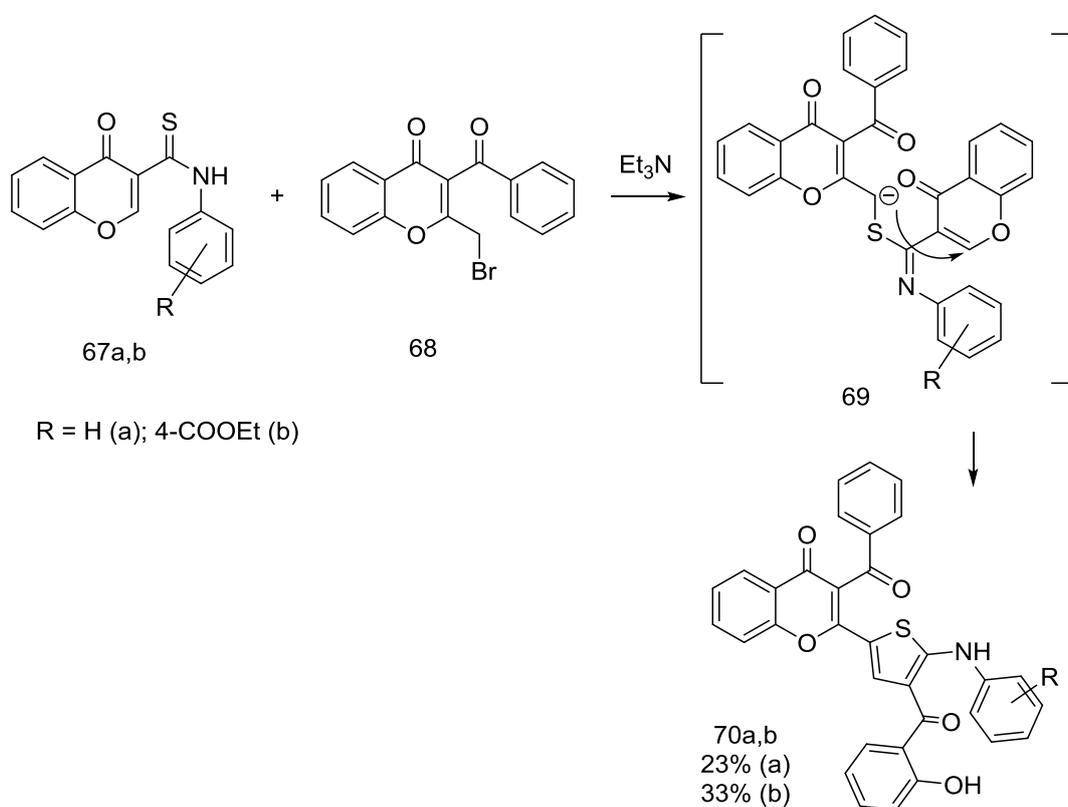
Нами показано, что реакция 3-ТКХ **63** с бромкетонами **64** приводит к образованию (2-анилино-5-ароилтиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанонов **66a-g** (схема 27). Процесс начинается с нуклеофильного замещения атома галогена в бромкетоне **64**, затем происходит генерация аниона и циклизация по второму положению хромона **65** в тиофен **66**. В литературе описано превращение под действием бромкетона соединения, содержащего тиокарбамоилформильный фрагмент в похожее производное тиофена [110]. Исследовалось влияние растворителя на протекание реакции 3-тиокарбамоилхромоннов с бромкетонами. Оказалось, что с наибольшим выходом тиофен образуется при проведении реакции в ацетонитриле, в котором продукт выпадает в осадок, тогда как в других растворителях (хлороформ, ацетон, ТГФ, этанол) он находится в растворенной форме в смеси с побочными продуктами и требует более трудоемкой очистки.

Схема 28



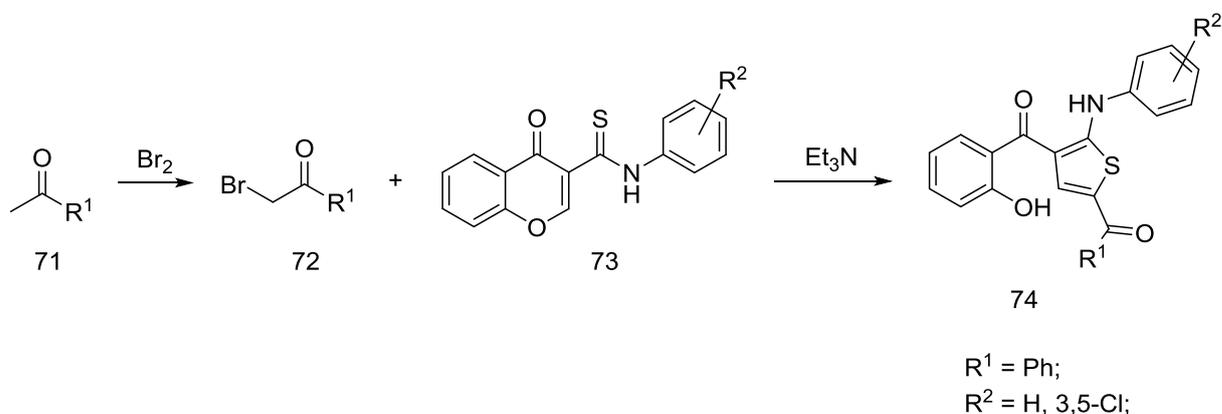
В связи с тем, что хромоны являются электрооакцепторной системой можно было предположить, что после взаимодействия хромонов, содержащих бромметильный фрагмент, с тиокарбонильной группой тиокарбоксамидов образующийся метиленовый фрагмент при тиоэфирной группе будет способен вступать в дальнейшие превращения в присутствии оснований. Действительно, оказалось, что при взаимодействии хромона **68** с тиокарбоксамидами образуются соответствующие хромонсодержащие тиофены **70a,b** (схема 29).

Схема 29



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 (схема 30).

Схема 30



Таким образом, нами впервые показана возможность проведения реакций рециклизаций хромонов, содержащих электроноакцепторные 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 не описанных производных диацетиламинотиофенов, содержащих фенольные фрагменты из 3-тиокарбамоилхромонов и бромкетонов.

Диацетиламинотиофены, обладают широким спектром биоактивности, они исследуются в качестве противовирусных [117], противогрибковых и противомикробных соединений [118], в том числе ингибирующих лекарственную устойчивость различных патогенных бактерий [119, 120], а также антипролиферативных средств [121].

В наших реакциях с электрофильными реагентами получают ранее не описанные диацетиламинотиофены, содержащие фенольные фрагменты, которые представляют самостоятельный интерес в качестве биоактивных соединений и способны к дальнейшей функционализации под действием электрофилов.

2.3. 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 этого заболевания является весьма востребованной задачей в настоящее время.

Наш новый подход позволил получать дихлорпроизводные тиоамидов, содержащие заместители в бензольном цикле тиоамидного фрагмента. Были получены хромоны **LHC 1216-19** с рядом заместителей (рис.7), которые передали на испытание в лабораторию генной инженерии патогенных микроорганизмов центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (исследование проводилось под руководством проф., д-р биол. наук, в. н. с. Ю.М. Романовой).

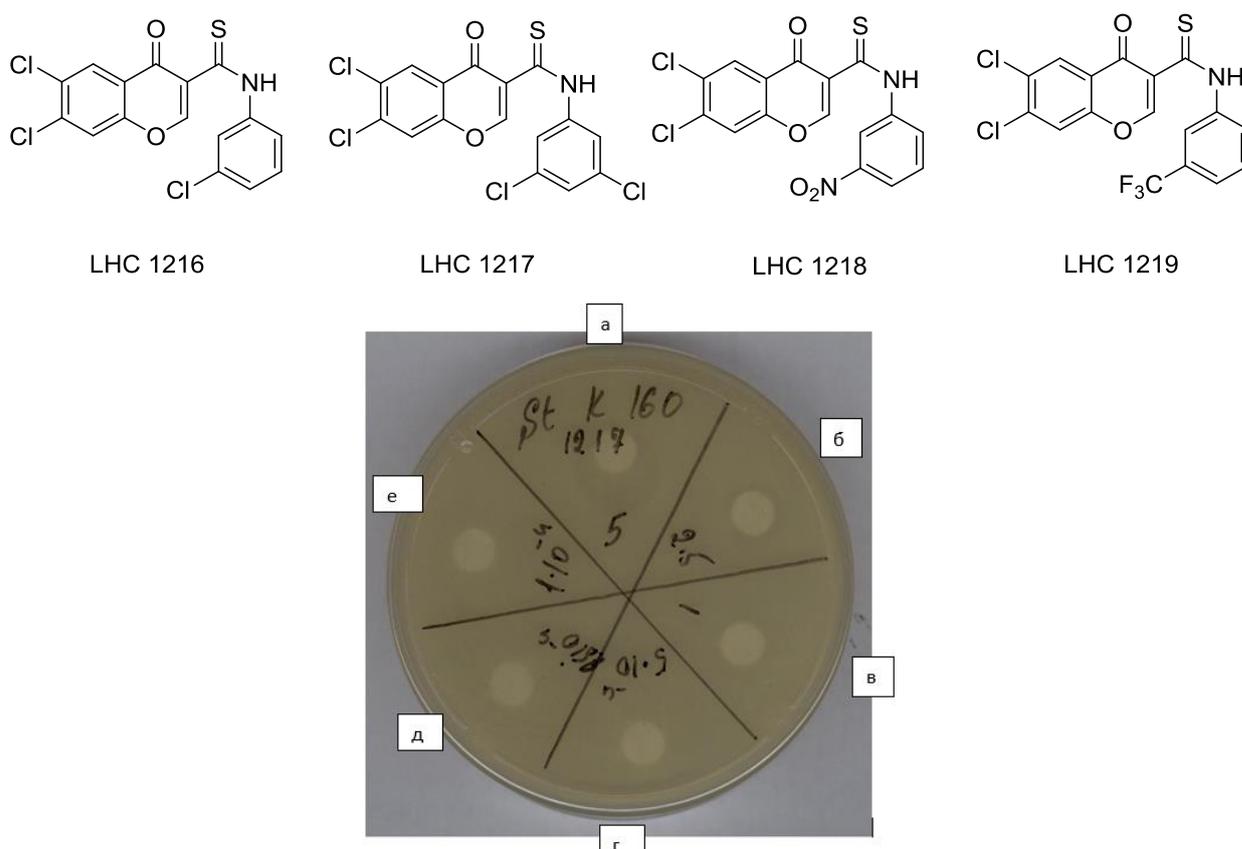


Рис. 7. Исследование противомикробной активности проводили методом дисков.

В данном методе исследуемые вещества растворяются в воде или ДМСО в определенных концентрациях. Растворами с максимальной концентрацией веществ пропитываются бумажные диски, которые затем раскладывают на питательную среду в чашке Петри, засеянную штаммом бактерий, к которым определяется чувствительность. Питательная среда инкубируется сутки при 37 °С, после чего измеряется зона лизиса вокруг дисков.

Для определения порога чувствительности к определенному веществу данный метод повторяют, пропитывая диски растворами с определенными концентрациями исследуемого вещества.

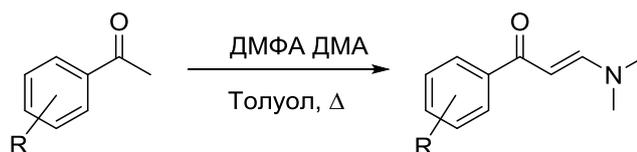
Для нашего соединения **ЛНС 1217** при концентрации вещества 5 мкг/мл и 2.5 мкг/мл видны зоны лизиса.

Таким образом, испытания показали, что хромон **ЛНС 1217** 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.

Глава 3. Экспериментальная часть.

ЯМР спектры были записаны на спектрометрах Bruker AM-300 (^1H : 300 МГц; ^{13}C : 75 МГц), Bruker Avance 400 (^1H : 400 МГц; ^{13}C : 101 МГц), Bruker DRX500 (^1H : 500 МГц; ^{13}C : 125 МГц), Bruker Avance 600 (^1H : 600 МГц; ^{13}C : 151 МГц) с использованием CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$. Данные ^1H ЯМР приводятся для химического сдвига (δ ppm), мультиплетности (с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублетов дублетов, т = триплет, м = мультиплет, квад = квадруплет), констант взаимодействия в герцах (Гц). Данные ^{13}C ЯМР приводятся для химических сдвигов. Химический сдвиг привязывается к остаточному пику растворителя. Двумерный корреляционный спектр был записан стандартными средствами, включающими программное обеспечение Bruker. ИК спектры регистрировались на спектрометре Bruker ALPHA в таблетках KBr. Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT CH-6 с прямым вводом образца в источник излучения, энергия ионизации 70 эВ и управляющее напряжение 1.75 кВ. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на приборе Bruker micrOTOF II с использованием электроспрея в качестве метода ионизации. Температура плавления измерялась с помощью аппарата Voetius и не корректировалась. Мониторинг реакции проводился методом ТСХ на хроматографических пластинах Merck 60 F254 UV-254.

Синтез енаминонов. Общая методика.



К раствору ацетофенона (10 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли диметилацеталь диметилформаида (20 ммоль, 2 экв.), затем кипятили до окончания реакции. Контроль за протеканием реакции осуществлялся методом ТСХ. После охлаждения раствора до комнатной температуры осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола. Выход составлял 80-90%.

Синтез арилизоотиоцианатов.



Способ 1.

В круглодонной колбе к раствору гидрокарбоната натрия (5.5 г, 65.7 ммоль) в 20 мл воды добавляют раствор анилина (21.9 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0 °С и в течение 30 минут при тщательном перемешивании прикапывают тиофосген (32.85 ммоль). После окончания прикапывания, раствор доводят до комнатной температуры и продолжают перемешиваться в течение 1 часа. После окончания реакции отделяют органическую фазу, промывают водой и высушивают ее над безводным сульфатом натрия. Органический слой упаривают, остаток перекристаллизовывают из гексана.

Этим способом были получены п-бром-, п-фтор-, 2,4-дихлор-, 3,5-дихлор-, п-нитрофенилизоотиоцианаты.

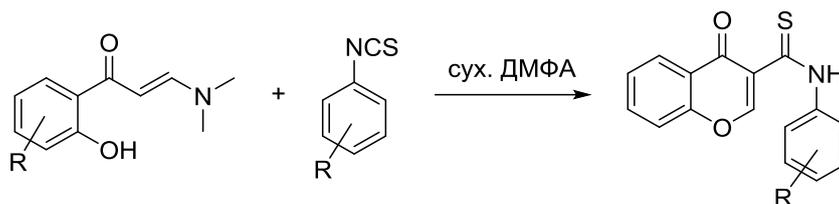
Способ 2.

В круглодонной колбе к раствору тиофосгена (1.1 ммоль) в дихлорметане (1 мл) прикапывают в течение 1 часа при перемешивании раствор анилина (1 ммоль) и триэтиламина (2 ммоль) в дихлорметане (2 мл). После окончания прикапывания раствор продолжают перемешивать в течение 6 часов при комнатной температуре. После окончания реакции, к реакционной смеси добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия равный по объему реакционной смеси, органический слой отделяют, промывают водой и сушат над безводным сульфитом натрия. Органическую фазу упаривают и остаток очищают флэш-хроматографией (элюент дихлорметан: гексан 1:5).

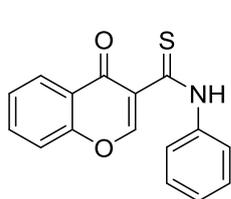
Данным способом были получены о-метокси-, м-метокси-, м-трифторметилфенилизоотиоцианаты, этил п-изоотиоцианатобензоат, N-(4-изоотиоцианатофенил)никотинамид, N-(2-хлоропиридин-3-ил)-4-изоотиоцианатобензамид.

Спектральные данные и температуры плавления полученных изоотиоцианатов, соответствовали справочным и литературным данным

Общая методика синтеза 3-тиокарбамоилхромонов.

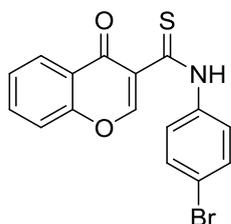


Смесь енаминона (1 ммоль) и изотиоцианата (2.2 ммоль) в 2 мл сухого ДМФА нагревали до 110 °С. Через 4-16 часов (протекание реакции отслеживали по ТСХ) осадок отделяли и промывали раствором ДХМ/гексан (1:10), затем при необходимости очищали колоночной хроматографией.



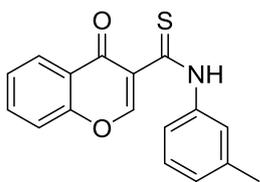
4-оксо-N-фенил-4H-хромен-3-карботиоамид (32a)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 68%. Желтые кристаллы. Т.пл. 122–123 °С. ИК: 2923, 1614, 1555, 1463, 1402, 1304, 757 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.72 (с, 1 H_{NH}), 9.76 (с, 1H), 8.37 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.92 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.83 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 7.65 – 7.52 (м, 2H), 7.47 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.32 (т, J = 7.4 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (75.47 МГц, DMCO-d_6) δ 178.6, 175.5, 163.4, 155.0, 138.9, 138.1, 135.3, 128.7 (2C), 126.6, 126.5, 125.7, 123.3 (2C), 122.7, 118.5; МС m/z (I, %) 281 (100), 247 [M – S]⁺ (87), 189 [M – NHC_6H_5]⁺ (7), 121 [Ph(CO)O]⁺ (28). Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ %: С, 68.31; Н, 3.94; N, 4.98; S, 11.40. Обнаружено %: С, 68.21; Н, 3.97; N, 5.00; S, 11.33.



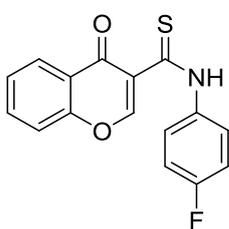
N-(4-бромфенил)-4-оксо-4H-хромен-3-карботиоамид (32b)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 53%. Желтые кристаллы. Т.пл. 184-186 °С. ИК: 3430, 1612, 1576, 1548, 1487, 1462, 1391, 1304, 764 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.75 (с, 1 H_{NH}), 9.69 (с, 1H), 8.34 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 – 7.79 (м, J = 12.8, 8.5 Гц, 3H), 7.63 – 7.54 (м, J = 18.5, 8.6 Гц, 4H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 188.4, 177.7, 166.2, 155.5, 138.0, 135.1, 131.8, 126.7, 126.5, 125.6, 123.8, 119.9, 119.8, 118.4; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 360.9595, обнаружено 360.9608.



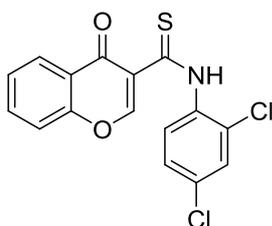
4-оксо-N-(*m*-толил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32c)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 42%. Желтые кристаллы, Т.пл. 122-124 °С. ИК: 3425, 2924, 1606, 1551, 1462, 1391, 1312, 763 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.64 (с, 1 H_{NH}), 9.75 (с, 1H), 8.36 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.85 – 7.73 (м, 2H), 7.68 – 7.53 (м, 3H), 7.34 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.12 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.42 (с, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 188.1, 177.7, 166.2, 155.5, 138.9, 138.8, 135.0, 128.6, 127.7, 126.6, 126.5, 124.7, 123.9, 121.3, 120.0, 118.4, 21.4; HRMS (microTOF) m/z m/z рассчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$: 318.0559, найдено: 318.0551.



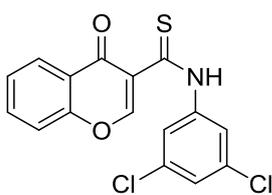
4-оксо-N-(4-фторфенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32d)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 21%. Желтые кристаллы. Т.пл. 159-160 °С. ИК: 3424, 1613, 1559, 1507, 1463, 1423, 1396, 1309, 1215, 836, 761 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.69 (с, 1 H_{NH}), 9.75 (с, 1H), 8.37 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.90 – 7.80 (м, $J = 14.6, 9.2$ Гц, 3H), 7.71 – 7.47 (м, 2H), 7.15 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 188.7, 177.8, 166.3, 155.5, 135.1, 126.7, 126.5, 126.2, 126.1, 123.9, 119.8, 118.4, 115.8, 115.5; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 300.0489, обнаружено 300.0498.



4-оксо-N-(2,4-дихлорфенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32e)

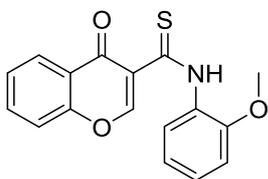
Не требует очистки колоночной хроматографией. Выход 61%. Желтые кристаллы. Т.пл. 201-203 °С. ИК: 3429, 2926, 1646, 1533, 1466, 1401, 1310, 764 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.71 (с, 1 H_{NH}), 9.70 (с, 1H), 8.48 – 8.32 (м, 2H), 7.82 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.69 – 7.48 (м, 3H), 7.34 (дд, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 190.1, 177.4, 166.2, 155.5, 135.0, 134.9, 132.6, 129.5, 129.4, 127.9, 126.9, 126.7, 126.6, 124.0, 120.0, 118.3; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 349.9803, обнаружено 349.9809.



4-оксо-N-(3,5-дихлорфенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32f)

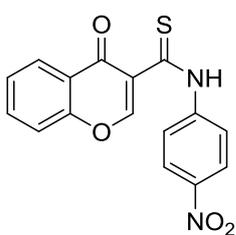
Не требует очистки колоночной хроматографией. Выход 63%. Желтые кристаллы. Т.пл. 222-224 °С. ИК: 3428, 2832, 1614, 1574, 1547, 1460, 1390, 1307, 760 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (с, 1 H_{NH}), 9.26 (с, 1H), 8.21 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.99 (с, 2H), 7.90 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.60 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.45 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР плохо растворим;

HRMC (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{16}H_9Cl_2NO_2S+H]^+$: 349.9803, обнаружено 349.9809.



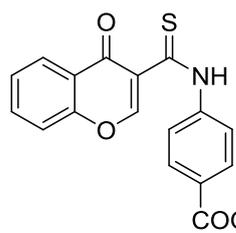
N-(2-метоксифенил)-4-оксо-4H-хромен-3-карботиоамид (32g)

Для колоночной хроматографии использовали ДХМ в качестве элюента. Выход 49%. Желтые кристаллы. Т.пл. 115-117 °С. ИК: 3428, 1655, 1638, 1618, 1544, 1390, 768 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13.74 (с, 1 H_{NH}), 9.74 (с, 1H), 8.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.40 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.80 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.67 – 7.49 (м, 2H), 7.28 (с, 1H), 7.05 (дд, $J = 14.3, 7.9$ Гц, 2H), 4.01 (с, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 187.2, 177.3, 166.1, 155.4, 151.6, 134.8, 128.5, 127.2, 126.6, 126.4, 124.4, 124.0, 120.7, 120.0, 118.3, 110.9, 56.1; HRMC (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{17}H_{13}NO_3S+H]^+$: 311.0616, обнаружено 311.0610.



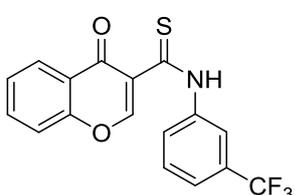
N-(4-нитрофенил)-4-оксо-4H-хромен-3-карботиоамид (32h)

Для колоночной хроматографии использовали ДХМ в качестве элюента. Выход 75%. Желтые кристаллы. Т.пл. >260 °С. ИК: 3431, 1617, 1592, 1561, 1344, 1301, 751 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13.99 (с, 1 H_{NH}), 9.43 (с, 1H), 8.21 – 7.97 (м, 5H), 7.65 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.52 – 7.34 (м, 2H); ^{13}C -ЯМР плохо растворим; HRMC (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{16}H_{10}N_2O_4S+H]^+$: 327.0395, обнаружено 327.0389.



Этил 4-(4-оксо-4H-хромен-3-карботиоамидо)бензоат (32i)

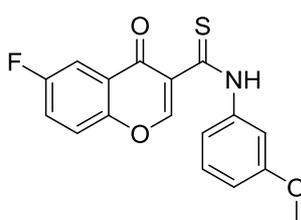
Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (1:1). Выход 74%. Желтые кристаллы. Т.пл. 176-178 °С. ИК: 2984, 1707, 1548, 1466, 1391, 1277, 764 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13.98 (с, 1 H_{NH}), 9.71 (с, 1H), 8.37 (дд, $J = 7.9, 1.0$ Гц, 1H), 8.12 (к, $J = 8.9$ Гц, 4H), 7.88 – 7.79 (м, 1H), 7.68 – 7.54 (м, 2H), 4.41 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.42 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) 188.6, 177.7, 166.3, 165.9, 155.5, 142.8, 135.2, 130.3, 128.3, 126.8, 126.5, 123.8, 123.3, 120.0, 118.4, 61.0, 14.3; HRMC (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{19}H_{15}NO_4S+H]^+$: 353.0722, обнаружено: 353.0795.



4-оксо-N-(3-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32j)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 70%. Желтые кристаллы.

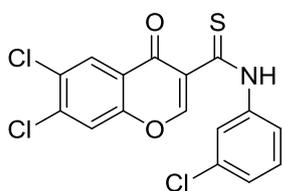
Т.пл. 185-187 °С. ИК: 3447, 3070, 2959, 1635, 1524, 1466, 1396, 1310, 1164, 1109, 762 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.60 (с, 1H_{NH}), 9.74 (с, 1H), 8.40 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.91 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.87 – 7.75 (м, J = 15.0, 7.7 Гц, 2H), 7.71 – 7.52 (м, J = 22.7, 7.6 Гц, 3H), 7.47 (т, J = 7.6 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 192.1, 177.6, 166.4, 155.5, 136.7, 135.1, 132.0, 130.2, 127.5, 126.7, 126.5, 126.4, 126.0, 125.6, 124.0, 119.4, 118.4; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₁₉H₁₅NO₄S+H]⁺: 350.0418, обнаружено: 350.0426.



4-оксо-6-фтор-N-(3-метоксифенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (32k)

Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 55%. Желтые кристаллы. Т.пл. 120-122 °С. ИК: 3431, 2924, 1588, 1560, 1478, 1451, 1397,

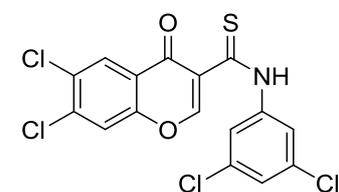
1304, 724 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.57 (с, 1H_{NH}), 9.74 (с, 1H), 7.99 (дд, J = 8.0, 3.0 Гц, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.65 (дд, J = 9.1, 4.2 Гц, 1H), 7.59 – 7.49 (м, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 6.86 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 3.86 (с, 3H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 166.3, 159.9, 151.7, 146.6, 140.0, 129.5, 123.5, 123.2, 120.7, 120.5, 119.6, 116.4, 113.0, 111.6, 111.3, 109.5, 55.4; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₁₇H₁₂FNO₃S+H]⁺: 329.0522, обнаружено 329.0537.



4-оксо-6,7-дихлоро-N-(3-хлорофенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (35a)

Выход 43%. Желтые кристаллы. Т.пл. 212-214 °С. ИК: 3433, 3398, 3097, 3074, 3043, 1674, 1653, 1601, 1540, 1473, 1446, 1423,

1383, 1332, 1294, 1233, 1185, 1154, 1110, 1075, 1029, 944, 905, 863, 810, 781, 749, 680, 649 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.44 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.81 – 7.69 (м, 2H), 7.38 (т, J = 8.0 Гц, 1H), 7.29 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 186.70, 176.40, 155.04, 150.47, 140.13, 135.71, 132.30, 130.41, 128.68, 126.50, 124.02, 123.34, 118.94, 117.56, 115.78, 111.80; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₁₆H₈Cl₃NO₂S+H]⁺: 383.9414, обнаружено: 383.9412.

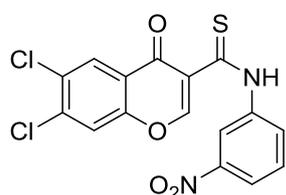


4-оксо-6,7-дихлоро-N-(3,5-дихлорофенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (35b)

Выход 65%. Желтые кристаллы. Т.пл. 246-248 °С. ИК: 3067, 2933, 2839, 1681, 1654, 1597, 1535, 1494, 1478, 1444, 1423,

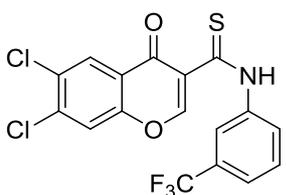
1369, 1329, 1285, 1186, 1154, 1112, 1090, 1069, 1031, 955, 903, 890, 853, 842, 810, 787, 754,

720, 666, 651, 631 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.52 (с, 1H), 9.60 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.90 (с, 2H), 7.77 (с, 1H), 7.28 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 186.32, 176.48, 154.92, 150.83, 140.50, 134.32, 132.21, 129.72, 128.96, 128.68, 119.56, 118.51, 116.80, 111.66; HRМС (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 417.9024, обнаружено: 417.9016.



4-оксо-6,7-дихлоро-N-(3-нитрофенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (35c)

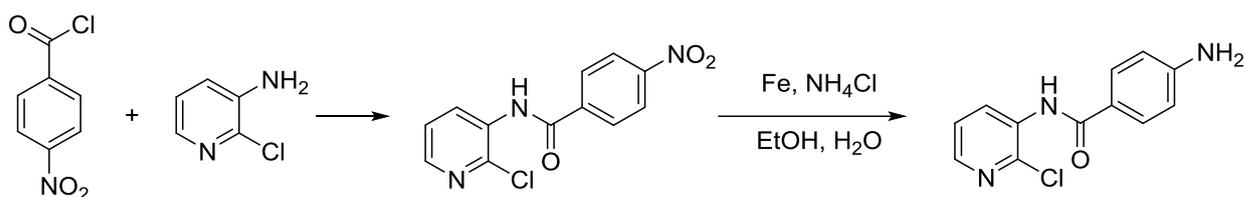
Выход 58%. Желтые кристаллы. Т.пл. >250 °С. ИК: 3093, 3042, 2872, 1657, 1595, 1555, 1535, 1475, 1422, 1381, 1346, 1328, 1293, 1264, 1233, 1187, 1155, 1109, 1080, 1031, 952, 894, 871, 806, 790, 761, 736, 670, 649 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.69 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.41 (с, 1H), 8.17 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.79 (с, 1H), 7.62 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 186.32, 176.55, 155.04, 151.70, 148.82, 140.51, 132.27, 130.48, 128.71, 128.19, 121.52, 118.85, 118.48, 117.30, 116.04; HRМС (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 394.9655, обнаружено: 394.9652.



4-оксо-6,7-дихлоро-N-(3-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-3-карботиоамид (35d)

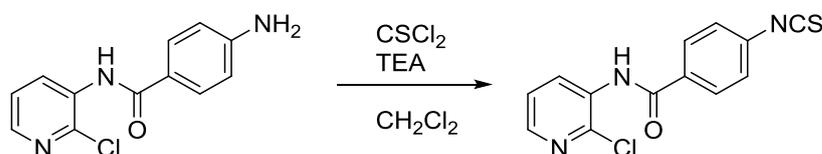
Выход 62%. Желтые кристаллы. Т.пл. 197-199 °С. ИК: 3434, 3400, 3087, 3043, 1665, 1607, 1562, 1541, 1482, 1425, 1392, 1329, 1280, 1243, 1178, 1121, 1060, 1030, 947, 893, 868, 790, 717, 693, 653 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.55 (с, 1H), 9.65 (с, 1H), 8.40 (с, 1H), 8.27 – 8.18 (м, 1H), 8.13 – 8.06 (м, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.62 – 7.53 (м, 2H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 186.70, 176.52, 154.92, 150.47, 140.14, 132.14, 130.64, 129.54, 128.96, 128.68, 123.94, 119.21, 118.48, 117.48, 116.80, 111.16.; HRМС (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 417.9678, обнаружено: 417.9679.

Синтез 4-изотиоцианато-N-(2-хлоропиридин-3-ил)бензамида (41).

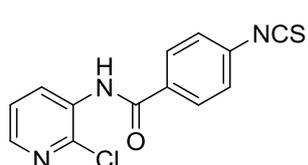


К раствору 1.6 г (12 ммоль) 3-амино-2-хлорпиридина в 25 мл пиридина добавляют небольшими порциями 2.3 г (12 ммоль) хлорангидрида п-нитробензойной кислоты при 10-14° С. Перемешивают в течение 20 часов. Разбавляют водой, осадок отфильтровывают. Получают 2.9 г (87.4 %) продукта.

Смесь амида п-нитробензойной кислоты 4.5 г (16 ммоль), 2.7 г (48 ммоль) порошка железа, 0.12 г хлорида аммония в смеси 160 мл воды и 40 мл этанола кипятят 6 часов. Осадок отфильтровывают и экстрагируют горячим спиртом. Спиртовой экстракт упаривают. Получают 2.5 г (64%) продукта.



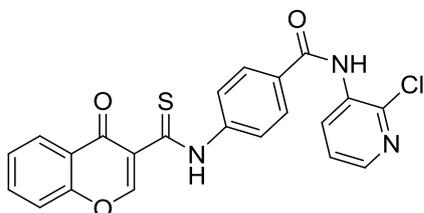
Полученный на предыдущей стадии амин (2.5 г, 10 ммоль) растворяют в хлористом метиле (70 мл), добавляют триэтиламин (2.23 г, 22 ммоль). К раствору при охлаждении на ледяной бане прикапывают раствор тиофосгена (11 ммоль) в хлористом метиле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов. Осадок отфильтровывают, промывают хлористым метилом и упаривают растворитель. Остаток отчищают флэш-хроматографией. Выход продукта 1.99 г (69%).



4-изотиоцианато-N-(2-хлоропиридин-3-ил)бензамид (41)

Выход 69%. Бело-розовые кристаллы. Т.пл. 120-122 °С. ИК: 3421, 3047, 2197, 2109, 1679, 1598, 1583, 1523, 1495, 1448, 1409, 1382, 1317, 1296, 1252, 1245, 1204, 1180, 1118, 1103, 1061, 931, 888, 858, 803, 750, 729, 685 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.80 (дд, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.10 (дд, J = 4.7, 1.6 Гц, 1H), 7.84 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.31 (с, 1H), 7.27 – 7.23 (м,

1H), 7.19 (с, 1H); HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₁₃H₈ClN₃OS+H]⁺: 290.0149, обнаружено 290.0145.

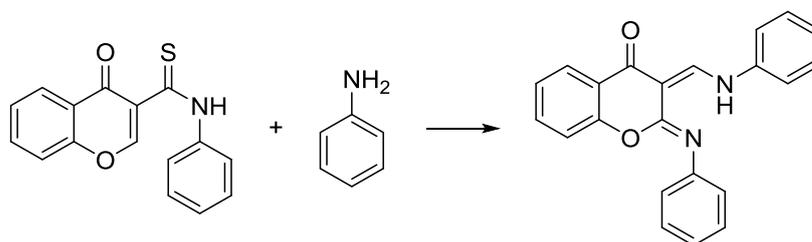


N-(2-хлоропиридин-3-ил)-4-(4-оксо-4H-хромен-3-карботиоамидо)бензамид (42)

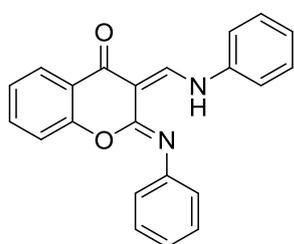
Для колоночной хроматографии использовали элюент ДХМ:Петролейный эфир (2:1). Выход 43%.

Желтые кристаллы. Т.пл. 178-179 °С. ИК: 3426, 3080, 2950, 1681, 1647, 1614, 1599, 1541, 1496, 1463, 1418, 1392, 1357, 1325, 1301, 1238, 1205, 1180, 1146, 1125, 1100, 1060, 1034, 1010, 857, 796, 763 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13.18 (с, 1H), 10.27 (с, 1H), 9.33 (с, 1H), 8.33 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 8.25 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 8.12 (м, 5H), 8.00 – 7.89 (м, 1H), 7.82 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.64 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.52 (дд, *J* = 7.6, 5.2 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 186.32, 176.53, 165.47, 154.12, 150.38, 148.30, 146.68, 141.41, 135.35, 130.71, 129.31, 128.89, 128.52, 126.57, 123.66, 121.01, 120.57, 120.03, 119.68, 118.39; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₂₂H₁₄ClN₃O₃S+H]⁺: 436.0517, обнаружено 436.0512.

Синтез (2Z,3E)-3-[(фениламино)метилден]-2-(фенилимино)хроман-4-она (20).



Смесь тиокарбамоилхромона (1 ммоль) и анилина (2.2 ммоль) в 5 мл этилового спирта нагревали до кипения. Через 5 часов (прогресс реакции отслеживали по ТСХ) осадок отделяли и промывали EtOAc.



(2Z,3E)-3-[(фениламино)метилден]-2-(фенилимино)-хроман-4-он (20)

Выход 32%. Желтые кристаллы. Т.пл. 182-184 °С. ИК: 3056, 1670, 1609, 1464, 1425, 1298, 1254, 1212, 1126, 754, 689 см⁻¹; ¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 13.97 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, NH), 9.11 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, CH), 8.18 (дд, *J* = 7.8, 1.6 Гц, 1H, H⁵), 7.55 (ддд, *J* = 8.6, 7.8, 1.7 Гц, 1H, H⁷), 7.45 – 7.40 (м, 4H, H^{m'}, H^{m''}), 7.40 – 7.35 (м, 2H, H^{o''}), 7.32 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, H^{o'}), 7.28 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H⁶), 7.24 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H^{p'}), 7.21 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, H^{p''}), 7.15 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, H⁸); ¹³C-ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 177.2 (C⁴), 155.4 (C²), 154.5 (C^{8a}), 150.7 (CH), 142.4 (C^{i''}),

142.2 (C^{i'}), 134.1 (C⁷), 129.9 (C^{m'}), 129.2 (C^{m''}), 126.6 (C⁵), 126.3 (C^{p'}), 124.7 (C^{p''}), 124.5 (C⁶), 123.4 (C^{o''}), 121.5 (C^{4a}), 119.2 (C^{o'}), 116.9 (C⁸), 98.5 (C³); HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₂₂H₁₆N₂O₂+H]⁺: 341.1279, обнаружено: 341.1285.

Полное соотнесение сигналов в ¹H и ¹³C ЯМР спектрах было выполнено с использованием 2D ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, и ¹H-¹³C HMBC гомо- и гетероядерных корреляционных методик (таблица 1).

Наблюдаемое спин-спиновое взаимодействие (J около 9 Гц) между протонами NH и CH групп изначально выглядело как несоответствующее структуре. Однако, мы предположили, что только одна из таутомерных форм предложенной структуры проявляется в спектре.

Таблица 1. ¹H и ¹³C ЯМР соотнесение.

Позиция	δ _c , ppm	δ _h , ppm	HMBC (C→H)
2	155.4	–	CH
3	98.5	–	NH, CH
4	177.2	–	CH, H ⁵ , H ⁸
4a	121.5	–	H ⁷ , H ⁶ , H ⁸
5	126.6	8.18	H ⁷
6	124.5	7.28	H ⁸
7	134.1	7.55	H ⁵ , H ⁶
8	116.9	7.15	H ⁵ , H ⁶ , H ⁷
8a	154.5	–	H ⁵ , H ⁷ , H ⁶ , H ⁸
<i>i'</i>	142.2	–	CH, H ^{m'} , H ^{o'}
<i>o'</i>	119.2	7.37	NH, H ^{m'} , H ^{o'} , H ^{p'}
<i>m'</i>	129.9	7.42	H ^{m'} , H ^{o'}
<i>p'</i>	126.3	7.24	H ^{o'}
<i>i''</i>	142.4	–	H ^{m''} , H ^{o''}
<i>o''</i>	123.4	7.32	H ^{m''} , H ^{o''} , H ^{p''}
<i>m''</i>	129.2	7.43	H ^{m''}
<i>p''</i>	124.7	7.24	H ^{o''}
CH	150.7	9.11	–
NH	–	13.97	–

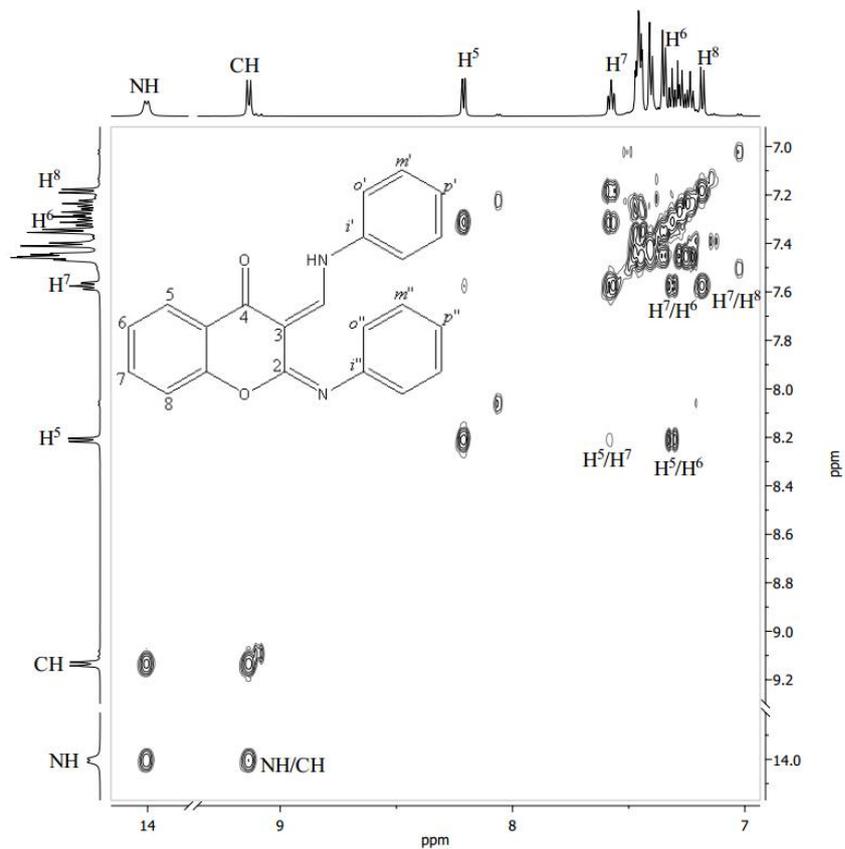


Рис. 1. Фрагмент ^1H - ^1H COSY спектра соединения **20**

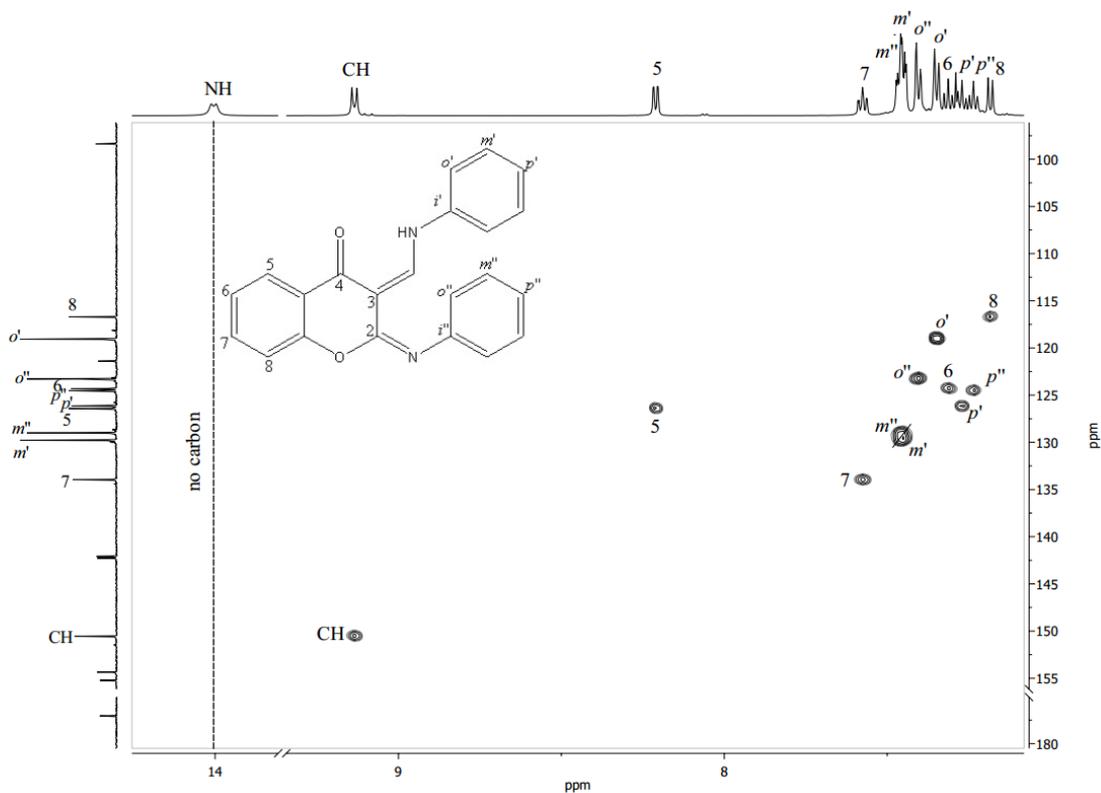


Рис. 2. Фрагмент ^1H - ^{13}C HSQC спектра соединения **20**

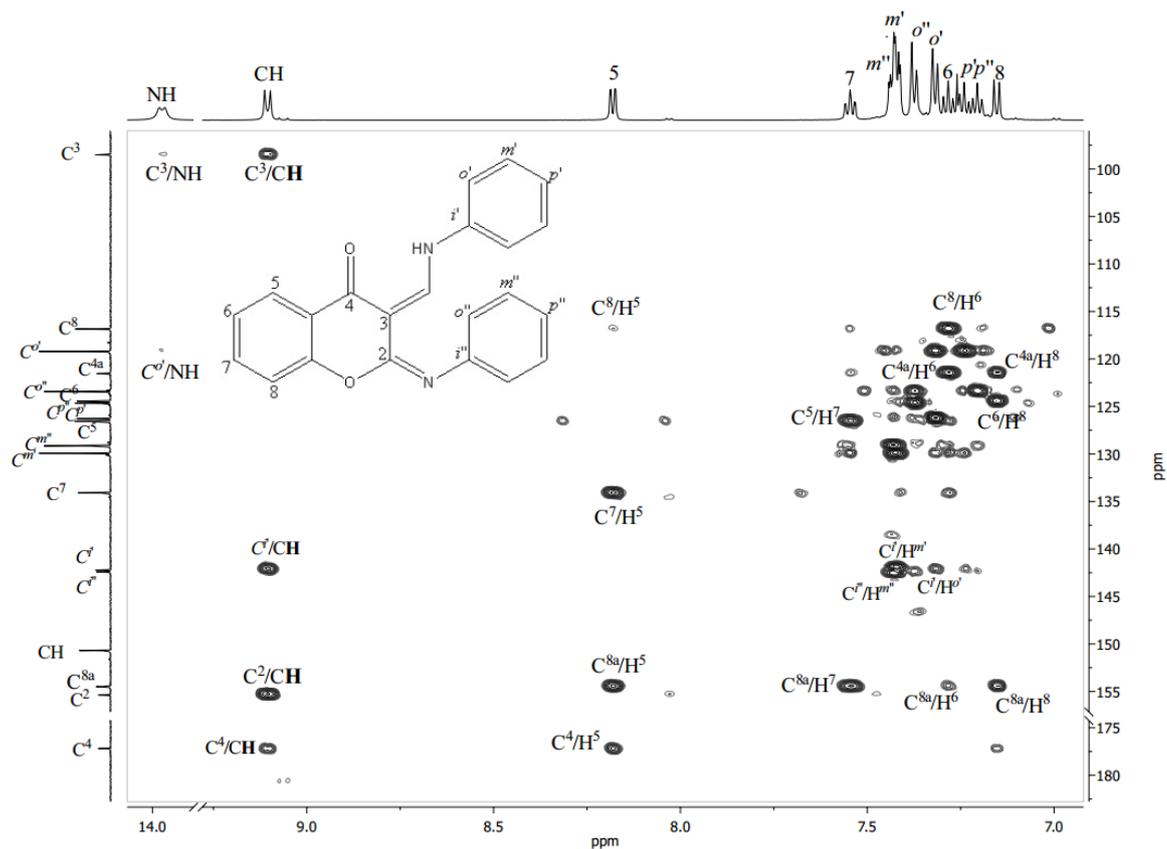
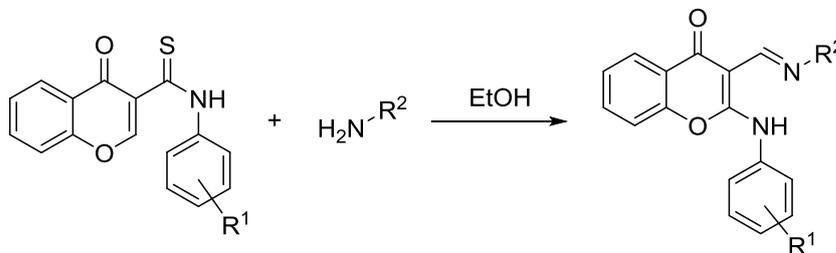
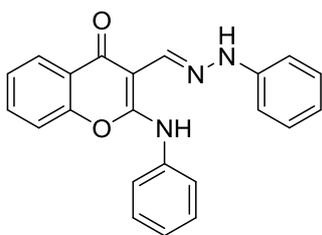


Рис. 3. Фрагмент ^1H - ^{13}C НМВС спектра соединения **20**

Общий метод получения гидразонов 2-амино-3-формилхромонов (**47a-j**).

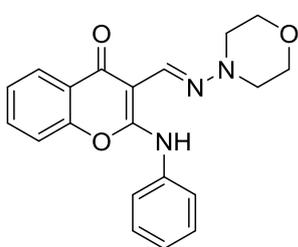


Смесь гидразина **43a-c** (0.5 ммоль) и тиокарбамоилхромона **42a-d** (0.5 ммоль) в спирте (5 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре (для фенилгидразина) или нагревали при температуре 60°C в течение 2 часов (для алифатических гидразинов). Осадок фильтровали и перекристаллизовывали из этилацетата (для фенилгидразина) или промывали спиртом (для алифатических гидразинов).



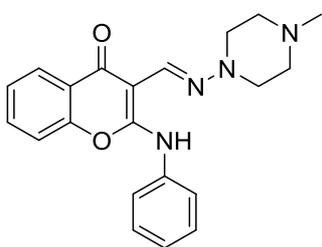
2-(фениламино)-3-((2-фенилгидразоно)метил)-4H-хромен-4-он (47a)

Выход 35%, желтый порошок, т.пл 155-157°C. ИК: 3433, 3231, 3041, 1654, 1622, 1600, 1567, 1542, 1498, 1465, 1434, 1331, 1299, 1264, 1228, 1215, 1159, 1102, 1026, 994, 943, 897, 754, 686 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.74 (с, 1H), 10.21 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.08 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.70 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.65 – 7.39 (м, $J = 24.0, 17.2, 7.5$ Гц, 6H), 7.34 – 7.20 (м, $J = 16.2, 8.0$ Гц, 3H), 6.94 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.77 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.26, 157.60, 152.80, 145.55, 136.70, 135.37, 133.42, 130.14, 129.78, 125.75, 125.61, 125.44, 122.38, 119.03, 117.60, 112.02, 95.10; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 356.1394, обнаружено 356.1405



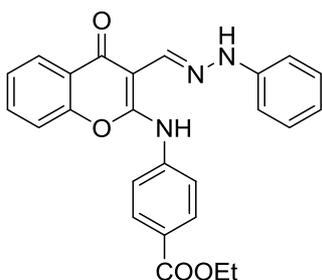
3-((морфолиноимино)метил)-2-(фениламино)-4H-хромен-4-он (47b)

Выход 47%, желтоватый порошок, т.пл. 159-161°C. ИК: 3491, 3011, 2973, 2938, 2879, 2825, 1649, 1604, 1559, 1469, 1445, 1370, 1333, 1274, 1223, 1187, 1114, 1092, 1004, 947, 932, 865, 820, 759, 720, 665 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.29 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 8.10 – 8.02 (м, 1H), 7.70 (дд, $J = 11.2, 4.3$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J = 6.1$ Гц, 3H), 7.46 (дд, $J = 14.2, 7.1$ Гц, 3H), 7.25 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.86 – 3.76 (м, 4H), 3.15 – 3.07 (м, 4H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.28, 157.97, 152.85, 136.89, 134.85, 133.47, 130.01, 125.78, 125.44, 125.38, 122.50, 121.98, 117.62, 94.64, 66.04, 52.62; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$: 350.1499, обнаружено 350.1502.



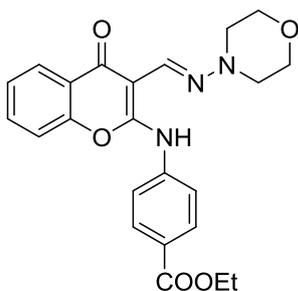
3-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-2-(фениламино)-4H-хромен-4-он (47c)

Выход 53%, белый порошок, т.пл. 178-180°C. ИК: 3483, 3016, 2946, 2881, 2841, 2826, 2796, 2762, 2662, 1655, 1622, 1571, 1499, 1466, 1446, 1375, 1335, 1290, 1279, 1228, 1216, 1143, 1102, 1076, 1028, 1000, 937, 899, 834, 794, 750, 699, 688, 669 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.27 (с, 1H), 8.19 (с, 1H), 8.05 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.72 – 7.62 (м, 1H), 7.48 (д, $J = 13.5$ Гц, 6H), 7.27 – 7.18 (м, 1H), 2.61 (с, 4H), 2.30 (с, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.24, 157.84, 152.78, 136.91, 134.65, 133.36, 129.98, 125.70, 125.41, 125.28, 122.48, 121.85, 117.53, 94.74, 54.07, 51.45, 45.58; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$: 363.1816, обнаружено 363.1816.



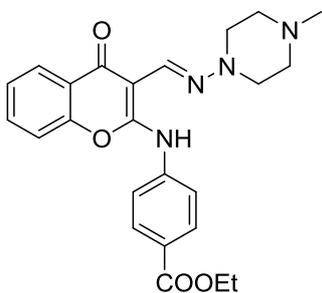
Этил 4-((4-оксо-3-((2-фенилгидразоно)метил)-4H-хромен-2-ил)амино)бензоат (47d)

Выход 37%, желтый порошок, т.пл. 221-223°C. ИК: 3431, 3249, 3039, 2979, 2903, 1718, 1655, 1603, 1561, 1541, 1509, 1493, 1466, 1425, 1365, 1333, 1300, 1275, 1229, 1182, 1106, 1025, 944, 902, 845, 751, 690 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.85 (с, 1H), 10.19 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.07 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 7.76 – 7.56 (м, $J = 22.8$ Гц, 4H), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.26 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 6.78 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.34 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.36 (т, $J = 5.6$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.52, 165.55, 156.97, 152.81, 145.36, 141.17, 134.79, 133.61, 131.31, 129.82, 125.92, 125.43, 122.29, 121.21, 119.21, 117.78, 112.14, 96.03, 61.12, 14.62; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$: 428.1605, обнаружено 428.1595.



Этил 4-((3-((морфолиноимино)метил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)амино)бензоат (47e)

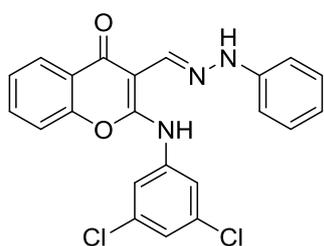
Выход 46%, желтоватый порошок, т.пл. 181-183°C. ИК: 3434, 2976, 2840, 1718, 1655, 1607, 1561, 1510, 1459, 1434, 1408, 1365, 1307, 1277, 1233, 1180, 1107, 1007, 901, 845, 762, 701, 673 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.43 (с, 1H), 8.18 (с, 1H), 8.08 – 7.94 (м, 2H), 7.76 – 7.53 (м, 3H), 7.48 – 7.37 (м, 1H), 4.33 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.80 (с, 4H), 3.29 (с, 4H), 1.34 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.47, 165.52, 157.30, 152.78, 141.39, 134.10, 133.54, 131.10, 125.85, 125.63, 125.40, 122.38, 120.70, 117.69, 95.52, 65.97, 61.05, 52.40, 14.60; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$: 422.1710, обнаружено 422.1715.



Этил 4-((3-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)амино)бензоат (47f)

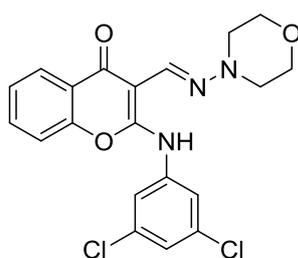
Выход 52%, белый порошок, т.пл. 140-142°C. ИК: 3449, 2986, 2938, 2881, 2825, 2803, 1709, 1657, 1625, 1604, 1567, 1511, 1459, 1432, 1408, 1364, 1281, 1231, 1215, 1181, 1138, 1108, 1027, 1002, 937, 899, 843, 796, 765, 701, 673, 628 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.45 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.05 – 7.92 (м, $J = 14.0$, 8.1 Гц, 3H), 7.68 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J = 7.9$ Гц, 3H), 7.41 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.31 (дд, $J = 14.0$, 7.0 Гц, 2H), 3.11 (с, 4H), 2.59 (с, 4H), 2.29 (с, 3H), 1.34 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.41, 165.50, 157.14, 152.71, 141.38, 133.86, 133.44, 131.07, 125.77, 125.36, 122.34,

120.50, 117.61, 95.59, 61.03, 53.98, 51.24, 45.58, 14.58; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[C_{24}H_{26}N_4O_4+H]^+$: 435.2027, обнаружено 435.2022.



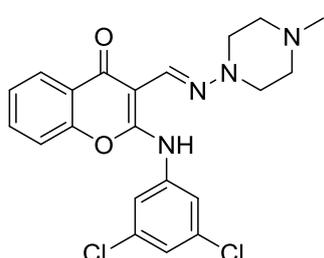
2-((3,5-дихлорфенил)амино)-3-((2-фенилгидразоно)метил)-4H-хромен-4-он (47g)

Выход 34%, желтый порошок, т.пл. 238-240°C. ИК: 3425, 3273, 1655, 1628, 1598, 1587, 1561, 1542, 1509, 1497, 1465, 1449, 1421, 1329, 1299, 1266, 1226, 1194, 1159, 1117, 1040, 993, 955, 927, 843, 809, 749, 735, 685, 670 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.80 (с, 1H), 10.15 (с, 1H), 8.49 (с, 1H), 8.08 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.80 – 7.67 (м, 1H), 7.61 (с, 2H), 7.54 – 7.38 (м, 3H), 7.31 – 7.17 (м, 2H), 6.96 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 6.80 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР: плохо растворимо; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_2+H]^+$: 424.0614, обнаружено 424.0615.



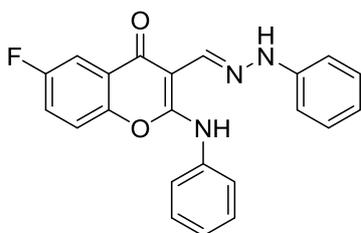
2-((3,5-дихлорфенил)амино)-3-((морфолиноимино)метил)-4H-хромен-4-он (47h)

Выход 49%, желтоватый порошок, т.пл. 176-178°C. ИК: 3441, 3232, 2951, 2924, 2869, 2826, 1656, 1625, 1585, 1561, 1542, 1465, 1432, 1372, 1320, 1272, 1211, 1142, 1116, 1063, 1005, 955, 926, 890, 839, 803, 755, 721, 699, 662, 602 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.14 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.57 – 7.33 (м, 5H), 3.81 (с, 4H), 3.30 (с, 4H); ^{13}C -ЯМР: плохо растворимо; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_3+H]^+$: 418.0720, обнаружено 418.0713.



2-((3,5-дихлорфенил)амино)-3-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4H-хромен-4-он (47i)

Выход 50%, белый порошок, т.пл. 196-198°C. ИК: 3448, 3233, 3024, 2941, 2875, 2823, 2800, 2768, 1665, 1624, 1587, 1560, 1465, 1434, 1375, 1326, 1290, 1254, 1215, 1145, 1110, 1077, 1002, 957, 925, 887, 837, 806, 759, 698, 671, 604 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12.19 (с, 1H), 8.15 (с, 1H), 8.04 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.71 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 7.44 (дд, J = 27.0, 18.3 Гц, 5H), 3.28 (с, 4H), 2.55 (с, 4H), 2.26 (с, 3H); ^{13}C -ЯМР: плохо растворимо; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_2+H]^+$: 431.1008, обнаружено 431.1042.



6-фтор-2-(фениламино)-3-((2-фенилгидразоно)метил)-4H-хромен-4-он (47j)

Выход 37%, желтый порошок, т.пл 142-144°C. ИК: 3412, 3226, 3040, 1674, 1615, 1599, 1558, 1540, 1499, 1457, 1432, 1331, 1289, 1257, 1226, 1207, 1160, 1100, 1010, 989, 941, 885, 750, 646 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 11.78 (с, 1H, NH), 10.37 (с, 1H, NHN), 8.48 (с, 1H, CHN), 7.71 (дд, $J = 8.4, 3.1$ Гц, 1H, H^5), 7.64 (дд, $J = 9.1, 4.3$ Гц, 1H, H^8), 7.61 – 7.55 (м, 3H, $\text{H}^{\text{O'}}$, H^7), 7.52 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^{m}), 7.29 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^{p}), 7.24 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^{m}), 6.90 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H^{o}), 6.76 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^{p}); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ : 172.0 (C^4), 159.1 (д, $J = 243.4$ Гц, C^6), 157.3 (C^2), 148.6 ($\text{C}^{8\text{a}}$), 145.0 (C^{i}), 136.1 (C^{i}), 134.5 (CHN), 129.8 ($\text{C}^{\text{m'}}$), 129.4 (C^{m}), 125.4 ($\text{C}^{\text{p'}}$), 123.3 (д, $J = 7.1$ Гц, $\text{C}^{4\text{a}}$), 122.1 ($\text{C}^{\text{o'}}$), 120.6 (д, $J = 25.2$ Гц, C^7), 119.9 (д, $J = 8.5$ Гц, C^8), 118.8 (C^{p}), 111.6 (C^{o}), 110.0 (д, $J = 24.0$ Гц, C^5), 94.5 (C^3); HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 374.1401, обнаружено 374.1406.

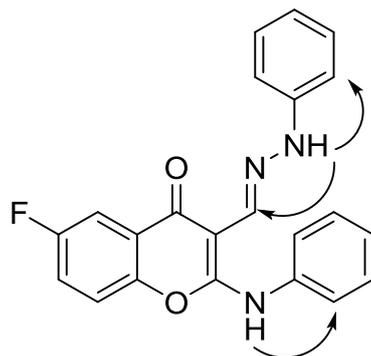


Рис. 4. Спиновое взаимодействие, обнаруженное в COSY.

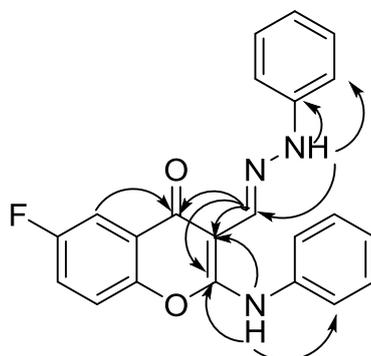
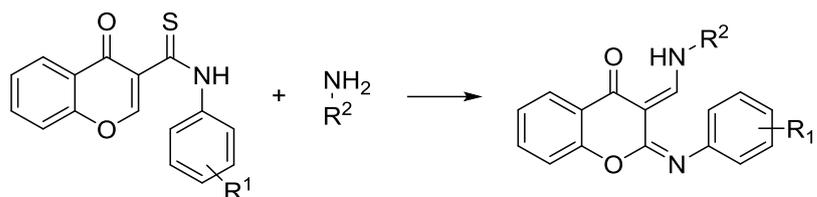


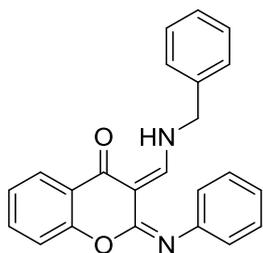
Рис. 5. Спиновое взаимодействие, обнаруженное в HMBC.

Общий метод получения гидразонов 2-амино-3-формилхромонов (51a-d).

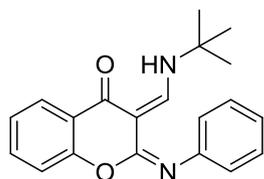


Смесь тиокарбамоилхромона (0.1 ммоль) и амина (0.1 ммоль) кипятили в 3-5 мл этилового спирта в течение 5-7 часов. Затем отфильтровывали осадок, промывали этанолом и высушивали.

3-((бензиламино)метилден)-2-(фенилимино)хроман-4-он (51a)

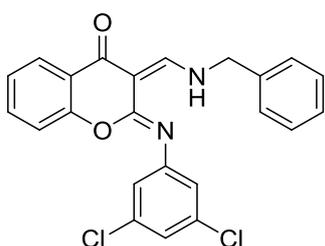


Выход 40%. Желтые волокна. Т.пл. 165-167 °С. ИК: 3079, 3059, 3027, 2941, 2872, 1664, 1621, 1577, 1491, 1464, 1433, 1360, 1297, 1262, 1231, 1216, 1187, 1151, 1128, 1081, 1068, 1030, 954, 933, 887, 864, 844, 750, 717, 699, 665, 601 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (с, 1H), 8.69 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H), 7.95 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H), 7.61 – 7.54 (м, 1H), 7.43 – 7.39 (м, 4H), 7.36 – 7.25 (м, 4H), 7.21 – 7.15 (м, 2H), 7.09 – 7.04 (м, 2H), 4.89 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 156.53, 154.11, 144.98, 137.44, 134.24, 128.83, 128.80, 128.55, 127.80, 127.69, 125.65, 123.78, 123.53, 123.30, 122.94, 120.51, 116.41, 96.13, 52.70; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$: 355.1441, обнаружено 355.1446.



3-((трет-бутиламино)метилден)-2-(фенилимино)хроман-4-он (51b)

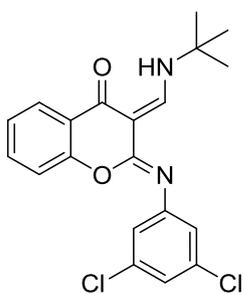
Выход 35%. Желтые волокна. Т.пл. 147-149 °С. ИК: 3040, 2974, 1660, 1621, 1606, 1574, 1463, 1426, 1405, 1371, 1345, 1326, 1299, 1267, 1231, 1205, 1149, 1123, 1102, 1073, 1016, 936, 904, 868, 766, 750, 711, 692, 659 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.12 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H), 8.59 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 7.95 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H), 7.63 – 7.56 (м, 1H), 7.40 – 7.23 (м, 5H), 7.14 – 7.07 (м, 2H), 1.43 (с, 9H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 176.32, 153.86, 153.04, 143.32, 138.94, 133.61, 129.18, 125.38, 123.74, 123.44, 122.29, 120.07, 117.06, 106.50, 50.48, 28.16; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$: 321.1598, обнаружено 321.1595.



3-((бензиламино)метилден)-2-((3,5-дихлорфенил)имино)хроман-4-он (51c)

Выход 58%. Белые волокна. Т.пл. 182-184 °С. ИК: 3434, 3409, 1666, 1623, 1556, 1465, 1438, 1367, 1312, 1244, 1226, 1133, 1106, 1028, 947, 920, 866, 832, 800, 751, 725, 674 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР

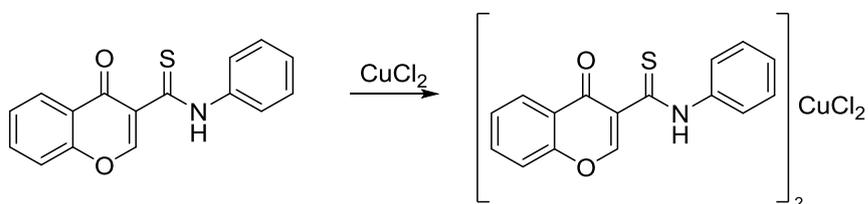
(300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.38 (с, 1H), 8.67 (д, *J* = 14.6 Гц, 1H), 7.97 – 7.92 (м, 1H), 7.64 – 7.57 (м, 1H), 7.40 (д, *J* = 4.3 Гц, 4H), 7.36 – 7.23 (м, 5H), 7.09 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 4.88 (д, *J* = 6.0 Гц, 2H); ¹³С-ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 176.53, 159.50, 153.50, 142.74, 139.27, 137.50, 133.98, 132.22, 130.11, 128.57, 127.95, 127.31, 126.44, 123.45, 118.97, 118.64, 105.87, 49.33; HRMS (micrOTOF) *m/z* рассчитано для [C₂₃H₁₆Cl₂N₂O₂+H]⁺: 423.0662, обнаружено 423.0660.



3-((трет-бутиламино)метилден)-2-((3,5-дихлорфенил)имино)хроман-4-он (51d)

Выход 47%. Белые волокна. Т.пл. 163-165 °С. ИК: 3016, 2978, 2964, 2872, 1659, 1618, 1545, 1464, 1425, 1410, 1370, 1337, 1304, 1235, 1216, 1151, 1130, 1104, 1032, 989, 949, 912, 861, 832, 797, 750, 716, 666 см⁻¹; ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.60 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H), 8.59 (д, *J* = 14.7 Гц, 1H), 7.95 (дд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.61 (т, 1H), 7.35 – 7.25 (м, 4H), 7.14 – 7.08 (м, 1H), 1.44 (с, 9H); ¹³С-ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 176.52, 156.24, 153.86, 138.65, 137.07, 133.73, 131.52, 128.43, 126.04, 124.95, 119.60, 119.38, 119.12, 106.31, 51.03, 28.09; HRMS (micrOTOF) *m/z* рассчитано для [C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂+H]⁺: 389.0818, обнаружено 389.0823.

Метод получения комплексного соединения 52.



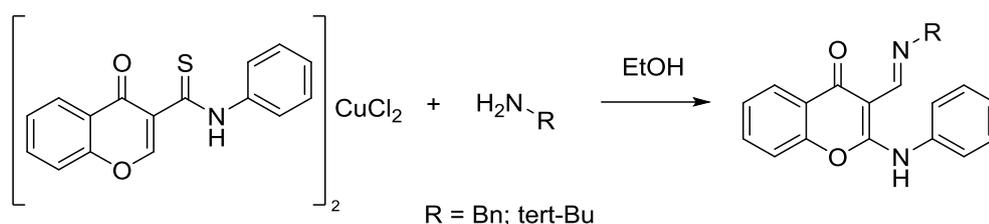
К 5 мл раствора тиокарбамоилхромона (1 ммоль) в этаноле приливали спиртовой раствор хлорида меди II (0.5 ммоль). Кипятили 2-3 часа, осадок отфильтровывали, промывали горячим этанолом 3 раза, высушивали.



Комплексное соединение 3-тиокарбамоилхромона с хлоридом меди (II) (52)

Выход 80%. Красно-бурый порошок. Т.пл. >250°С. ИК: 3074, 2922, 1643, 1612, 1604, 1574, 1551, 1510, 1473, 1462, 1375, 1354, 1319, 1298, 1269, 1234, 1201, 1178, 1147, 1031, 1022, 1008, 948, 937, 889, 864, 848, 812, 786, 756, 731, 709, 698, 626, 597; HRMS (micrOTOF) *m/z* рассчитано для [C₃₂H₂₀N₂O₄S₂Cu]⁺: 623.0155, обнаружено 623.0151.

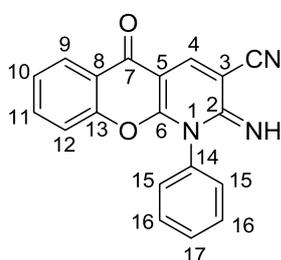
Метод для реакции комплексного соединения с аминами.



К хорошо перемешиваемой суспензии комплекса (1 ммоль) в спирте прикапывают соответствующий амин (1.05 ммоль). Через 5 минут осадок отфильтровывали, промывали водой и небольшим количеством спирта, высушивали. Выход 65-78%.

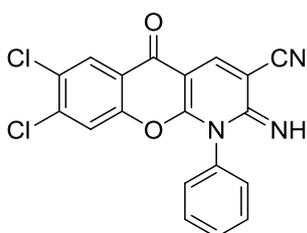
Общий метод для реакции тиокарбамоилхромонов с малонитрилом.

Тиокарбамоилхромон (1 ммоль) растворяли в растворе малонитрила (1.1 ммоль) в этаноле (3-5 мл) и затем при перемешивании добавляли 20-30 мг пиперидина (0.2-0.4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч в закрытой колбе, осадок отфильтровывали и промывали два раза горячим этанолом.



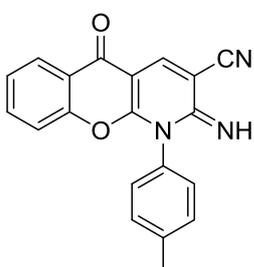
2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (60a)

Выход 91%. Желтый порошок. Т.пл. >250°C. ИК (KBr): 3316, 3233, 3058, 2226 (CN), 1635, 1615, 1579, 1561, 1530, 1489, 1474, 1462, 1451, 1397, 1380, 1340, 1331, 1298, 1283, 1234, 1207, 1169, 1151, 1125, 1107, 1075, 1025, 973, 961, 934, 898, 876, 834, 808, 778, 757, 741, 701, 688, 670, 659, 615, 579 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.37 (с, 1H, H⁴), 8.09 (д, J = 6.7 Гц, 1H, H⁹), 7.76 – 7.55 (м, 6H, H¹¹+H^{Ar}), 7.52 (т, J = 7.5 Гц, 1H, H¹⁰), 7.12 (д, J = 8.3 Гц, 1H, H¹²); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 171.48 (C⁷), 158.49 (C² or C⁶), 157.16 (C² or C⁶), 152.79 (C¹³), 140.31 (C⁴), 134.71 (C¹¹), 130.78 (C¹⁴), 130.35 (2C, C¹⁵), 129.04 (C¹⁷), 128.71 (2C, C¹⁶), 126.35 (C¹⁰), 125.55 (C⁹), 121.27 (C⁸), 117.58 (C¹²), 115.73 (C^{CN}), 100.09 (C³); HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₁₉H₁₁N₃O₂+H]⁺: 314.0924, обнаружено 314.0929.



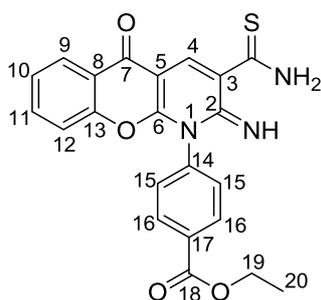
7,8-дихлоро-2-имино-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (60b)

Выход 80%. Желтый порошок. Т.пл. >250°C. ИК (KBr): 3423, 3310, 3060, 2225 (CN), 1685, 1638, 1608, 1573, 1561, 1529, 1491, 1461, 1440, 1377, 1321, 1306, 1270, 1235, 1212, 1165, 1113, 1078, 1028, 1004, 993, 950, 922, 864, 838, 823, 809, 777, 735, 695, 656, 626, 591; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.32 (с, 1H, H⁴), 8.13 (с, 1H, H⁹), 7.77 (м, 2H), 7.57 (м, 4H); ¹³C-ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 170.48 (C⁷), 158.87 (C² или C⁶), 155.44 (C² или C⁶), 151.69 (C¹³), 140.68, 137.48, 132.02, 131.47, 129.92, 129.22, 126.99, 121.95, 120.72, 116.19 (C^{CN}), 102.51, 100.64 (C³); HRMS (micrOTOF) *m/z* рассчитано для [C₁₉H₉Cl₂N₃O₂+H]⁺: 382.0145, обнаружено 382.0144.



2-имино-5-оксо-1-(*p*-толил)-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (60c)

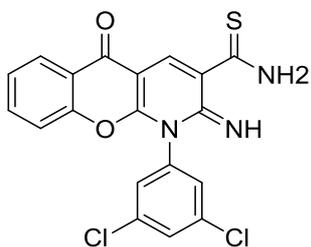
Выход 91%. Желтый порошок. Т.пл. >250°C. ИК (KBr): 3301, 3063, 2228, 1642, 1582, 1534, 1456, 1381, 1339, 1281, 1238, 1201, 1109, 1074, 1027, 967, 934, 875, 828, 784, 756, 699, 673, 645, 616; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.33 (с, 1H, H⁴), 8.03 (д, J = 7.2 Гц, 1H, H⁹), 7.70 – 7.61 (м, 1H), 7.55 – 7.42 (м, 5H), 7.11 (т, J = 9.3 Гц, 1H), 2.41 (с, 3H, H^{Me}); ¹³C-ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 173.22 (C⁷), 155.72 (C² или C⁶), 154.83 (C² или C⁶), 153.51, 153.37, 135.51, 135.42, 132.01, 131.58, 128.84, 126.98, 126.18, 121.77, 118.25, 117.81, 116.19 (C^{CN}), 113.87 (C³), 21.45 (C^{Me}); HRMS (micrOTOF) *m/z* рассчитано для [C₂₀H₁₃N₃O₂+H]⁺: 328.1081, обнаружено 328.1075.



Этил 4-(3-тиокарбамоил-2-имино-5-оксо-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил)бензоат (60d)

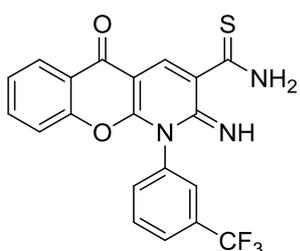
Выход 80%. Желтый порошок. Т.пл. 215-217°C. ИК (KBr): 3449, 3357, 3333, 3042, 2988, 2943, 2906, 1711, 1644, 1610, 1583, 1532, 1464, 1450, 1410, 1392, 1365, 1332, 1297, 1278, 1232, 1211, 1201, 1169, 1152, 1128, 1106, 1058, 1018, 974, 960, 900, 867, 804, 756, 738, 704, 668, 630, 581; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.36 (с, 1H, H^{NH2}), 10.19 (с, 1H, H^{NH2}), 9.49 (с, 1H, H^{NH}), 8.28 (д, J = 7.0 Гц, 2H, H¹⁶), 8.10 (д, J = 7.3 Гц, 1H, H⁹), 7.77 (д, J = 6.6 Гц, 2H, H¹⁵), 7.67 (т, J = 7.2 Гц, 1H, H¹¹), 7.49 (т, J = 7.5 Гц, 1H, H¹⁰), 7.20 (с, 1H, H⁴), 7.16 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H¹²), 4.39 (квад, J = 7.0 Гц, 2H, H¹⁹), 1.36 (т, J = 7.1 Гц, 3H, H²⁰); ¹³C-ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 173.01 (C⁷), 165.53 (C¹⁸), 157.53 (2C, C^{2,6}), 153.37 (C¹³), 142.36 (C⁴), 136.94 (C¹⁴), 135.13 (C¹¹), 132.08 (2C, C¹⁶), 130.36 (2C, C¹⁵), 126.78 (C¹⁰), 126.11 (C⁹),

122.09 (C⁸), 120.63 (C³), 118.25 (C¹²), 61.74 (C¹⁹), 14.65 (C²⁰); HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₂₂H₁₇N₃O₄S+H]⁺: 420.1013, обнаружено 420.1012.



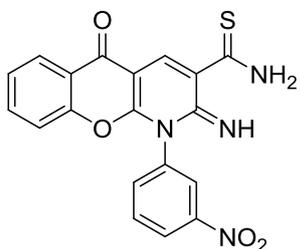
1-(3,5-дихлорофенил)-2-имино-5-оксо-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамид (60e)

Выход 63%. Желтый порошок. Т.пл. >250°C. ИК (KBr): 3387, 3320, 3248, 3064, 2973, 2906, 1637, 1615, 1576, 1527, 1463, 1447, 1397, 1371, 1332, 1297, 1256, 1210, 1152, 1123, 1104, 1072, 1028, 982, 958, 910, 890, 865, 824, 807, 774, 760, 737, 708, 683, 671, 662, 620, 595, 559; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.42 (с, 1H, H^{NH2}), 10.21 (с, 1H, H^{NH2}), 9.47 (с, 1H, H^{NH}), 8.12 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 8.00 (с, 1H), 7.82 (с, 2H), 7.72 (т, J = 6.6 Гц, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.52 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.29 (д, J = 8.7 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР: низкая растворимость; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₁₉H₁₁Cl₂N₃O₂S+H]⁺: 416.0022, обнаружено 416.0012.



2-имино-5-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамид (60f)

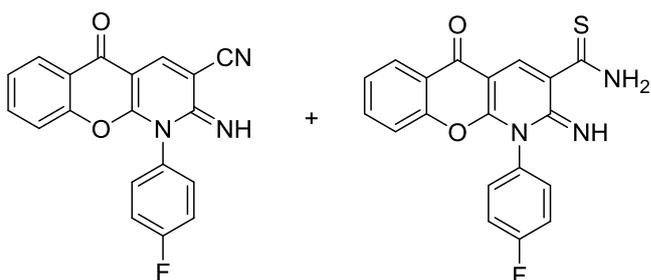
Выход 45%. Желтый порошок. Т.пл. >250°C. ИК (KBr): 3423, 3306, 3041, 2976, 1646, 1615, 1583, 1536, 1498, 1462, 1450, 1401, 1374, 1316, 1298, 1255, 1219, 1198, 1182, 1132, 1113, 1068, 1049, 1034, 973, 900, 869, 811, 773, 759, 707, 686, 670, 662, 645, 613, 598, 576, 541; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО -*d*₆) δ 12.30 (с, 1H, H^{NH2}), 10.25 (с, 1H, H^{NH2}), 9.51 (с, 1H, H^{NH}), 8.24 – 7.79 (м, 5H), 7.71 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62 – 7.31 (м, 2H), 7.14 (д, J = 8.3 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР: низкая растворимость; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₂₀H₁₂F₃N₃O₂S+H]⁺: 416.0675, обнаружено 416.0683.



2-имино-1-(3-нитрофенил)-5-оксо-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамид (60g)

Выход 83%. Желтый порошок. Т.пл. с разлож. 225-230°C. ИК (KBr): 3328, 3209, 3063, 2873, 1637, 1584, 1531, 1456, 1397, 1349, 1301, 1261, 1207, 1106, 980, 945, 916, 891, 847, 803, 756, 693, 610, 530; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.42 (с, 1H, H^{NH2}), 10.21 (с, 1H, H^{NH2}), 9.51 (с, 1H, H^{NH}), 8.64 (с, 1H), 8.57 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 8.14 – 8.08 (м, 2H), 8.04 (т, J = 8.0 Гц, 1H), 7.71 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54 – 7.48 (м, 2H), 7.22 (д, J = 8.5 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР: низкая растворимость; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для [C₁₉H₁₂N₄O₄S+H]⁺: 393.0652,

обнаружено 393.0646.



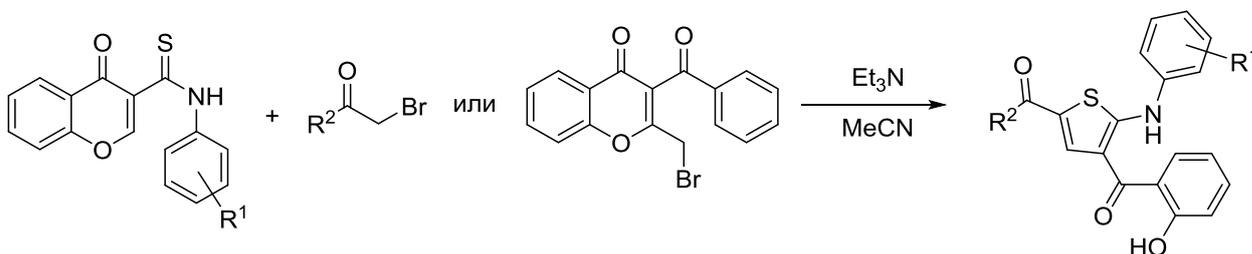
1-(4-фторфенил)-2-имино-5-оксо-2,5-дигидро-1H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (60h-1)

1-(4-фторфенил)-2-имино-5-оксо-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамид (60h-2)

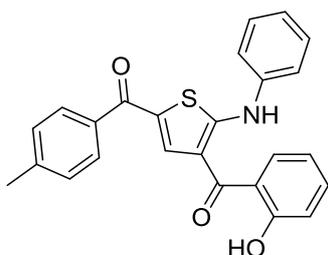
Выход 91%. Желтый порошок. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.41 (с, 1H, $\text{H}^{\text{NH}2}$ **60h-1**), 10.21 (с, 1H, $\text{H}^{\text{NH}2}$ **60h-1**), 9.50 (с, 1H, H^{NH} **60h-2**), 8.35 (с, 1H, H^4 **60h-1**), 8.12 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^9 **60h-1**), 8.08 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, H^9 **60h-2**), 7.70 (д, $J = 6.8$ Гц, 5H), 7.64 – 7.55 (м, 3H), 7.51 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.45 (с, 1H, H^4 **60h-2**), 7.19 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.92 (с, 1H); HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для **60h-1** ($[\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$): 332.0830, обнаружено 332.0838, рассчитано для **60h-2** ($[\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$): 366.0707, обнаружено 366.0707.

Общий метод получения диациланилинотиофенов 66a-g и тиенилхромонов

70a,b.



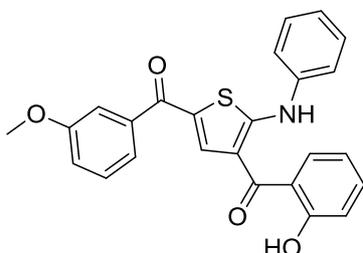
К раствору 3-тиокарбамоилхромона (0.25 ммоль) и бромкетона или бромметилхромона (0.25 ммоль) в 3-5 мл ацетонитрила добавляют при перемешивании триэтиламин (0.25 ммоль). Смесь перемешивают 2-4 часа при комнатной температуре и осадок отфильтровывают.



(4-(2-гидроксибензоил)-5-(фениламино)тиен-2-ил)(*n*-толил)метанон (66a)

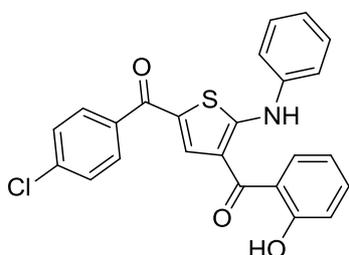
Выход 36%, желтый порошок, Т.пл 177-180°C. ИК: 3194, 3054, 1676, 1635, 1616, 1595, 1579, 1557, 1521, 1478, 1462, 1449, 1362, 1312, 1287, 1267, 1239, 1195, 1154, 1110, 1042, 1030, 968, 906, 885, 867, 842, 809, 793, 778, 768, 757, 730, 704, 690, 655, 605 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.47 (с, 1H), 10.84 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.73 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 7.8$ Гц,

1H), 7.57 – 7.41 (м, 5H), 7.35 – 7.20 (м, 3H), 7.07 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 6.93 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 2.45 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 192.96, 187.08, 167.28, 160.92, 142.77, 139.08, 136.99, 134.98, 134.79, 130.43, 129.87, 129.21, 128.86, 125.71, 125.61, 121.30, 120.53, 118.97, 118.40, 116.77, 21.57; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₂₅H₁₉NO₃S+H]⁺: 414.1158, обнаружено 414.1152.



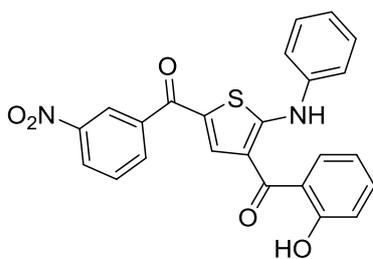
(4-(2-гидроксибензоил)-5-(фениламино)тиен-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (66b)

Выход 34%, желтый порошок, т.пл 166-168°C. ИК: 3363, 3055, 3016, 2972, 2942, 2886, 2828, 1612, 1593, 1584, 1552, 1518, 1479, 1451, 1417, 1352, 1309, 1280, 1261, 1242, 1194, 1171, 1156, 1119, 1079, 1038, 1028, 992, 965, 897, 869, 852, 815, 770, 757, 744, 722, 688, 666, 652 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.57 (с, 1H), 10.16 (с, 1H), 7.55 (к, J = 8.2 Гц, 4H), 7.41 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 7.38 – 7.30 (м, 3H), 7.26 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.20 – 7.11 (м, 2H), 6.92 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 3.76 (с, 3H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 191.59, 186.25, 165.58, 159.67, 154.90, 139.74, 139.55, 139.05, 132.50, 130.37, 130.21, 129.49, 127.80, 126.28, 123.72, 121.58, 121.13, 119.64, 118.95, 118.90, 116.81, 113.11, 55.78; HRMS (microTOF) m/z рассчитано [C₂₅H₁₉NO₄S+H]⁺: 430.1108, обнаружено 430.1116.



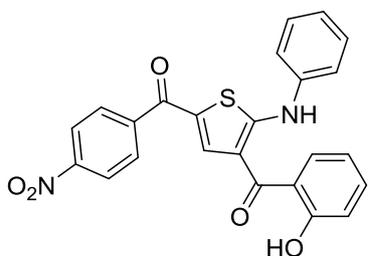
(5-(4-хлоробензоил)-2-(фениламино)тиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанон (66c)

Выход 40%, желтый порошок, т.пл 182-184°C. ИК: 3463, 3063, 1614, 1597, 1583, 1555, 1526, 1477, 1451, 1419, 1348, 1296, 1237, 1196, 1150, 1120, 1093, 1028, 1015, 871, 849, 780, 763, 750, 716, 683, 660 см⁻¹; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.60 (с, 1H), 10.24 (с, 1H), 7.71 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.59 – 7.49 (м, 6H), 7.41 (с, 1H), 7.38 – 7.27 (м, 3H), 7.00 – 6.88 (м, 2H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 191.42, 185.38, 165.75, 155.01, 139.88, 139.69, 137.33, 136.45, 132.76, 130.68, 130.36, 129.82, 129.18, 127.53, 126.31, 123.23, 121.60, 119.73, 118.78, 116.88; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для [C₂₄H₁₆ClNO₃S+H]⁺: 434.0612, обнаружено 434.0608.



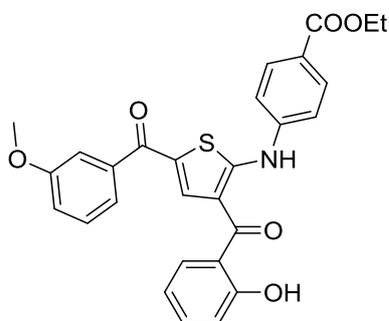
(4-(2-гидроксибензоил)-5-(фениламино)тиен-2-ил)(3-нитрофенил)метанон (66d)

Выход 53%, желтый порошок, т.пл 190-193°C. ИК: 3449, 3086, 2960, 2929, 2857, 1734, 1729, 1624, 1609, 1598, 1581, 1562, 1525, 1476, 1452, 1420, 1348, 1303, 1275, 1235, 1199, 1152, 1134, 1077, 1039, 1029, 925, 908, 892, 797, 783, 764, 749, 717, 697, 681, 661, 647 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.58 (с, 1H), 10.22 (с, 1H), 8.44 – 8.37 (м, 2H), 8.12 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.82 – 7.75 (м, 1H), 7.60 – 7.50 (м, 4H), 7.44 (с, 1H), 7.39 – 7.28 (м, 3H), 6.97 – 6.86 (м, 2H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 191.46, 184.21, 166.15, 155.17, 148.30, 140.49, 139.67, 138.92, 134.87, 132.75, 130.81, 130.38, 129.74, 127.38, 126.83, 126.47, 123.33, 122.70, 121.75, 119.63, 118.98, 116.99; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$: 445.0853, обнаружено 445.0854.



(4-(2-гидроксибензоил)-5-(фениламино)тиен-2-ил)(4-нитрофенил)метанон (66)

Выход 55%, желтый порошок, т.пл 201-203°C. ИК: 3449, 3100, 3073, 3049, 1621, 1598, 1584, 1557, 1511, 1481, 1449, 1417, 1348, 1287, 1240, 1201, 1153, 1119, 1040, 1028, 1015, 959, 864, 852, 829, 780, 755, 717, 687, 660 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.62 (с, 1H), 10.26 (с, 1H), 8.30 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.62 – 7.47 (м, 4H), 7.43 (с, 1H), 7.33 (дд, $J = 15.8, 8.1$ Гц, 3H), 7.00 – 6.84 (м, 2H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 191.37, 184.91, 166.27, 155.05, 149.64, 143.09, 140.74, 139.64, 132.87, 130.37, 130.13, 129.93, 127.39, 126.49, 124.19, 122.81, 121.77, 119.76, 118.91, 116.93; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$: 445.0853, обнаружено 445.0847.

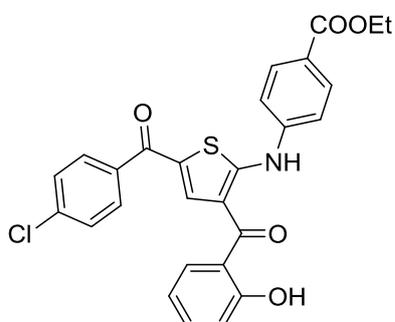


Этил

4-((3-(2-гидроксибензоил)-5-(3-метоксибензоил)тиофен-2-ил)амино)бензоат (66f)

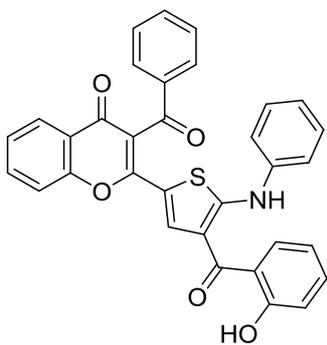
Выход 81%, желтый порошок, т.пл 159-161°C. ИК: 3437, 3413, 1713, 1623, 1580, 1550, 1521, 1481, 1460, 1421, 1404, 1365, 1308, 1280, 1238, 1203, 1184, 1157, 1127, 1108, 1079, 1034, 954, 899, 844, 803, 764, 742, 729, 687, 669 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.69 (с, 1H), 10.77 (с, 1H), 8.17 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.84 (с, 1H), 7.64 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.57 – 7.31 (м, 6H), 7.18 – 7.04 (м, 2H), 6.92 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.42 (квад, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 1.44 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 193.46, 187.07, 165.71, 164.95, 161.24, 159.93, 142.75, 138.91, 137.06, 135.30, 131.59, 130.61,

129.64, 126.87, 126.54, 121.28, 121.18, 119.14, 118.84, 118.67, 118.04, 113.61, 61.16, 55.56, 14.43; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{28}H_{23}NO_6S+H]^+$: 502.1319, обнаружено 502.1317.



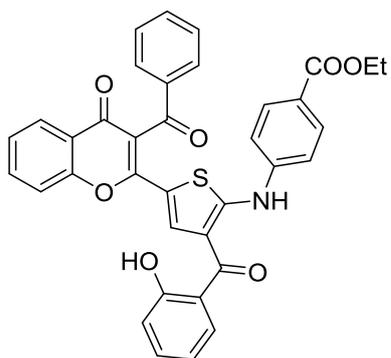
Этил 4-((3-(2-гидроксибензоил)-5-(3-метоксибензоил)тиофен-2-ил)амино)бензоат (66g)

Выход 55%, желтый порошок, т.пл 177-179°C. ИК: 3076, 3059, 2989, 1704, 1624, 1598, 1584, 1556, 1524, 1480, 1425, 1364, 1287, 1239, 1205, 1186, 1170, 1115, 1090, 1040, 1027, 1013, 985, 875, 840, 797, 781, 762, 748, 684, 660 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.85 (с, 1H), 10.27 (с, 1H), 8.06 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.73 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.44 (с, 1H), 7.36 (дд, $J = 5.3, 2.1$ Гц, 2H), 7.03 – 6.86 (м, 2H), 4.32 (квад, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР: плохая растворимость; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{27}H_{20}ClNO_5S+H]^+$: 506.0823, обнаружено 506.0814.



3-бензоил-2-(4-(2-гидроксибензил)-5-(фениламино)тиен-2-ил)-4H-хромен-4-он (70a)

Выход 23%, желтый порошок, т.пл 199-201°C. ИК: 3424, 3034, 2882, 2820, 1616, 1605, 1582, 1556, 1530, 1478, 1451, 1420, 1336, 1298, 1266, 1235, 1200, 1188, 1176, 1151, 1118, 1029, 958, 901, 873, 838, 812, 797, 766, 753, 743, 696, 683, 662, 603 cm^{-1} ; 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.31 (с, 1H), 9.93 (с, 1H), 7.99 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.87 – 7.75 (м, 3H), 7.71 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.53 – 7.34 (м, 8H), 7.32 – 7.26 (м, 1H), 7.09 (с, 1H), 6.96 (дд, $J = 12.6, 7.8$ Гц, 2H), 6.84 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 194.14, 191.18, 175.07, 163.66, 155.56, 155.25, 154.91, 139.83, 136.25, 135.09, 134.95, 134.79, 132.19, 130.36, 129.52, 129.45, 128.62, 127.31, 126.23, 125.30, 122.94, 121.51, 119.35, 118.98, 118.61, 118.34, 116.94, 112.03; HRMS (micrOTOF) m/z рассчитано для $[C_{33}H_{21}NO_5S+H]^+$: 544.1213, обнаружено 544.1206.



Этил 4-((5-(3-бензоил-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)-3-(2-гидроксибензоил)тиофен-2-ил)амино)бензоат (70b)

Выход 33%, желтый порошок, т.пл 205-207°C. ИК: 3039, 2982, 2905, 1708, 1666, 1640, 1616, 1599, 1581, 1547, 1520, 1464, 1421, 1391, 1361, 1309, 1276, 1237, 1176, 1128, 1107, 1022, 963, 866, 842, 792, 762, 719, 689, 658, 628, 614 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.53 (с, 1H), 9.98 (с, 1H), 8.23 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.03 (д, $J = 8.4$ Гц, 3H), 7.99 – 7.89 (м, 1H), 7.82 (т, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.67 – 7.35 (м, 5H), 7.11 (с, 1H), 6.97 (дд, $J = 16.1, 7.7$ Гц, 2H), 6.84 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.32 (дд, $J = 13.9, 6.8$ Гц, 2H), 1.34 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H); ^{13}C -ЯМР: плохая растворимость; HRMS (microTOF) m/z рассчитано для $[\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}+\text{H}]^+$: 616.1424, обнаружено 616.1422.

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-аминометил-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-аминометил-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.

Список литературы.

1. Petrov K.A. Synthesis of Thioamides / K. A. Petrov, L. N. Andreev // *Russ. Chem. Rev.* – 1969. – Т. 38 – № 1 – 21–36с.
2. Jagodziński T.S. Thioamides as Useful Synthons in the Synthesis of Heterocycles / T. S. Jagodziński // *Chem. Rev.* – 2003. – Т. 103 – № 1 – 197–228с.
3. Dell C.P. Thionoamides and Their Selenium and Tellurium Analogues Elsevier, 1995. – 565–628 с.
4. Raj T. Mechanism of unusual formation of 3-(5-phenyl-3H-[1,2,4]dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4H-chromene-3-carbothioic acid N-phenylamides and their antimicrobial evaluation / T. Raj, R. K. Bhatia, R. K. Sharma, V. Gupta, D. Sharma, M. P. S. Ishar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Т. 44 – № 8 – 3209–3216с.
5. Raj T. Cytotoxic activity of 3-(5-phenyl-3 H -[1,2,4]dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4 H -chromene-3-carbothioic acid N -phenylamides / T. Raj, R. K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A. K. Saxena, M. P. S. Ishar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Т. 45 – № 2 – 790–794с.
6. Chernov'yants M.S. Heteroaromatic thioamides: Structure and stability of charge transfer complexes with iodine, antithyroid activity / M. S. Chernov'yants, A. O. Dolinkin // *J. Struct. Chem.* – 2010. – Т. 51 – № 6 – 1176–1190с.
7. Banala S. Thioamides in Nature: In Search of Secondary Metabolites in Anaerobic Microorganisms / S. Banala, R. D. Süßmuth // *ChemBioChem* – 2010. – Т. 11 – № 10 – 1335–1337с.
8. Nishida C.R. Bioactivation of antituberculosis thioamide and thiourea prodrugs by bacterial and mammalian flavin monooxygenases / C. R. Nishida, P. R. Ortiz de Montellano // *Chem. Biol. Interact.* – 2011. – Т. 192 – № 1–2 – 21–25с.
9. Chmutova G.A. Complex formation in Cu(II)-thioamide-carbonyl compound systems in ethanol solutions / G. A. Chmutova, T. A. Shumilova, V. I. Morozov, M. A. Kazymova, O. V. Mikhailov // *Russ. J. Coord. Chem.* – 2006. – Т. 32 – № 8 – 579–585с.
10. Goldberg J.M. Thioamide Quenching of Fluorescent Probes through Photoinduced Electron Transfer: Mechanistic Studies and Applications / J. M. Goldberg, S. Batjargal, B. S. Chen, E. J. Petersson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Т. 135 – № 49 – 18651–18658с.
11. Britsun V.N. Heterocyclization of thioamides containing an active methylene group (review) / V. N. Britsun, A. N. Esipenko, M. O. Lozinskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2008. – Т. 44 – № 12 – 1429–1459с.
12. Belskaya N.P. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions / N. P. Belskaya, W. Dehaen, V. A. Bakulev // *Arkivoc* – 2010. – Т. 2010 – № 1 – 275с.

13. Wang H. Fe-catalysed oxidative C–H functionalization/C–S bond formation / H. Wang, L. Wang, J. Shang, X. Li, H. Wang, J. Gui, A. Lei // *Chem. Commun.* – 2012. – T. 48 – № 1 – 76–78c.
14. Rey V. Photochemical cyclization of thioformanilides by chloranil: An approach to 2-substituted benzothiazoles / V. Rey, S. M. Soria-Castro, J. E. Argüello, A. B. Peñéñory // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – T. 50 – № 33 – 4720–4723c.
15. Katritzky A.R. A Novel Convenient One-pot Synthesis of N-Mono- and N,N-Di-Substituted Thioamides Mediated by 1-Trifluoromethylsulfonylbenzotriazole / A. R. Katritzky, J.-L. Moutou, Z. Yang // *Synlett* – 1995. – T. 1995 – № 01 – 99–100c.
16. Katritzky A.R. A New Versatile One-Pot Synthesis of Functionalized Thioamides From Grignards, Carbon Disulfide and Amines / A. R. Katritzky, J.-L. Moutou, Z. Yang // *Synthesis (Stuttg.)*. – 1995. – T. 1995 – № 12 – 1497–1505c.
17. Messeri T. A novel deprotection/functionalisation sequence using 2,4-dinitrobenzenesulfonamide: Part 2 / T. Messeri, D. D. Sternbach, N. C. O. Tomkinson // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – T. 39 – № 13 – 1673–1676c.
18. Varun B.V. A metal-free and a solvent-free synthesis of thio-amides and amides: an efficient Friedel–Crafts arylation of isothiocyanates and isocyanates / B. V. Varun, A. Sood, K. R. Prabhu // *RSC Adv.* – 2014. – T. 4 – № 105 – 60798–60807c.
19. Kumar K. AlCl₃/Cyclohexane Mediated Electrophilic Activation of Isothiocyanates: An Efficient Synthesis of Thioamides / K. Kumar, D. Konar, S. Goyal, M. Gangar, M. Chouhan, R. K. Rawal, V. A. Nair // *ChemistrySelect* – 2016. – T. 1 – № 12 – 3228–3231c.
20. Mahammed K. A Mild and Versatile Synthesis of Thioamides / K. Mahammed, V. Jayashankara, N. Premsai Rai, K. Mohana Raju, P. Arunachalam // *Synlett* – 2009. – T. 2009 – № 14 – 2338–2340c.
21. Kaboudin B. Phosphorus Pentasulfide: A Mild and Versatile Reagent for the Preparation of Thioamides from Nitriles / B. Kaboudin, D. Elhamifar // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2006. – № 2 – 224–226c.
22. Cao X.-T. A efficient protocol for the synthesis of thioamides in [DBUH][OAc] at room temperature / X.-T. Cao, L. Qiao, H. Zheng, H.-Y. Yang, P.-F. Zhang // *RSC Adv.* – 2018. – T. 8 – № 1 – 170–175c.
23. Goswami S. Advanced reagent for thionation: Rapid synthesis of primary thioamides from nitriles at room temperature / S. Goswami, A. C. Maity, N. K. Das // *J. Sulfur Chem.* – 2007. – T. 28 – № 3 – 233–237c.
24. Kaboudin B. Ammonium Phosphorodithioate: A Mild, Easily Handled, Efficient, and Air-Stable Reagent for the Conversion of Amides into Thioamides / B. Kaboudin, L. Malekzadeh //

Synlett – 2011. – T. 2011 – № 19 – 2807–2810c.

25. Jesberger M. Applications of Lawesson's Reagent in Organic and Organometallic Syntheses / M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner // Synthesis (Stuttg). – 2003. – № 13 – 1929–1958c.

26. Varma R.S. Microwave-Accelerated Solvent-Free Synthesis of Thioketones, Thiolactones, Thioamides, Thionoesters, and Thioflavonoids / R. S. Varma, D. Kumar // Org. Lett. – 1999. – T. 1 – № 5 – 697–700c.

27. Kaleta Z. Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent / Z. Kaleta, B. T. Makowski, T. Soós, R. Dembinski // Org. Lett. – 2006. – T. 8 – № 8 – 1625–1628c.

28. Curphey T.J. Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane / T. J. Curphey // J. Org. Chem. – 2002. – T. 67 – № 18 – 6461–6473c.

29. Bergman J. Thionations Using a P 4 S 10 –Pyridine Complex in Solvents Such as Acetonitrile and Dimethyl Sulfone / J. Bergman, B. Pettersson, V. Hasimbegovic, P. H. Svensson // J. Org. Chem. – 2011. – T. 76 – № 6 – 1546–1553c.

30. Purrello G. Some Aspects of the Willgerodt-Kindler Reaction and Connected Reactions / G. Purrello // Heterocycles – 2005. – T. 65 – № 2 – 411c.

31. Valdez-Rojas J.E. A study of the Willgerodt-Kindler reaction to obtain thioamides and α -ketothioamides under solvent-less conditions / J. E. Valdez-Rojas, H. Ríos-Guerra, A. L. Ramírez-Sánchez, G. García-González, C. Álvarez-Toledano, J. G. López-Cortés, R. A. Toscano, J. G. Penieres-Carrillo // Can. J. Chem. – 2012. – T. 90 – № 7 – 567–573c.

32. Kasséhin U.C. Insight into the Willgerodt-Kindler Reaction of ω -Haloacetophenone Derivatives: Mechanistic Implication / U. C. Kasséhin, F. A. Gbaguidi, C. N. Kapanda, C. R. McCurdy, J. H. Poupaert // Org. Chem. Int. – 2014. – T. 2014 – 1–5c.

33. Okamoto K. Efficient Synthesis of Thiobenzanilides by Willgerodt-Kindler Reaction with Base Catalysts / K. Okamoto, T. Yamamoto, T. Kanbara // Synlett – 2007. – T. 2007 – № 17 – 2687–2690c.

34. Priebbenow D.L. Recent advances in the Willgerodt-Kindler reaction / D. L. Priebbenow, C. Bolm // Chem. Soc. Rev. – 2013. – T. 42 – № 19 – 7870c.

35. Saeidian H. Na 2 S-mediated thionation: an efficient access to secondary and tertiary α -ketothioamides via Willgerodt-Kindler reaction of readily available arylglyoxals with amines / H. Saeidian, S. Vahdati-Khajehi, H. Bazghosha, Z. Mirjafary // J. Sulfur Chem. – 2014. – T. 35 – № 6 – 700–710c.

36. Kul'ganek V. V. Willgerodt-Kindler reaction with aromatic aldehydes / V. V. Kul'ganek, L. A. Yanovskaya // Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. – 1979. – T. 28 – № 11 – 2402–2403c.

37. Zbruyev O.I. Preparation of Thioamide Building Blocks via Microwave-Promoted Three-Component Kindler Reactions / O. I. Zbruyev, N. Stiasni, C. O. Kappe // J. Comb. Chem. –

2003. – Т. 5 – № 2 – 145–148с.

38. Манахелохе Г.М. Синтез тиокарбоксамидов, содержащих гидрохинолиновый фрагмент / Г. М. Манахелохе, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Вестник ВГУ, серия Химия. Биология. Фармация – 2015. – Т. 2 – 22–28с.

39. Eftekhari-Sis B. Synthesis of α -Ketothioamides via Willgerodt-Kindler Reaction of Arylglyoxals with Amines and Sulfur under Solvent-Free Conditions / B. Eftekhari-Sis, S. Khajeh, O. Büyükgüngör // Synlett – 2013. – Т. 24 – № 08 – 977–980с.

40. Pathare S.P. Sulfated tungstate: An efficient catalyst for synthesis of thioamides via Kindler reaction / S. P. Pathare, P. S. Chaudhari, K. G. Akamanchi // Appl. Catal. A Gen. – 2012. – Т. 425–426 – 125–129с.

41. Xu H. Synthesis of Thioamides by Catalyst-Free Three-Component Reactions in Water / H. Xu, H. Deng, Z. Li, H. Xiang, X. Zhou // European J. Org. Chem. – 2013. – Т. 2013 – № 31 – 7054–7057с.

42. Yin Z. Nano n -propylsulfonated magnetic γ -Fe₂O₃ as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of thioamides / Z. Yin, B. Zheng // J. Sulfur Chem. – 2013. – Т. 34 – № 5 – 527–531с.

43. Yin Z. Sulfonic Acid Functionalized Nano Γ -Al₂O₃: a New, Efficient, and Reusable Catalyst for Synthesis of Thioamides / Z. Yin, B. Zheng, F. Ai // Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem. – 2013. – Т. 188 – № 10 – 1412–1420с.

44. Reza Darabi H. Extension of the Willgerodt–Kindler reaction: protected carbonyl compounds as efficient substrates for this reaction / H. Reza Darabi, K. Aghapoor, M. Tajbakhsh // Tetrahedron Lett. – 2004. – Т. 45 – № 21 – 4167–4169с.

45. Mojtahedi M.M. Ultrasound-Mediated Willgerodt–Kindler Reactions: Non-thermal Synthesis of Thioacetamides / M. M. Mojtahedi, T. Alishiri, M. S. Abaee // Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem. – 2011. – Т. 186 – № 9 – 1910–1915с.

46. Escobedo R. Infrared Irradiation: Toward Green Chemistry, a Review / R. Escobedo, R. Miranda, J. Martínez // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Т. 17 – № 4 – 453с.

47. Wei J. Aqueous Compatible Protocol to Both Alkyl and Aryl Thioamide Synthesis / J. Wei, Y. Li, X. Jiang // Org. Lett. – 2016. – Т. 18 – № 2 – 340–343с.

48. Li X. S₈-Mediated One-Pot Synthesis of Thioamides from Benzyl Chlorides and Amines / X. Li, Q. Pan, R. Hu, X. Wang, Z. Yang, S. Han // Asian J. Org. Chem. – 2016. – Т. 5 – № 11 – 1353–1358с.

49. Gan H. S₈-Mediated Cyclization of 2-Aminophenols/thiophenols with Arylmethyl Chloride: Approach to Benzoxazoles and Benzothiazoles / H. Gan, D. Miao, Q. Pan, R. Hu, X. Li, S. Han // Chem. - An Asian J. – 2016. – Т. 11 – № 12 – 1770–1774с.

50. Guntreddi T. Decarboxylative Thioamidation of Arylacetic and Cinnamic Acids: A New Approach to Thioamides / T. Guntreddi, R. Vanjari, K. N. Singh // *Org. Lett.* – 2014. – T. 16 – № 14 – 3624–3627c.
51. Wang X. Thiol as a Synthone for Preparing Thiocarbonyl: Aerobic Oxidation of Thiols for the Synthesis of Thioamides / X. Wang, M. Ji, S. Lim, H.-Y. Jang // *J. Org. Chem.* – 2014. – T. 79 – № 15 – 7256–7260c.
52. Nguyen T.B. Efficient and Selective Multicomponent Oxidative Coupling of Two Different Aliphatic Primary Amines into Thioamides by Elemental Sulfur / T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit // *Org. Lett.* – 2012. – T. 14 – № 16 – 4274–4277c.
53. Aghapoor K. The Different, but Interesting Behaviors of Benzyl Systems in the Willgerodt-Kindler Reaction under Solvent-Free Conditions / K. Aghapoor, H. R. Darabi, K. Tabar-Heydar // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2002. – T. 177 – № 5 – 1183–1187c.
54. Sun N. A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions / N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2012. – T. 8 – 61–70c.
55. Fischer A. Synthesis of Benzofuran, Benzothiophene, and Benzothiazole-Based Thioamides and their Evaluation as KATP Channel Openers / A. Fischer, C. Schmidt, S. Lachenicht, D. Grittner, M. Winkler, T. Wrobel, A. Rood, H. Lemoine, W. Frank, M. Braun // *ChemMedChem* – 2010. – T. 5 – № 10 – 1749–1759c.
56. Aki S. A Practical Synthesis of 3,4-Diethoxybenzthioamide Based on Friedel–Crafts Reaction with Potassium Thiocyanate in Methanesulfonic Acid / S. Aki, T. Fujioka, M. Ishigami, J. Minamikawa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – T. 12 – № 17 – 2317–2320c.
57. Jagodziński T.S. A conformational study of some secondary 1-methyl-2-pyrrolicarbothioamides / T. S. Jagodziński, T. Dziembowska, E. Jagodzińska, Z. Rozwadowski // *Pol. J. Chem.* – 2001. – T. 75 – 1853–1861c.
58. Quéguiner G. Metalation of Pyrazinethiocarboxamides. Metalation of Diazines XXVI / G. Quéguiner, C. Fruit, A. Turck, N. Plé // *Heterocycles* – 1999. – T. 51 – № 10 – 2349–2365c.
59. Fernández M. Metallation of 2(1H)-Quinolinone: Synthesis of 3-Substituted Compounds / M. Fernández, E. d. la Cuesta, C. Avendaño // *Synthesis (Stuttg.)* – 1995. – T. 1995 – № 11 – 1362–1364c.
60. Kakehi A. Preparation of New Nitrogen-Bridged Heterocycles. 40. Synthesis of 1,4-Dihydropyrido[2,3- b]indolizin-4-one Derivatives / A. Kakehi, S. Ito, S. Hayashi, T. Fujii // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1995. – T. 68 – № 12 – 3573–3580c.
61. Cado F. Amidine-enediamine tautomerism: Addition of isocyanates to 2-substituted 1H-perimidines. Some syntheses under microwave irradiation / F. Cado, J. L. Di-Martino, P.

- Jacquault, J. Pierre Bazureau, J. Hamelin // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1996. – T. 133 – № 6 – 587–595c.
62. Katritzky A.R. 1,4-Disubstituted and 1,4,5-Trisubstituted 2-[(Benzotriazol-1-yl)methyl]pyrroles as Versatile Synthetic Intermediates / A. R. Katritzky, J. Li // *J. Org. Chem.* – 1996. – T. 61 – № 5 – 1624–1628c.
63. Makhloufi-Chebli M. 2 H -Pyran-2-one-3-carbothioamide derivatives: Synthesis and reaction with hydrazine hydrate / M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A. M. S. Silva, O. Duval, J.-J. Helesbeux // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – T. 46 – № 1 – 18–22c.
64. Janikowska K. Preparation of Pseudo-Peptide Building Blocks with retro-Thioamide Bond Mediated via Thiocarbamoyl Meldrum's Acid / K. Janikowska, S. Makowiec, J. Rachoń // *Helv. Chim. Acta* – 2012. – T. 95 – № 3 – 461–468c.
65. Tawfik H.A. Synthesis of Chromones and Their Applications During the Last Ten Years / H. A. Tawfik, E. F. Ewies, W. S. El-Hamouly // *Int. J. Res. Pharm. Chem.* – 2014. – T. 4 – № 4 – 1046–1085c.
66. Keri R.S. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review / R. S. Keri, S. Budagumpi, R. K. Pai, R. G. Balakrishna // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – T. 78 – 340–374c.
67. Gaspar A. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry / A. Gaspar, M. J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte, F. Borges // *Chem. Rev.* – 2014. – T. 114 – № 9 – 4960–4992c.
68. Matos M.J. Synthesis and pharmacological activities of non-flavonoid chromones: a patent review (from 2005 to 2015) / M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, E. Uriarte, L. Santana, F. Borges // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2015. – T. 25 – № 11.
69. Kumar S. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview / S. Kumar, A. K. Pandey // *Sci. World J.* – 2013. – T. 2013 – 1–16c.
70. Pratap R. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[*h*]chromenes in Organic Synthesis / R. Pratap, V. J. Ram // *Chem. Rev.* – 2014. – T. 114 – № 20 – 10476–10526c.
71. Kshatriya R. Synthesis Of Flavone Skeleton By Different Methods / R. Kshatriya, Y. Shaikh, G. Nazeruddin // *Orient. J. Chem.* – 2013. – T. 29 – № 4 – 1475–1487c.
72. Li Y. Rare Earth Complexes with 3-Carbaldehyde Chromone-(Benzoyl) Hydrazone: Synthesis, Characterization, DNA Binding Studies and Antioxidant Activity / Y. Li, Z. Yang // *J. Fluoresc.* – 2010. – T. 20 – № 1 – 329–342c.
73. Tu Q.D. Design and syntheses of novel N'-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene) benzohydrazide as inhibitors of cyanobacterial fructose-1,6-/sedoheptulose-1,7- bisphosphatase / Q. D. Tu, D. Li, Y. Sun, X. Y. Han, F. Yi, Y. Sha, Y. L. Ren, M. W. Ding, L. L. Feng, J. Wan // *Bioorganic Med. Chem.* – 2013.

74. China Raju B. Synthesis, structure–activity relationship of novel substituted 4H-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates as potential anti-mycobacterial and anticancer agents / B. China Raju, R. Nageswara Rao, P. Suman, P. Yogeewari, D. Sriram, T. B. Shaik, S. V. Kalivendi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – T. 21 – № 10 – 2855–2859c.
75. Su W.K. One-pot synthesis of 3-formylchromones from bis-(trichloromethyl) carbonate/DMF / W. K. Su, Z. H. Li, L. Y. Zhao // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2007. – T. 39 – № 5 – 495–502c.
76. Ali T.E.-S. 3-Formylchromones as diverse building blocks in heterocycles synthesis / T. E.-S. Ali, M. A. Ibrahim, N. M. El-Gohary, A. M. El-Kazak // *Eur. J. Chem.* – 2013. – T. 4 – № 3 – 311–328c.
77. Korotaev V.Y. Synthesis of electron-deficient dienes bearing a chromonyl moiety via the reaction of 3-formylchromones with ylidenemalononitriles and ethyl α -cyano- β -methylcinnamate Dedicated to Professor Oleg N. Chupakhin on his 80th birthday / V. Y. Korotaev, A. Y. Barkov, I. B. Kutyashev, A. V. Safrygin, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron* – 2014.
78. Al-Mousawi S.M. Enaminones in Heterocyclic Synthesis: A Novel Route to Tetrahydropyrimidines, Dihydropyridines, Triacylbenzenes and Naphthofurans under Microwave Irradiation / S. M. Al-Mousawi, M. A. El-Asary, M. Elnagdi // *Molecules* – 2009. – T. 15 – № 1 – 58–67c.
79. Riyadh S. Enaminones as Building Blocks for the Synthesis of Substituted Pyrazoles with Antitumor and Antimicrobial Activities / S. Riyadh // *Molecules* – 2011. – T. 16 – № 2 – 1834–1853c.
80. Gamal-Eldeen A.M. Induction of intrinsic apoptosis pathway in colon cancer HCT-116 cells by novel 2-substituted-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene derivatives / A. M. Gamal-Eldeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakhr // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – T. 77 – 323–333c.
81. Venkov A.P. Synthesis of Unsymmetrical β -Enamino Ketones / A. P. Venkov, P. A. Angelov // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2003. – № 14 – 2221–2225c.
82. Brandt C. Efficient Synthetic Method for β -Enamino Esters Using Ultrasound / C. Brandt, A. da Silva, C. Pancote, C. Brito, M. da Silveira // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2004. – T. 2004 – № 10 – 1557–1559c.
83. Wan J.-P. Chemo-/regioselective synthesis of 6-unsubstituted dihydropyrimidinones, 1,3-thiazines and chromones via novel variants of Biginelli reaction / J.-P. Wan, Y.-J. Pan // *Chem. Commun.* – 2009. – № 19 – 2768c.
84. Al-Mousawi S. Studies with enaminones: reactivity of 1,5-disubstituted-1,4-pentadien-3-

- ones toward electrophilic reagents. a novel route to azolylazines, benzofuranals, pyranones / S. Al-Mousawi, S. El-Sherbiny, E. John, M. M. Abdel-Khalik, M. H. Elnagdi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – T. 38 – № 4 – 949–953c.
85. Shawali A.S. Bis-enaminones as versatile precursors for terheterocycles:synthesis and reactions / A. S. Shawali // *Arkivoc* – 2012. – T. 2012 – № 1 – 383c.
86. Kosso A. Convenient and Rapid Synthesis of 3-Selenocyanato-4H-chromen-4-ones / A. Kosso, J. Broggi, S. Redon, P. Vanelle // *Synlett* – 2018. – T. 29 – № 09 – 1215–1218c.
87. Eliassen A.M. Cascade reactions leading to the mechanism of action of vinaxanthone and xanthofulvin, natural products that drive nerve repair / A. M. Eliassen, M. R. Chin, A. J. Axelrod, R. Abagyan, D. Siegel // *Tetrahedron* – 2018.
88. Lukashenko A. V. Reaction of Push–Pull Enaminoketones and in Situ Generated ortho - Quinone Methides: Synthesis of 3-Acyl-4 H -chromenes and 2-Acyl-1 H -benzo[f]chromenes as Precursors for Hydroxybenzylated Heterocycles / A. V. Lukashenko, V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Y. N. Klimochkin // *J. Org. Chem.* – 2017. – T. 82 – № 3 – 1517–1528c.
89. Guo Y. Thermoinduced Free-Radical C–H Acyloxylation of Tertiary Enaminones: Catalyst-Free Synthesis of Acyloxyl Chromones and Enaminones / Y. Guo, Y. Xiang, L. Wei, J.-P. Wan // *Org. Lett.* – 2018. – T. 20 – № 13 – 3971–3974c.
90. Lin Y.-F. Synthesis of 3-(2-Olefinbenzyl)-4 H -chromen-4-one through Cyclobenzylation and Catalytic C–H Bond Functionalization Using Palladium(II) / Y.-F. Lin, C. Fong, W.-L. Peng, K.-C. Tang, Y.-E. Liang, W.-T. Li // *J. Org. Chem.* – 2017. – T. 82 – № 20 – 10855–10865c.
91. Wan J.-P. Iodine-Mediated Domino C(sp²)-H Sulfonylation/Annulation of Enaminones and Sulfonyl Hydrazines for the Synthesis of 3-Sulfonyl Chromones / J.-P. Wan, S. Zhong, Y. Guo, L. Wei // *European J. Org. Chem.* – 2017. – T. 2017 – № 30 – 4401–4404c.
92. Zhang X.-Z. A catalyst-free approach to 3-thiocyanato-4H-chromen-4-ones / X.-Z. Zhang, D.-L. Ge, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu // *RSC Adv.* – 2016. – T. 6 – № 70 – 66320–66323c.
93. Iaroshenko V.O. 3-Methoxalylchromones – versatile reagents for the regioselective synthesis of functionalized 2,4'-dihydroxybenzophenones, potential UV-filters / V. O. Iaroshenko, A. Bunescu, A. Spannenberg, L. Supe, M. Milyutina, P. Langer // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – T. 9 – № 21 – 7554c.
94. Mkrtchyan S. 3-Methoxalylchromone—a novel versatile reagent for the regioselective purine isostere synthesis / S. Mkrtchyan, V. O. Iaroshenko, S. Dudkin, A. Gevorgyan, M. Vilches-Herrera, G. Ghazaryan, D. M. Volochnyuk, D. Ostrovskiy, Z. Ahmed, A. Villinger, V. Y. Sosnovskikh, P. Langer // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – T. 8 – № 23 – 5280c.
95. Jousot J. Synthesis of 3-Substituted Chromones and Quinolones from Enaminones / J.

- Joussot, A. Schoenfelder, L. Larquetoux, M. Nicolas, J. Suffert, G. Blond // *Synthesis (Stuttg)*. – 2016. – T. 48 – № 19 – 3364–3372c.
96. Xiang H. A Facile and General Approach to 3-((Trifluoromethyl)thio)-4 H -chromen-4-one / H. Xiang, C. Yang // *Org. Lett.* – 2014. – T. 16 – № 21 – 5686–5689c.
97. Miliutina M. A domino reaction of 3-chlorochromones with aminoheterocycles. Synthesis of pyrazolopyridines and benzofuopyridines and their optical and ecto-5'-nucleotidase inhibitory effects / M. Miliutina, J. Janke, S. Hassan, S. Zaib, J. Iqbal, J. Lecka, J. Sévigny, A. Villinger, A. Friedrich, S. Lochbrunner, P. Langer // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – T. 16 – № 5 – 717–732c.
98. Borges M. Chromone derivatives for use as antioxidantes/preservatives // Patent WO/2008/104925. – 2008.
99. Gaspar A. In search for new chemical entities as adenosine receptor ligands: Development of agents based on benzo- γ -pyrone skeleton / A. Gaspar, J. Reis, M. J. Matos, E. Uriarte, F. Borges // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – T. 54 – 914–918c.
100. Gaspar A. Discovery of novel A3 adenosine receptor ligands based on chromone scaffold / A. Gaspar, J. Reis, S. Kachler, S. Paoletta, E. Uriarte, K.-N. Klotz, S. Moro, F. Borges // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – T. 84 – № 1 – 21–29c.
101. Gaspar A. Chromone, a Privileged Scaffold for the Development of Monoamine Oxidase Inhibitors / A. Gaspar, T. Silva, M. Yáñez, D. Vina, F. Orallo, F. Ortuso, E. Uriarte, S. Alcaro, F. Borges // *J. Med. Chem.* – 2011. – T. 54 – № 14 – 5165–5173c.
102. Gaspar A. Chromone 3-phenylcarboxamides as potent and selective MAO-B inhibitors / A. Gaspar, J. Reis, A. Fonseca, N. Milhazes, D. Viña, E. Uriarte, F. Borges // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – T. 21 – № 2 – 707–709c.
103. Ibrahim M.A. Ring transformation of chromone-3-carboxamide / M. A. Ibrahim // *Tetrahedron* – 2009. – T. 65 – № 36 – 7687–7690c.
104. Ibrahim M.A. Ring Transformation of Chromone-3-Carboxamide under Nucleophilic Conditions / M. A. Ibrahim // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2013.
105. Kornev M.Y. Synthesis of 2-amino-6-oxo-5-salicyloyl-1,6-dihydropyridine- 3-carboxamides from 3-carbamoylchromones and cyanoacetamides / M. Y. Kornev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – T. 51 – № 7 – 688–690c.
106. Kornev M.Y. Reactions of chromone-3-carboxylic acid and chromone-3-carboxamides with cyanoacetic acid hydrazide / M. Y. Kornev, V. S. Moshkin, O. S. Eltsov, V. Y. Sosnovskikh // *Mendeleev Commun.* – 2016. – T. 26 – № 1 – 72–74c.
107. Sosnovskikh V.Y. Substituted chromones in [3+2] cycloadditions with nonstabilized azomethine ylides: synthesis of 1-benzopyrano[2,3-c]pyrrolidines and 1-benzopyrano[2,3-c:3,4-c']dipyrrolidines / V. Y. Sosnovskikh, M. Y. Kornev, V. S. Moshkin, E. M. Buev // *Tetrahedron*

– 2014. – T. 70 – № 48 – 9253–9261c.

108. Costa A.M.B.S.R.C.S. β -Deprotonation by lithium di-isopropylamide. Vinyl carbanions from oxygen heterocycles in the synthesis of carboxylic acids in the benzofuran, flavone, and coumarin series and in the regioselective acylation of 2,6-dimethylchromone / A. M. B. S. R. C. S. Costa, F. M. Dean, M. A. Jones, D. A. Smith, R. S. Varma // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1980. – № 24 – 1224–1226c.

109. Costa A.M.B.S.R.C.S. Two exceptional lithiations in the chromone series / A. M. B. S. R. C. S. Costa, F. M. Dean, M. A. Jones, D. A. Smith // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1983. – № 19 – 1098c.

110. Kandeel Z.E. 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 / Z. E. Kandeel, K. M. Al-Zaydi, E. A. Hafez, M. H. Elnagdi // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2002. – T. 177 – № 1 – 105–114c.

111. Bestmann H.J. Kumulierte Ylide, XIV. Phosphacumulen-Ylide als Cyclisierungsbausteine in der Heterocyclensynthese / H. J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, G. Schade, H. Oechsner // *Chem. Ber.* – 1985. – T. 118 – № 4 – 1709–1719c.

112. Greenhill J. V. Some reactions of enaminones with isothiocyanates / J. V. Greenhill, J. Hanaee, P. J. Steel // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1990. – № 7 – 1869–1873c.

113. Tsedilin A.M. How sensitive and accurate are routine NMR and MS measurements? / A. M. Tsedilin, A. N. Fakhrutdinov, D. B. Eremin, S. S. Zalesskiy, A. O. Chizhov, N. G. Kolotyrykina, V. P. Ananikov // *Mendeleev Commun.* – 2015. – T. 25 – № 6 – 454–456c.

114. Maiti S. A one-pot synthesis of the 1-benzopyrano[2,3-b]pyridine moiety from 2-(alkyl/aryl-amino)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carbaldehyde / S. Maiti, S. K. Panja, C. Bandyopadhyay // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – T. 47 – № 4 – 973–981c.

115. 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. – T. 4 – № 20 – 6090–6093c.

116. Liang F. Efficient One-Pot Synthesis of Polyfunctionalized Thiophenes via an Amine-Mediated Ring Opening of EWG-Activated 2-Methylene-1,3-dithioles / F. Liang, D. Li, L. Zhang, J. Gao, Q. Liu // *Org. Lett.* – 2007. – T. 9 – № 23 – 4845–4848c.

117. Dayam R. Diketo Acid Pharmacophore. 2. Discovery of Structurally Diverse Inhibitors of HIV-1 Integrase / R. Dayam, T. Sanchez, N. Neamati // *J. Med. Chem.* – 2005. – T. 48 – № 25 – 8009–8015c.

118. M. Farag A. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Thiophene and 1,3,4-

Thiadiazole Derivatives / A. M. Farag, M. R. Shaaban, T. S. Saleh // *Heterocycles* – 2009. – T. 78 – № 1 – 151–159c.

119. Chatterjee, Arnab K. Compounds for treatment of drug resistant and persistent tuberculosis // Patent WO/2014/190199. – 2014.

120. Fournier dit Chabert J. Synthesis and evaluation of new arylbenzo[b]thiophene and diarylthiophene derivatives as inhibitors of the NorA multidrug transporter of *Staphylococcus aureus* / J. Fournier dit Chabert, B. Marquez, L. Neville, L. Joucla, S. Broussous, P. Bouhours, E. David, S. Pellet-Rostaing, B. Marquet, N. Moreau, M. Lemaire // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – T. 15 – № 13 – 4482–4497c.

121. Romagnoli R. Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones / R. Romagnoli, P. G. Baraldi, M. D. Carrion, C. L. Cara, O. Cruz-Lopez, D. Preti, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, N. Zonta, J. Balzarini, A. Brancale, T. Sarkar, E. Hamel // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – T. 16 – № 10 – 5367–5376c.