

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

ТИХОМОЛОВА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА

**АМИНОМЕТИЛИДЕНФУРАН-2(3Н)-ОНЫ(ТИОНЫ). СИНТЕЗ,
СТРОЕНИЕ, РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Егорова Алевтина Юрьевна

Саратов 2024

Работа выполнена на кафедре
органической и биоорганической химии Института химии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЕНАМИНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	11
1.1 Ациклические енамины в синтезе гетероциклических соединений.....	11
1.2 Конструирование полигетероциклических соединений на основе циклических енаминов	23
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ АМИНОМЕТИЛИДЕНФУРАН-2(3 <i>H</i>)-ОНОВ(ТИОНОВ), СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	52
2.1 Синтез аминометилиденфуран-2(3 <i>H</i>)-онон	52
2.2 Синтез 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-тионов и реакции переаминирования с их участием.....	79
2.3 Реакции <i>S</i> -алкилирования в ряду 3-[(<i>R</i> -фенил)амино)метилен]-5-арилфуран- 2(3 <i>H</i>)-тионов.....	99
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i> ВПЕРВЫЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	109
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	117
4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе.....	117
4.2 (<i>Z,E</i>)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(гетариламино)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-оны 6а-с,ф (общая методика)	118
4.3 (<i>E</i>)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(гетариламино)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-оны 6d,e (общая методика)	120
4.4 3-[(Диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-оны 11а-ф (общая методика)	121
4.5 Метил 4-оксо-(<i>n</i> -толил)бутаноат 13b.....	123

4.6	3-[(Диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-тионы	15a-f	(общая методика)	124
4.7	(<i>Z</i>)-3-[(2- <i>R</i> -фенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-тионы	17a-j	(общая методика)	126
4.8	(<i>E,Z</i>)-3-[(<i>R</i> -(гет)арил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-тионы	19a-h	(общая методика)	131
4.9	3-(Морфолинометилен)-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-тионы	23b,c	(общая методика)	136
4.10	<i>N</i> -Арил-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метанимины	24a-f	(общая методика)	137
4.11	Метил 4-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метилен)амино)бензоаты	26a,b	(общая методика)	140
4.12	2-(((2-(Метилтио)-5-арилфуран-3(2 <i>H</i>)-илиден)метилен)амино)фенолы	27b,c	(общая методика)	141
4.13	<i>N</i> -(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метанимины	28b,c	(общая методика)	142
4.14	1-(2-(Бензилтио)-5-арилфуран-3-ил)- <i>N</i> -(гет)арилметанимины	29a-d	(общая методика)	143
	ВЫВОДЫ			146
	Список использованных источников			148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Фуран-2(3*H*)-оны являются одними из наиболее перспективных гетероциклов, выступающих в роли легкодоступных и универсальных платформенных материалов в конструировании биоактивных структур. Фуран-2(3*H*)-ононовый цикл выступает основным элементом скелета противоопухолевых препаратов, соединений антиоксидантного, антибактериального и противовоспалительного действия.

Одной из важнейших задач органической химии является разработка новых методик создания соединений, способных к разнообразным модификациям, что может приводить к формированию различных сложнопостроенных гибридных структур, содержащих фармакофорные фрагменты. К таким структурам можно отнести аминотилиденовые производные фуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов. Благодаря выраженному пуш-пульному характеру двойной связи C=C, обеспечиваемому карбонильной группой и сопряженной с ней аминогруппой, эти енамины являются электрофильными субстратами. Взаимодействие с различными нуклеофилами приходится на стерически свободное β -положение связи C=C, что позволяет модифицировать такие системы в различных направлениях.

Следует отметить отсутствие до настоящего времени данных о синтезе аминотилиденовых производных на основе фуран-2(3*H*)-онов(тионов), механизмах их образования и данных о реакционной способности аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с нуклеофильными реагентами. Наличие дополнительного реакционного центра в виде тиолактонной группы определяет дополнительную возможность модификации данных систем с получением соединений, обладающих практически значимыми свойствами. Так, разработка новых препаративных методик синтеза аминотилиденфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов, а также изучение их реакционной способности определяет **актуальность** данного исследования.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии ФГБОУ ВО СГУ им. Н.Г.

Чернышевского гранта РФФ 22-23-00171 "Синтетические подходы к созданию библиотек конденсированных имидазогетероциклов, их функциональных производных и комплексов с целью создания перспективных биологически активных веществ медицинского назначения".

Цель диссертационной работы заключалась в разработке эффективных и малостадийных способов синтеза 3-(гет)арил- и 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов; определение роли заместителей в енаминовом фрагменте и других реакционных центров в осуществлении направленного синтеза новых гибридных систем; выявление закономерностей протекающих превращений; изучение строения; возможности их практического использования. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка оптимальных условий синтеза ранее неизвестных 3-гетариламинометилен- и диметиламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов;
2. Определение конфигурационных особенностей и выявление влияния различных факторов на соотношение *E*-, *Z*-изомеров 3-гетариламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов;
3. Изучение возможности осуществления и подбор условий тионирования диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов селективным реагентом Лавессона;
4. Исследование возможности получения 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов реакцией переаминирования диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с использованием аминов различной природы и определение их конфигурации;
5. Модификация 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с помощью реакций алкилирования и определение особенностей их протекания;
6. Установление строения и конфигурационных особенностей синтезированных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопии (в одномерных вариантах ¹H, NOESY 1D, в том числе

двумерных корреляционных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY 2D), а также с использованием рентгеноструктурного анализа;

7. Исследование антибактериальной активности *in vitro* серии впервые синтезированных соединений.

Научная новизна. Разработан подход к синтезу ряда новых 3-гетариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-онов на основе каскадной трехкомпонентной реакции 5-арилфуран-2(3*H*)-онов, ортоэфира и гетероциклических аминов, имеющих различный размер цикла и набор гетероатомов. Совокупностью данных ЯМР спектроскопии подтверждено, что 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-оны существуют в растворе в виде смеси *E*-, *Z*-конфигурационных изомеров, в кристалле существуют в виде *E*-конфигурации. Определено влияние различных факторов на направление реакции и конфигурацию конечных продуктов.

Продемонстрирована возможность проведения енаминирования 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с помощью диметилацетала *N,N*-диметилформамида (ДМФА-ДМА), установлено влияние типа активации реакционной смеси на время превращения и выход конечных продуктов. Изучена возможность селективного тионирования реагентом Лавессона енаминов на основе фуран-2(3*H*)-онов, что позволило целенаправленно получать их тиоаналоги.

Впервые осуществлено переаминирование 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов реакцией с ароматическими аминами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, гетероциклическими аминами. Установлено влияние природы заместителя в ароматическом кольце енаминового фрагмента на конфигурацию конечных продуктов.

Разработаны препаративные способы модификации полученных 3-(гет)ариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-тионов реакцией алкилирования. Проведен сравнительный анализ эффективности используемых

алкилирующих реагентов для проведения реакции *S*-метилирования – ДМФА-ДМА и системы «КОН-иодметан». На основе спектральных данных установлено, что аминометилиденфуран-2(3*H*)-тионы способны к реакциям алкилирования, протекающих по атому серы, не затрагивая енаминовую группу. Установлено влияние на селективность *S*-алкилирования условий проведения реакции, а также влияния природы заместителя в ароматическом кольце.

Среди синтезированных систем выявлены соединения, проявляющие антибактериальную активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактериальных культур.

Практическая значимость. В рамках работы установлены закономерности протекания реакций, позволившие осуществить направленный синтез широкого ряда 3-(гет)арил- и 3-диметиламинометилиденфуран-2(3*H*)-онов(тионов). Наличие явления *E*-, *Z*-изомерии в ряду синтезированных 3-(гет)ариламинометилиденовых соединений расширяет границы их практического применения.

Предложенный подход к синтезу *S*-алкилированных производных аминометилиденфуран-2(3*H*)-тионов позволяет конструировать важный класс соединений, имеющих сульфидный фрагмент в совокупности с фурановым циклом, что определяет основу многих антибактериальных препаратов.

В ходе первичного скрининга *in vitro* антибактериальной активности серии полученных веществ выявлены наиболее перспективные соединения, проявляющие таковую в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Методология и методы исследования. В представленной работе синтез описанных соединений разработан на основе примеров из литературных источников и адаптированы к нашим структурам с учетом оптимизации условий проведения реакций. Установление строения и конфигурационных особенностей проводили на основе анализа полученных данных ЯМР-, ИК спектроскопии и элементного анализа. Строение ряда некоторых соединений дополнительно

доказано на основе рентгеноструктурного анализа. Изучение фотофизических свойств некоторых структур охарактеризовано с применением метода электронной спектроскопии в УФ-области.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.
Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3 Органическая химия по отрасли наук – «Химические науки» в п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

На защиту выносятся результаты:

1. Разработка направленного синтеза 3-гетариламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов, изучение их строения и факторов, влияющих на соотношение *Z*-, *E*-изомеров. Определение влияния природы гетероциклического фрагмента и кислотности среды на электронные спектры поглощения;
2. Синтез 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов и эффективный способ их селективного тионирования реагентом Лавессона, и сравнительный анализ электронных спектров поглощения;
3. Исследование реакционной способности 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с аминами различной природы;
4. Стратегии модификации производных 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов на основе реакций *S*-алкилирования за счет наличия нескольких реакционных центров;
5. Изучение влияния природы заместителя в ароматическом кольце, а также влияние условий проведения превращений на селективность реакций *S*-алкилирования.

Апробация работы. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на следующих Всероссийских и Международных конференциях: XXVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (г. Москва, 2021 г.), Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар-2021» (Московская обл., г. Химки, 2021 г.),

Всероссийский Конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (г. Сочи, 2021), XV Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Саратов, 2021 г.), VII, VIII, XI Всероссийских (заочных) молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2022, 2023 и 2024 гг.), Всероссийская научная конференция: «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Лоо, г. Сочи, 2022 г.), XXIX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.), VII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений (г. Уфа, 2023 г.), 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Испания, 2023 г.).

Степень достоверности результатов. Структура описанных соединений подтверждалась с применением методов исследования ИК-, ЯМР- и УФ спектроскопии, и данными рентгеноструктурного анализа.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 11 тезисов и материалов конференций.

Личный вклад соискателя. Автор осуществляла сбор, систематизацию и анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и проведение работ по синтезу новых соединений, выполняла интерпретации полученных спектральных данных. Принимала участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовила публикации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 90 наименований, 10 таблиц, 35 рисунков.

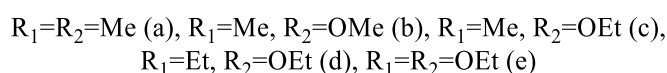
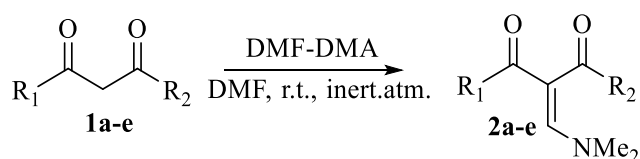
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЕНАМИНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Ациклические енамины в синтезе гетероциклических соединений

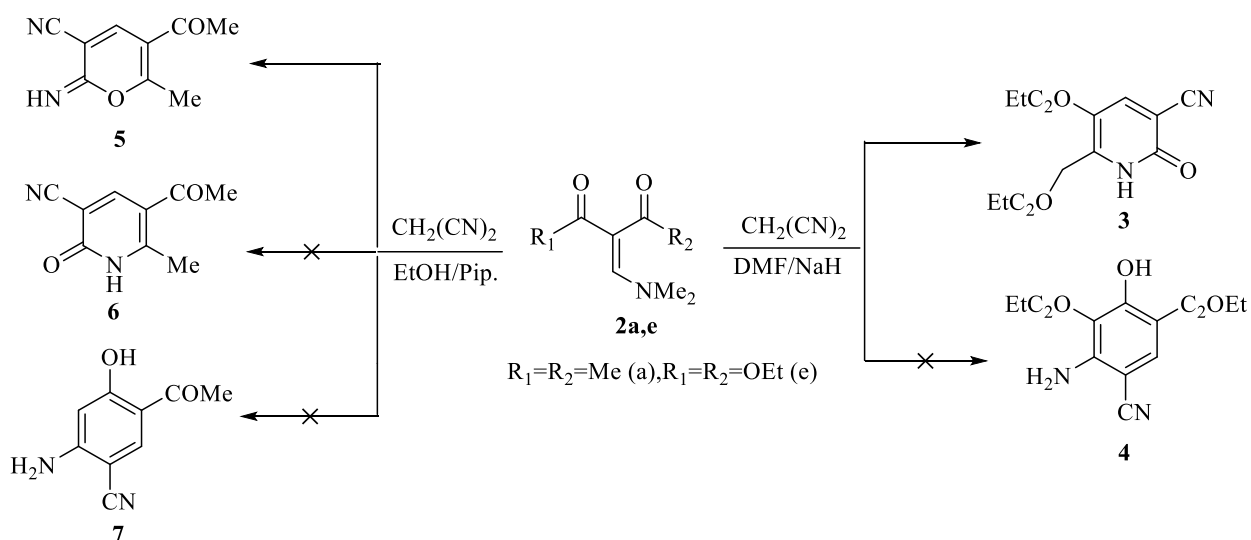
Диметиламинометиленовые системы на основе 1,3-дикарбонильных соединений обладают высоким синтетическим потенциалом в реакциях с различными нуклеофильными реагентами, вследствие наличия нескольких реакционных центров. Первоначально взаимодействие осуществляется по β -положению двойной связи C=C - наиболее электрофильному центру, протекающая как реакция Михаэля, с последующим отщеплением хорошо уходящей диметиламиногруппы [1]. Данные системы могут выступать в роли платформенных соединений в конструировании биологически активных структур, которые могут применяться как ингибиторы интегразы ВИЧ: долутегавира, биктегавира и каботегавира [2,3], а также антибиотиков хинолонового ряда [4].

Введение диметиламинометиленового фрагмента в скелет 1,3-дикарбонильных соединений может достигаться с помощью реакций енаминирования с использованием диметилацетата диметилформамида (ДМФА-ДМА) [5-8].

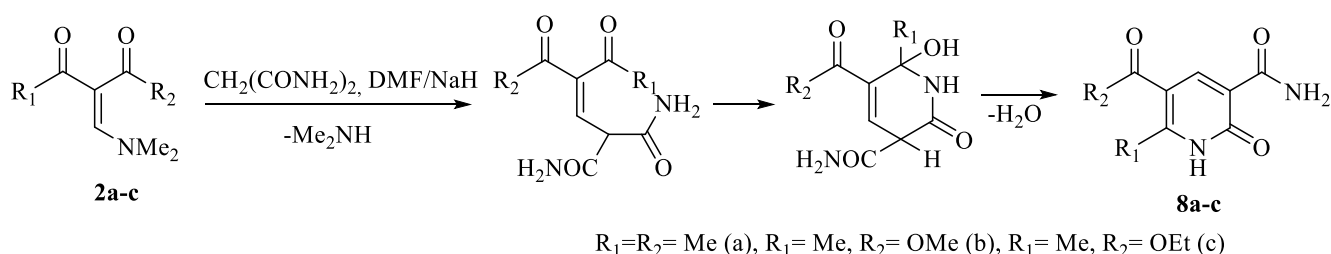
Наиболее изученными являются реакции 1,3-дикарбонильных соединений алифатического ряда **1a-e** с ДМФА-ДМА при перемешивании в условиях комнатной температуры в ДМФА в инертной атмосфере в течение 24 часов приводит к диметиламинометиленовым структурам **2a-e**, обладающих высокой реакционной способностью в превращениях с нуклеофильными реагентами различной природы [9].



Так, реакция с малонитрилом, где для активации метиленактивной компоненты применяли основной катализатор NaH, а в качестве растворителя использовали ДМФА, позволяет получить производное пиридона **3**, а не производное пентазамещенного бензола **4**. В то время как реакция енамина **2a** с малонитрилом, пиперидином в этаноле дает производное пирана **5**, но не производное пиридона **6** или производное тетразамещенного бензола **7** [9,10].

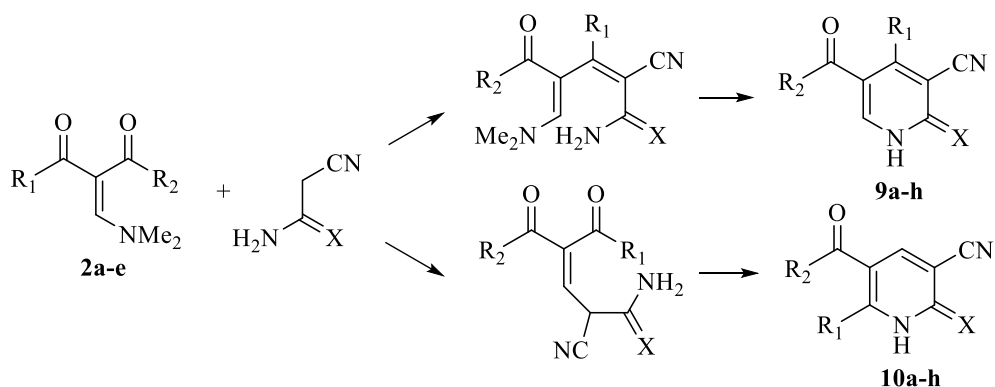


Диметиламинометиленовые производные **2a-c** вступают во взаимодействие с малонамидом в ДМФА в присутствии NaH как основного катализатора, протекающее с формированием соответствующих никотинамидов **8a-c** [11].

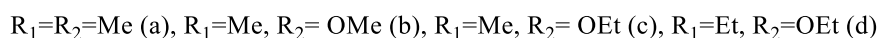
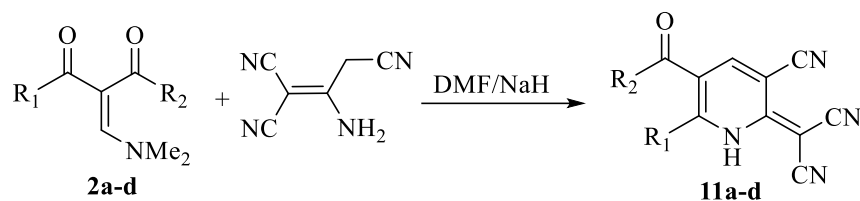


Соединения **2a-e** вступают в реакцию с цианоацетамидом и цианотиоацетамидом с получением тетразамещенных пиридинов в условиях аналогичным вышеописанным. Можно предположить два пути циклизации с образованием 2,3,4,5-и 2,3,5,6-тетразмещенных продуктов **9,10a-h**. В первом случае первоначальная атака карбаниона происходит по карбонильному атому углерода по Михаэлю с последующим отщеплением молекулы диметиламина

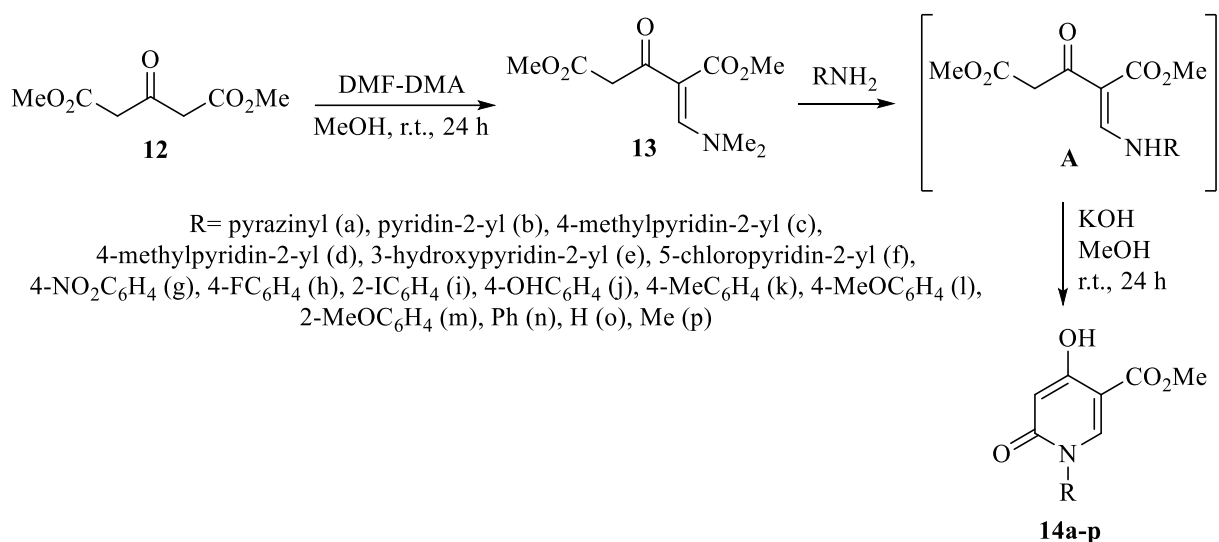
приводит к 2,3,4,5-тетразамещенному изомеру **9a-h**. Тогда как во втором варианте превращение может протекать по механизму присоединения/отщепления с последующей циклизацией до изомера **10a-h**. В данном случае протекало формирование продукта **9a-h** [12].



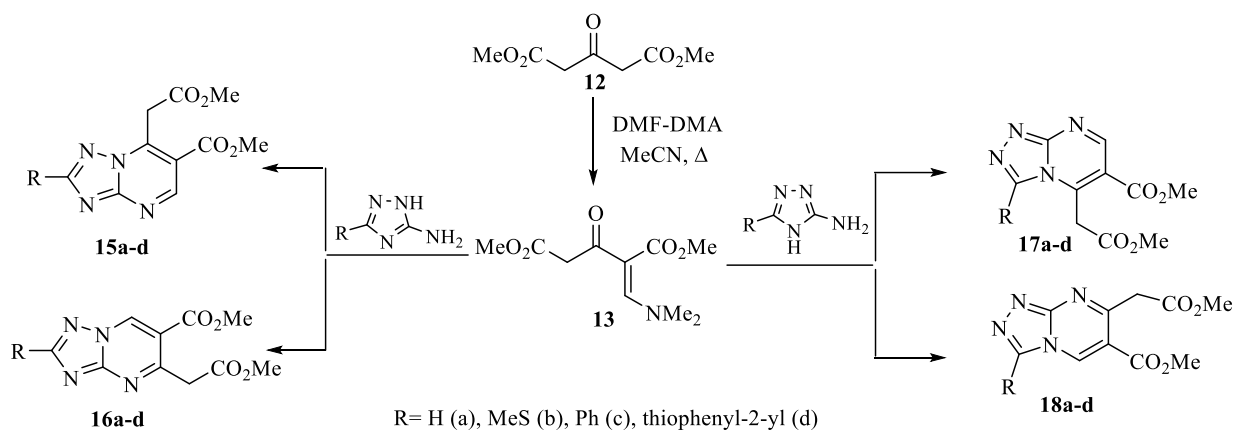
Также авторами изучены реакции енаминов **2a-d** с 1,1,3-трициано-2-амино-1-пропеном в основных условиях, результатом которых явились 3-циано-6-R-пиридин-2(1H)-илиден)малононитрилы **11a-d** [12].



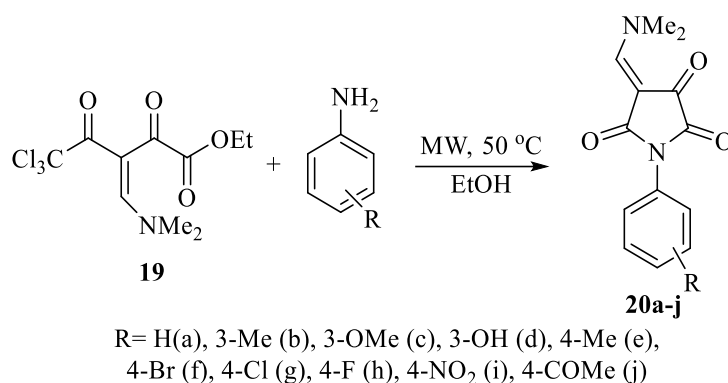
Енаминокетоэфир **13**, синтезированный *in situ* моноенаминированием диэфира β -кетоглутаровой кислоты **12** с помощью ДМФА-ДМА в метаноле при комнатной температуре в течение 24 часов [13], может использоваться как 1,5-биэлектрофил в реакции с аминами как ароматического, так и гетероциклического рядов. Данное взаимодействие протекает через образование интермедиатов **A**, которые далее в присутствии щелочи подвергаются циклизации до 2-пиридонов **14a-p** с выходами 40–80% [14].



Изучена многокомпонентная реакция диэфира β -кетоглутаровой кислоты **12**, 5-амино-1,2,4-триазола и ДМФА-ДМА, в результате которой образуются производные метилового эфира 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот **15-17a-d**. Основная проблема в определении строения конечного продукта связана с существованием 5-амино-1,2,4-триазола в двух таутомерных формах 1*H*-1,2,4-триазол-5-амина и 4*H*-1,2,4-триазол-3-амина. Наиболее вероятным интермедиатом в данном превращении является енаминон **13**, который образуется в результате взаимодействия диэфира β -кетоглутаровой кислоты **12** и ДМФА-ДМА. Реакции с аминотриазолом в 1*H*-таутомерной форме с енаминоном **12** сопровождаются образованием региоизомеров 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **15a-d** или **16a-d**, тогда как реакции в виде 4*H*-таутомера дают производные 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидина **17a-d** или **18a-d** [15]. Авторами оценено ингибирующее действие синтезированных соединений в отношении меди в нейтральных и кислых хлоридных средах с помощью электрохимических и полевых коррозионных испытаний, и квантово-химических расчетов. Установлено, что все исследованные соединения ингибируют коррозию меди в нейтральных и кислых хлоридных растворах [16].

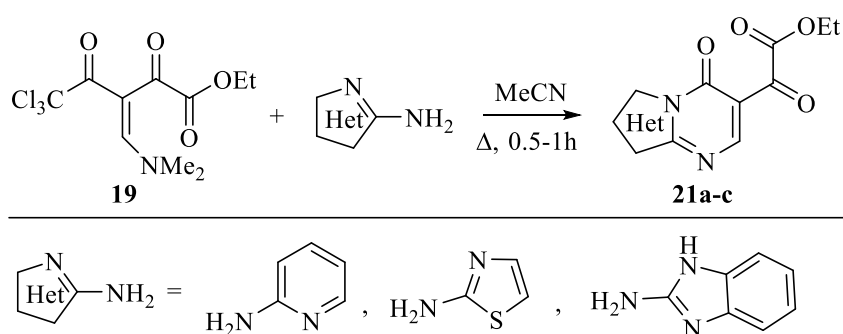


β -Энаминодикетон является универсальным предшественником для синтеза полиазгетероциклических соединений, поскольку он содержит четыре различных электрофильных центра, которые могут быть атакованы нуклеофилами. Синтез ряда 1-арил-4-диметиламинометиленипирролидин-2,3,5-трионов **20a-j** осуществляли на основе превращения несимметричного энаминодикетона **19** с 3- или 4-замещенными анилинами при микроволновом воздействии на реакцию смесь при 50 °С в среде этилового спирта. Установлено, что образование конечных продуктов зависит от электронных эффектов заместителя в ароматических аминах. Введение в молекулу анилинов электроноакцепторных заместителей приводит к продуктам с меньшим выходом [17].



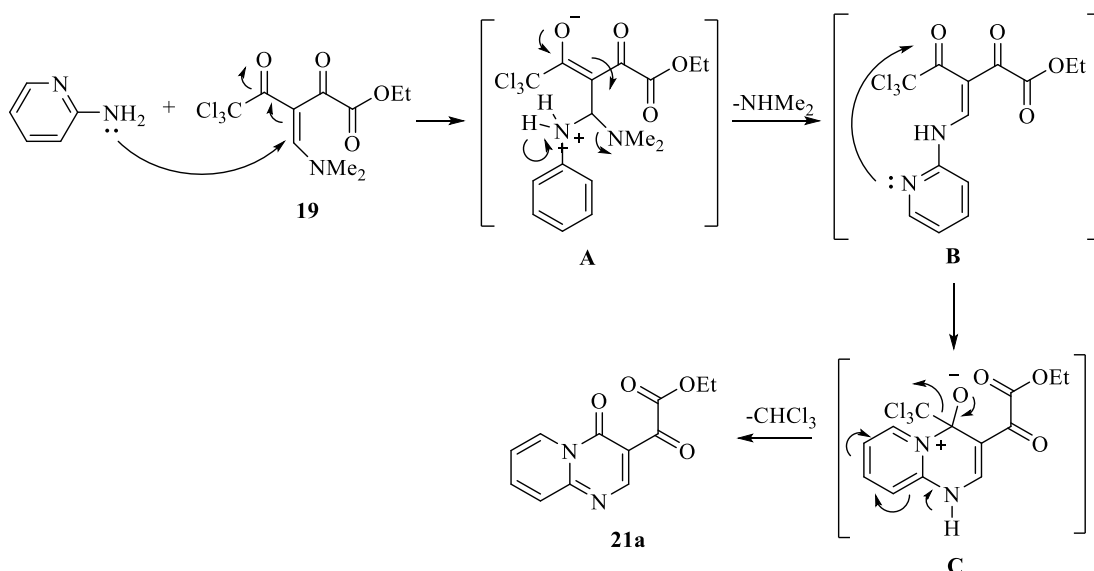
Авторами использовались несимметричные динуклеофилы (2-аминопиридин, 2-аминотиазол и 2-аминобензимидазол) в реакции с β -энаминодикетонами **19**, которые могут вести к различным направлениям реакции, давая, таким образом, разные продукты. Первоначально реакцию между β -энаминодикетонами **19** и 2-аминопиридином тестировали в ацетонитриле при 25 °С. Полная конверсия была достигнута через 3 ч, и продукт **21a** был выделен с выходом

74%. При повторении реакции в условиях кипячения время превращения сократилось до 30 мин, и продукт **21a** был получен с выходом 80 %. Другие растворители такие, как этанол, тетрагидрофуран, ацетон или этилацетат, также тестировались в условиях кипячения, но они не были столь эффективны, как ацетонитрил. Как правило, кипячение β -энаминодикетона **19** с 2-аминопиридином в любом растворителе в большинстве случаев требовало более длительного времени реакции (0.5, 3, 1 и 1 ч соответственно для этанола, тетрагидрофурана, ацетона и этилацетата), а также были получены более низкие выходы **21a** (54, 74, 77 и 75% соответственно) [18].

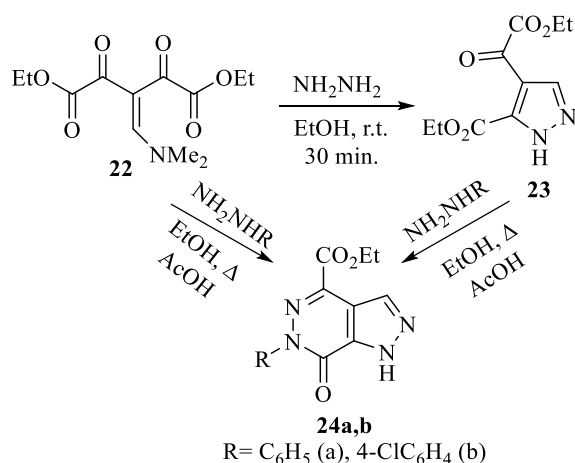


В оптимизированных условиях β -энаминодикетон затем подвергали реакции с другими гетероциклическими аминами – 2-аминотиазолом и 2-аминобензимидазолом. В случае реакции с 2-аминотиазолом конечный продукт **21b** был выделен с выходом 86% в этих условиях, а продукт **21c** с выходом только 56% после продолжительного (1 ч) времени реакции. На основании квантовых расчетов авторами предложена вероятная схема образования продуктов. На первой стадии происходит формирование аддукта **A** за счет нуклеофильной атаки амино группы гетероциклического амина на β -углерод соединения **19**. Вторая стадия характеризуется отщеплением молекулы диметиламина от интермедиата **A** с образованием этил 5,5,5-трихлор-2,4-диоксо-3-((пиридин-2-иламино)метил)пентаноата **B**. Последующая нуклеофильная атака, которой способствует атом азота пиридинового кольца на атом углерода карбонила, соседний с заместителем CCl_3 , приводит к интермедиату **C**, затем образование π -связи вызывает отщепление молекулы CHCl_3 , с последующей ароматизацией до продукта **21a**. Трихлорметильный (CCl_3) заместитель в качестве уходящей группы

использовался для синтеза подобных гетероциклов, где промежуточными соединениями выступали енаминовые системы [19,20].

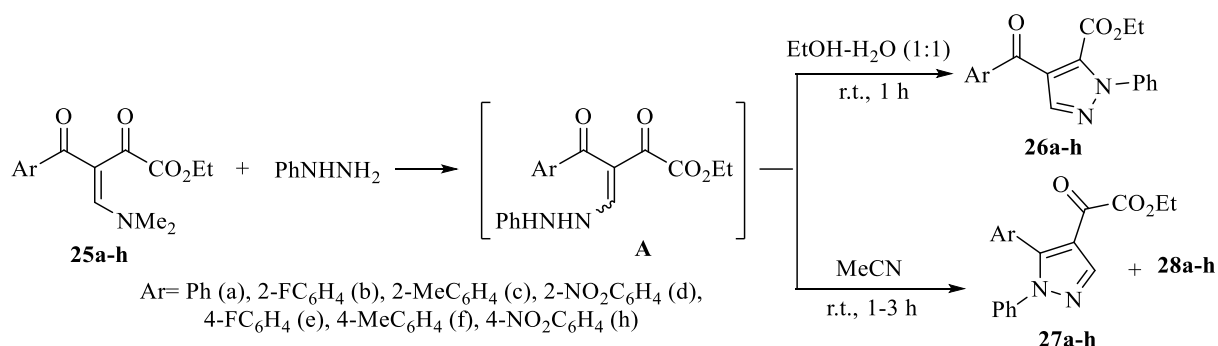


Пиразолы **23** могут быть синтезированы исходя из β -энаминодикетона **22** при взаимодействии с моногидратом гидразина при комнатной температуре в этаноле в течение 30 минут. Взаимодействие субстрата с фенилгидразинами при кипячении в этаноле с добавлением каталитических количеств ледяной уксусной кислоты приводит к пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-онам **24a,b**. Данный конечный продукт может быть получен по аналогичной методике исходя из пиразолов [21-23].



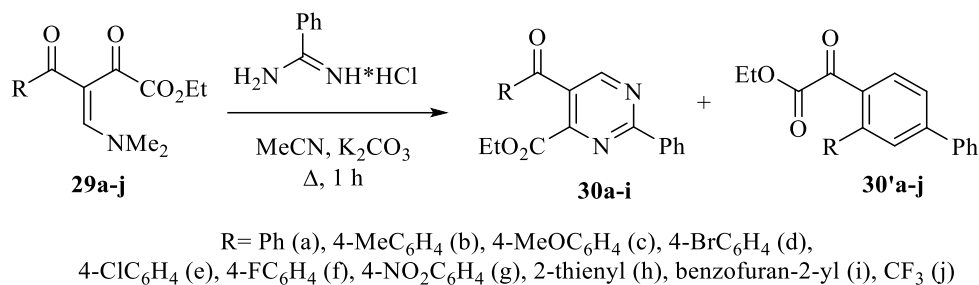
С целью продолжения своих исследований авторами [24] изучены химические свойства арилзамещенных енаминодионов **25a-h**, обладающих высоким синтетическим потенциалом вследствие наличия четырех реакционных центров (активированная двойная связь и три неэквивалентные карбонильные

группы). Несколько региоизомерных пиразолов **26,27a-h** получены взаимодействием енаминодионов **25a-h** с замещенными гидразинами. Первичная атака аминогруппы наблюдается по положению С-4 активированной двойной связи С=C, которая сопровождается формированием интермедиата **A**, далее циклизующийся в пиразолы **26** и **27a-h**. Авторами выявлено, что на направление внутримолекулярной циклизации промежуточного гидразина **A** существенно оказывает влияние природы растворителя. Применение протонного растворителя – смесь EtOH–H₂O направляет циклизацию по положению С-2 исключительно до изомера **26a-h**. Получение смеси изомеров **26** и **27a-h** наблюдалось при использовании апротонного растворителя – MeCN, в этих условиях возможна циклизация по обеим карбонильным группам. Наличие фенильного заместителя при одной из карбонильных групп в енаминодионах направляет внутримолекулярную циклизацию по этой карбонильной группе с получением пиразолов **27a** с выходами 50–56%. Вероятно, что в протонных растворителях карбонильная группа в положении С-2 координируется с молекулами растворителя в большей степени, чем арильный фрагмент, что способствует увеличению ее электрофильных свойств. Образование пиразолов первоначально можно объяснить аза-присоединением типа Михаэля незамещенной аминогруппы фенилгидразина по β-углероду енаминодикетонов [25].



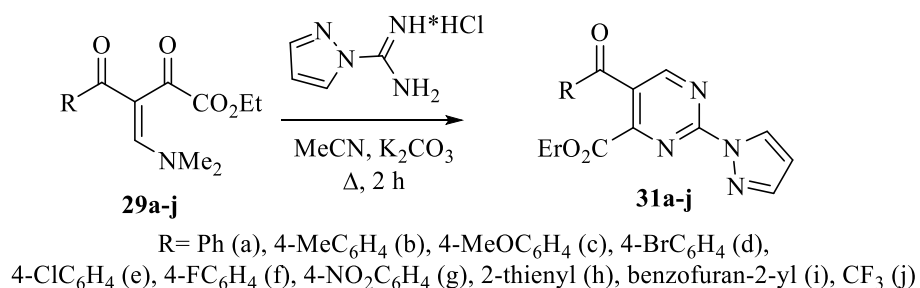
5-Замещенные 2-фенилпириимидин-4-карбоксилаты **30** и **30'a-j** синтезировали реакцией енаминдикетона **29a-j** с гидрохлоридом бензамидина. Однако при проведении циклоконденсации в присутствии гидроксида натрия с использованием ацетонитрила получить продукт не удалось. Замена щелочи на

карбонат калия с использованием ацетонитрила при кипячении в течение 1 ч приводило к региоизомерной смеси пиримидинов **26** и **26'a-j** [26].

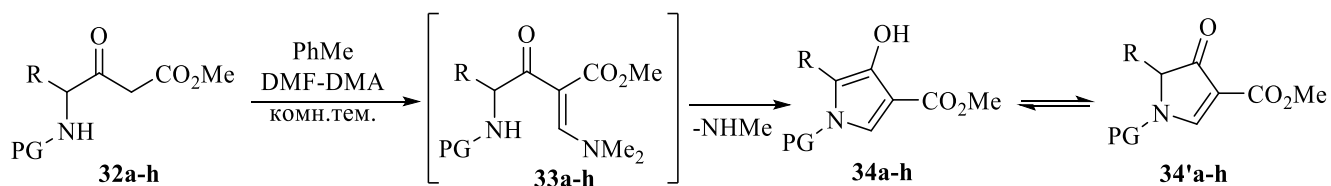


Соотношение соединений **30** и **30'a-j** определялось электронными эффектами заместителя. По мере увеличения электроноакцепторного эффекта заместителя (R) доля продуктов **30'a-j** также увеличивалась. Этот эффект был максимальным, когда R = CF₃, где неожиданно произошло образование изомера **30'j** в качестве единственного продукта. Этот результат может быть связан с сильным электроноакцепторным эффектом трифторметильной группы, который увеличивает недостаток электронов на карбонильном углероде, связанном с этой группой, делая этот центр более электрофильным, чем соседний карбонильный углерод сложноэфирной группы.

Реакции циклоконденсации между енаминодикетонами и нуклеофилами типа N–C–N позволят расширить область применения данного метода для синтеза новых гетероциклических систем. Так, авторами была проведено взаимодействие енаминодикетона **29a-j** с моногидрохлоридом 1*H*-пиразол-1-карбоксамидина. В этой методике использовали те же условия реакции, что и для синтеза пиримидин-4-карбоксилатов **30** и **30'a-j**. Однако времени реакции в один час было недостаточно для полного превращения исходного реагента в продукт. Увеличение времени реакции до двух часов привело к пиримидин-4-карбоксилатам **31a-j** [26].



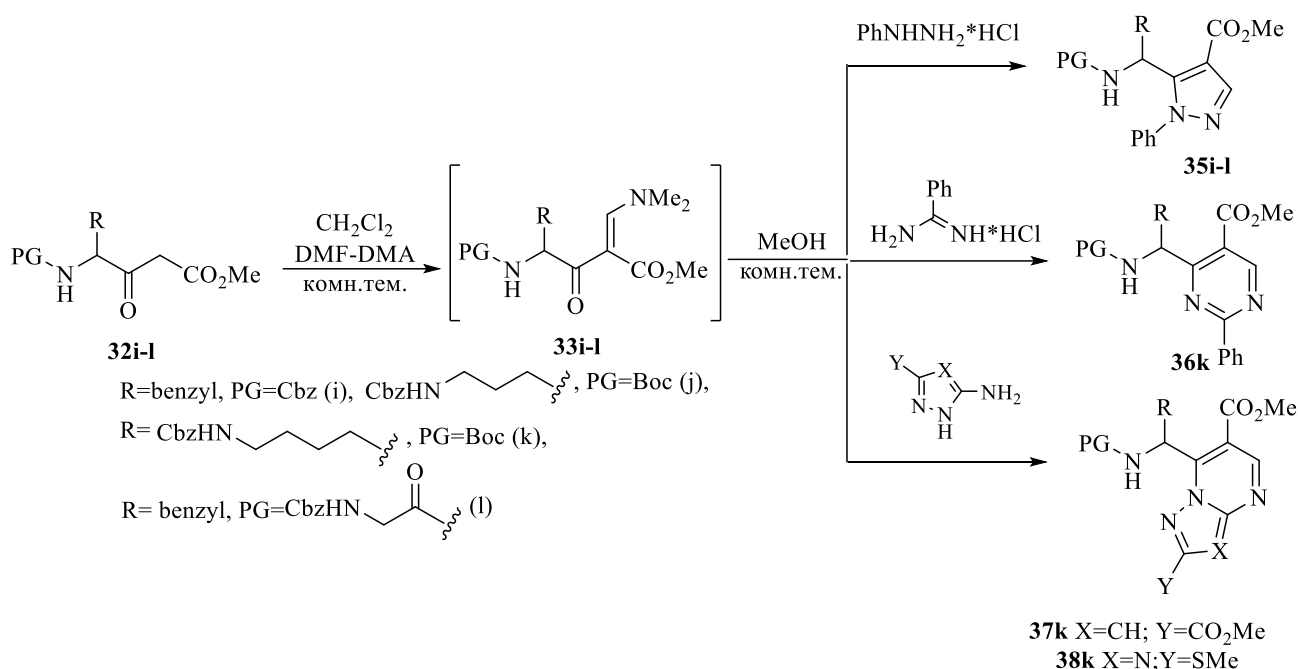
Взаимодействие β -кетозэфиров **32a-h** с ДМФА-ДМА (1-3 экв.) в безводном толуоле при комнатной температуре протекает по метиленовой группе β -кетозэфиров до соответствующих енаминоновых интермедиатов **33a-h** [27] с последующей циклизацией *in situ* в конечные 4-гидроксипиррол-3-карбоксилаты **34a-h**, которые находятся в равновесии с 4-оксопиррол-3-карбоксилатными таутомерами **34'a-h** [28].



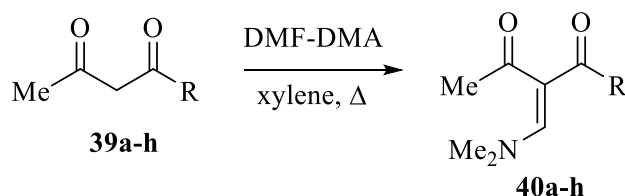
R = H, PG = Boc (a), R = Me, PG = Boc (b), R = Me, PG = Cbz (c), R = isopropyl, PG = Boc (d), R = isobutyl, PG = Cbz (e), R = benzyl, PG = Boc (f), R = benzyl, PG = Cbz (g), R = Ph, PG = Boc (h)

Для получения енаминоновых интермедиатов **33a-h** необходимо проводить быстрое выделение (колоночная флэш-хроматография), когда большая часть исходных β -кетозэфиров **32a-h** превращается в енаминоновые интермедиаты **33a-h** до образования конечных пиррольных продуктов **34a-h/34'a-h**.

Промежуточные соединения енаминона **33** выступают полезными синтонами в синтезе различных гетероциклических систем. Енаминовые интермедиаты **33i-l**, сначала должны быть получены *in situ* из соответствующих β -кетозэфиров **33i-l** и ДМФА-ДМА в дихлорметане, а затем введены в реакции в среде метанола с различными динуклеофилами до того, как они циклизуются в таутомерные пирролы **34/34'**. В случае взаимодействия с фенилгидразином гидрохлоридом в среде метанола при комнатной температуре образуются соответствующие производные пиразола **35i-l**. Кроме того, реакция енаминона **33k** с гидрохлоридом бензамидина, 3-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилатом и 5-(метилтио)-1*H*-1,2,4-триазол-3-амином сопровождается формированием пиридина **36k**, пиразолопиридина **37k** и триазолопиридина **38k** соответственно. Все эти реакции проходят через начальное замещение диметиламиногруппы на более нуклеофильную часть динуклеофила с последующей циклизацией в соответствующие гетероциклические системы [28].



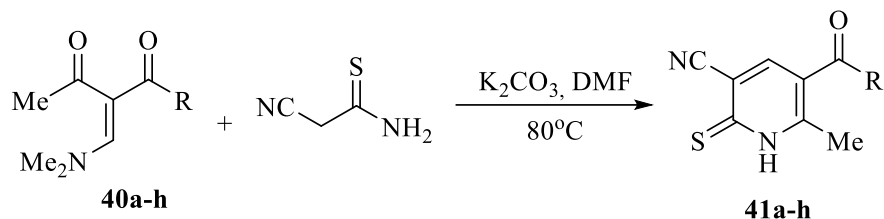
Описан синтез полифункциональных исходных 1-(*N*-*R*-фенил)-2-(*N*-диметиламинометино)-3-оксобутанамидов **40a-h** посредством реакции кетоанилидов **39a-h** и ДМФА-ДМА при кипячении в абсолютизированном ксилоле [29].



R= PhNH (a), 4-ClC₆H₄NH (b), 4-MeC₆H₄NH (c), 4-MeOC₆H₄NH (d),
 2,4-Me₂C₆H₃NH (e), 2-MeOC₆H₄NH (f), 4-Cl-2,5-(MeO)₂C₆H₂NH (g), 5-Cl-2-MeOC₆H₃NH (h)

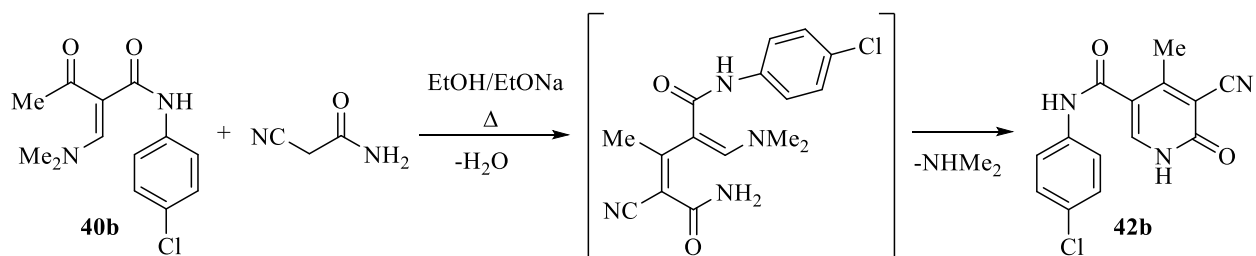
Данный субстрат - 3-оксо-*N*-фенилбутанамид **40a** выбран в качестве модельного для изучения его реакции с цианоацетамидом в основных условиях. Исследована оптимизация условий данного взаимодействия, включая основание, температуру реакции, растворитель и соотношения исходных реагентов. Было установлено, что реакция может протекать в присутствии алкоголята натрия, гидроксида натрия или карбоната калия. Серия экспериментов показала, что 1,1 экв. 2-цианоацетамида в присутствии карбоната калия 2,0 экв. в ДМФА при 80 °С в течение 6 часов являются эффективными условиями для синтеза пиридин-2(1*H*)-тиона **41a**, выход которого достигает 90%. В оптимальных условиях была

проведена серия реакций енаминонов **40b–h** и 2-цианоацетамида с получением соответствующих замещенных пиридин-2(1*H*)-тионов **41b–h** [30].

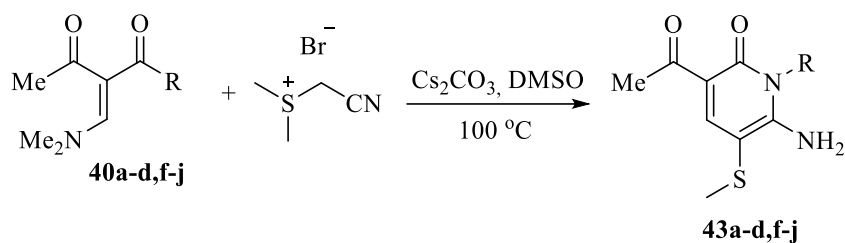


R = PhNH (a), 4-ClC₆H₄NH (b), 4-MeC₆H₄NH (c), 4-MeOC₆H₄NH (d),
2,4-Me₂C₆H₃NH (e), 2-MeOC₆H₄NH (f), 4-Cl-2,5-(MeO)₂C₆H₂NH (g), 5-Cl-2-MeOC₆H₃NH (h)

Конденсация 1-(*N*-4-хлорфенил)-2-(*N*-диметиламинометино)-3-оксобутанамида **40b** с цианоацетамидом протекает при термической активации реакционной смеси в среде этанола с добавлением этоксида натрия как основного катализатора, результатом которой является пиридиновая структура **42b** [31].



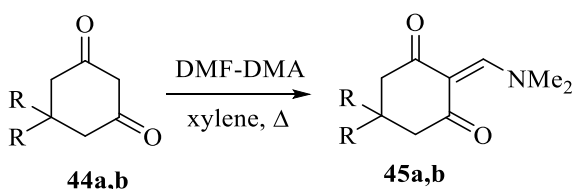
Разработан простой и эффективный одnoreакторный синтез полизамещенных пиридин-2(1*H*)-онов **43a-d,f-j** из 1-(*N*-*R*-фенил)-2-(*N*-диметиламинометино)-3-оксобутанамидов **40a-d,f-j** и соли бромидиана цианометилсульфония. Для достижения короткого времени реакции и наиболее большего выхода целевого продукта в качестве оптимальных условий проведения превращения выбрано использование как основания Cs₂CO₃ 3 экв., ДМСО как растворителя и температуры 100°C. Механизм данного взаимодействия представляет собой [4+2]-аннелирование енаминонов с бромидной солью цианометилсульфония, которое включает последовательное нуклеофильное замещение, внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию и реакции деалкилирования [32].



40 R= PhNH (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 2-MeOC₆H₄ (f),
2-ClC₆H₄ (g), 2-MeC₆H₄ (h), 2-MeOC₆H₄ (i), 3-MeC₆H₄ (j)

1.2 Конструирование полигетероциклических соединений на основе циклических енаминов

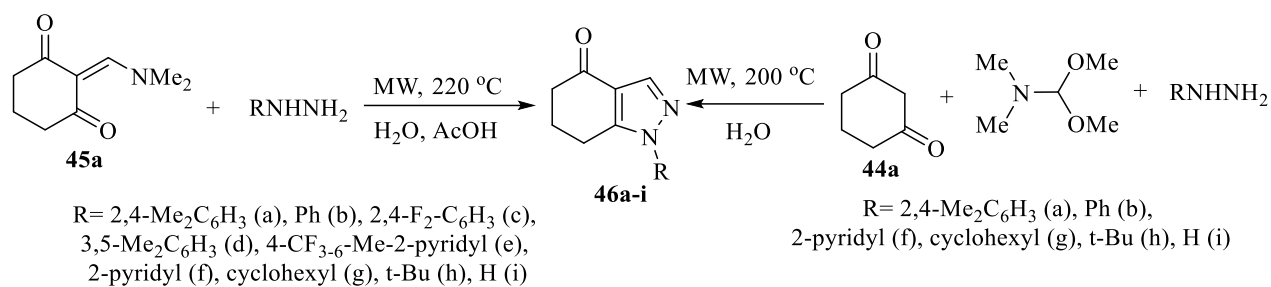
Енаминоны широко используются в качестве строительных блоков для синтеза полифункционально замещенных гетероароматических соединений в качестве потенциальных агрохимикатов или промежуточных продуктов в красильной и фармацевтической промышленности. Такими енаминонами являются диметиламинометиленовые производные **45a,b** на основе циклогексан-1,3-диона **44a** и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **44b**, синтез которых авторы осуществляли при их взаимодействии с ДМФА-ДМА в кипящем ксилоле [33,34].



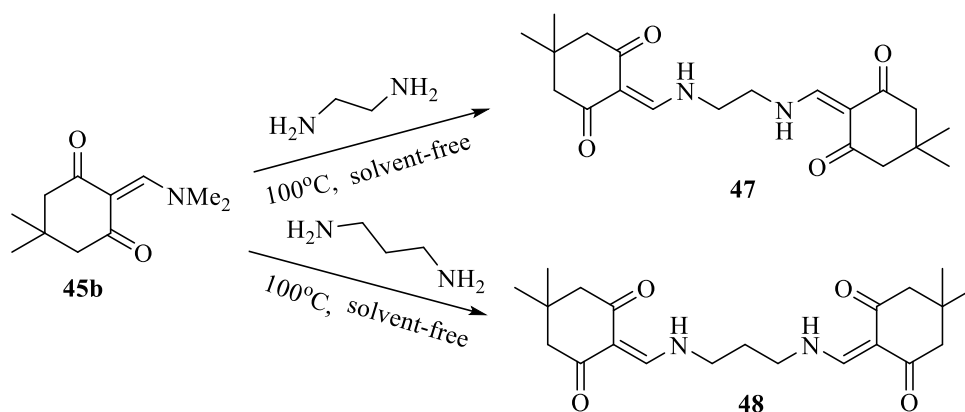
R=H (a), R=Me (b)

Реакция данных систем **45a** с замещенными гидразинами протекает по механизму присоединения-отщепления/циклодегидратации до производных пиразола **46a-i** [35]. Авторами расширен ряд используемых гидразинов и осуществлен подбор условий для проведения реакции и изучена возможность применения микроволнового воздействия. Установлено, что наиболее привлекательным аспектом является проведение данного взаимодействия в H₂O, что облегчает выделение конечных продуктов, а наиболее высокий выход и короткое время протекания превращений достигается при температуре 220 °C с применением в качестве катализатора AcOH 2,6 экв. Установлено, что получение данных структур возможно и при однореакторном смешении исходных

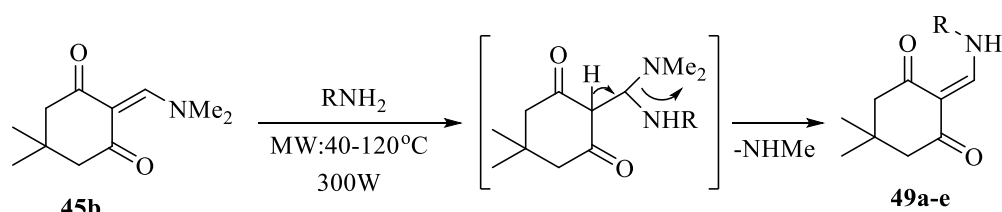
компонентов также с применением микроволнового воздействия, но без использования катализатора [36].



2-((Диметиламино)метилден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **45b** легко подвергается конденсации с алифатическими терминальными аминами такими, как 1,2-диаминоэтан и 1,3-диаминопропан в соотношении 1:1,5 в условиях отсутствия растворителя при 100°C, результатом которых являются соответствующие енаминовые системы **47** и **48** [37].

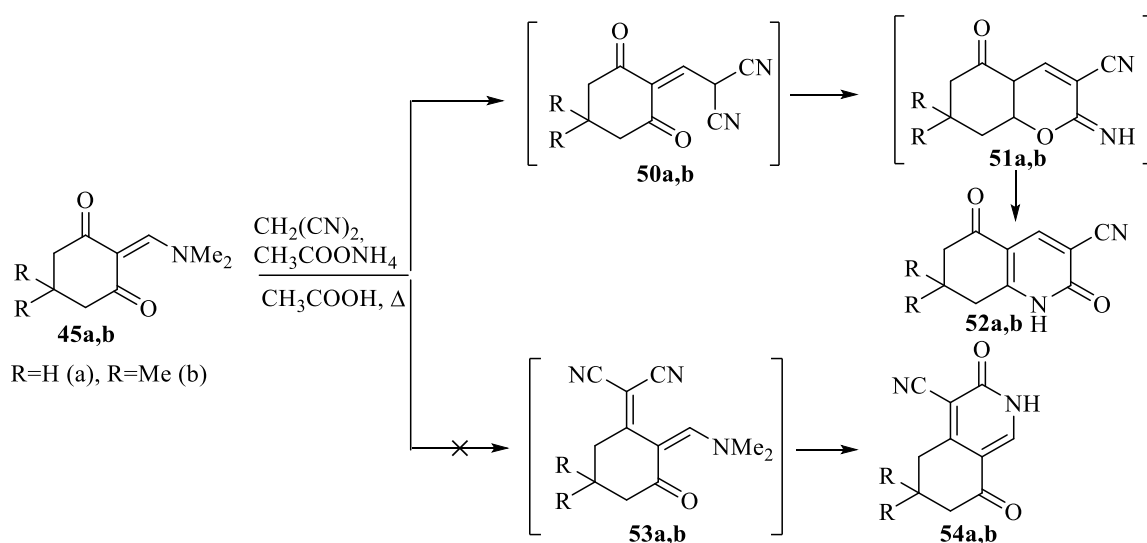


Аминометилиденные производные 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона синтезированы **49a-e** на основе взаимодействия 2-((диметиламино)метилден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **45b** с различными аминами алифатического и ароматического рядов при микроволновом облучении реакционной смеси мощностью 300W [37].

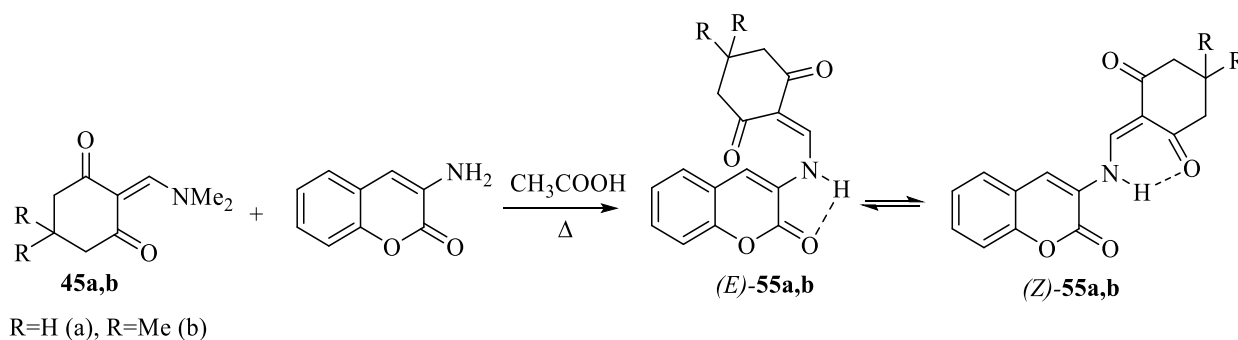


R = CH₂CH₂CH₃ (a), CH₂CH₂OH (b), CH₂CH₂CH₂OH (c), (CH₂)₅OH (d), 2-NH₂C₆H₄ (e), 4-NH₂C₆H₄ (e)

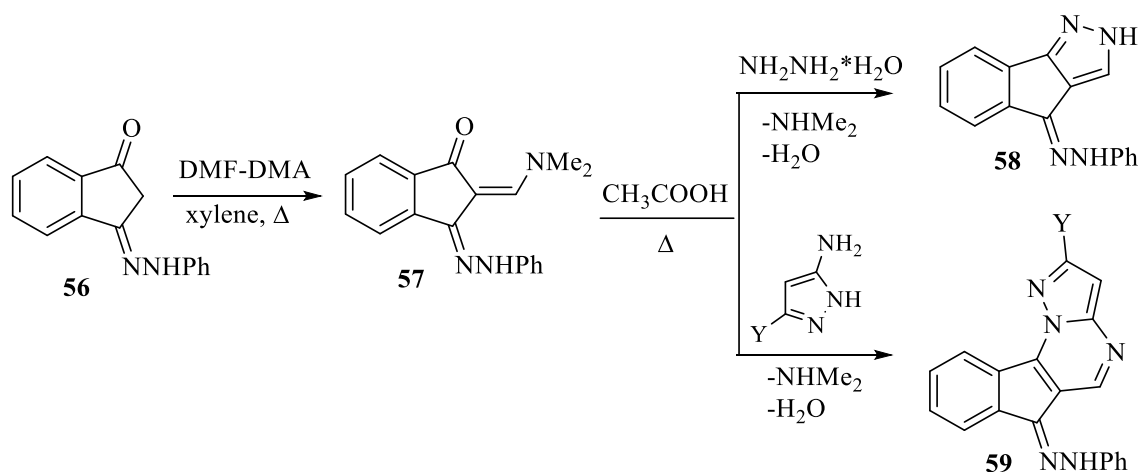
Енаминоны **45a,b** вступают во взаимодействие с малононитрилом в кипящей уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония с образованием продуктов конденсации. Так, происходит начальное присоединение по реакции Михаэля малононитрила к активированной двойной связи, которое дает интермедиат **50a,b**, с последующей циклизацией в **51a,b** и изомеризацией в 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилы **52a,b**. Альтернативно, конденсация карбонильной группы **45a,b** с активным метиленовым фрагментом малононитрила дает 2-(2-((диметиламино)метилен)-3-оксоциклогексалиден)малононитрилы **53a,b**, который затем может циклизоваться в 3,8-диоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы **54a,b** [34].



Установлено, что данные диметиламинометиленовые системы **45a,b** реагируют с 3-аминокумарином с образованием равновесной смеси *Z*- и *E*-2-(((2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)амино)метилен)циклогекса-1,3-дионов **55a,b**. Преобладание *Z*-формы для этих продуктов отражает влияние водородных связей на стабилизацию этой структуры [34].

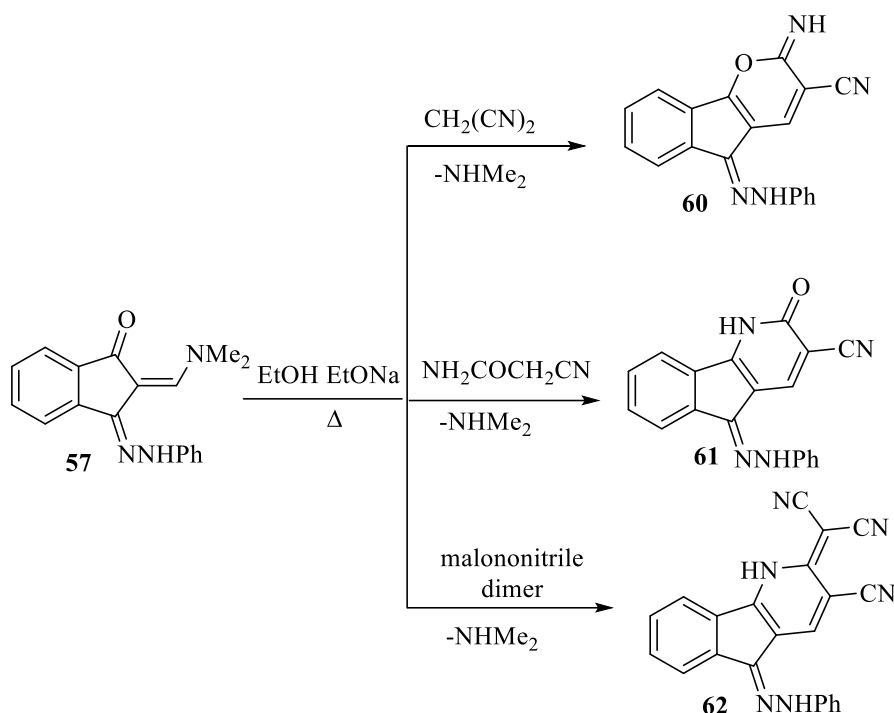


Авторами описывается способ получения 2-диметиламинометилен-3-(фенилгидразоно)индан-1-она **57** на основе взаимодействия фенилгидразоноиндан-1-она **56** с ДМФА-ДМА при кипячении в ксилоле, как легкодоступного материала в конструировании молекул-мишеней, обладающих широким спектром биологической активности. 2-Диметиламинометилен-3-(фенилгидразоно)индан-1-он **57** реагирует с гидразингидратом в уксусной кислоте при кипячении с образованием производного инденопиразола **58** [38]. Также енаминоны могут использоваться в качестве потенциальных предшественников конденсированных гетероциклических систем при взаимодействии с гетероциклическими аминами. Таким образом, обработка исходного реагента **57** 5-амино-3-феназонил-1*H*-пиразолом в кипящей уксусной кислоте протекает с формированием производного инденофлуорена **59**. Образование соединений можно объяснить на основе первоначального присоединения по Михаэлю NH₂-группы к двойной связи в **57** с последующим отщеплением молекул диметиламина и воды до конечных продуктов **58** и **59** [39].

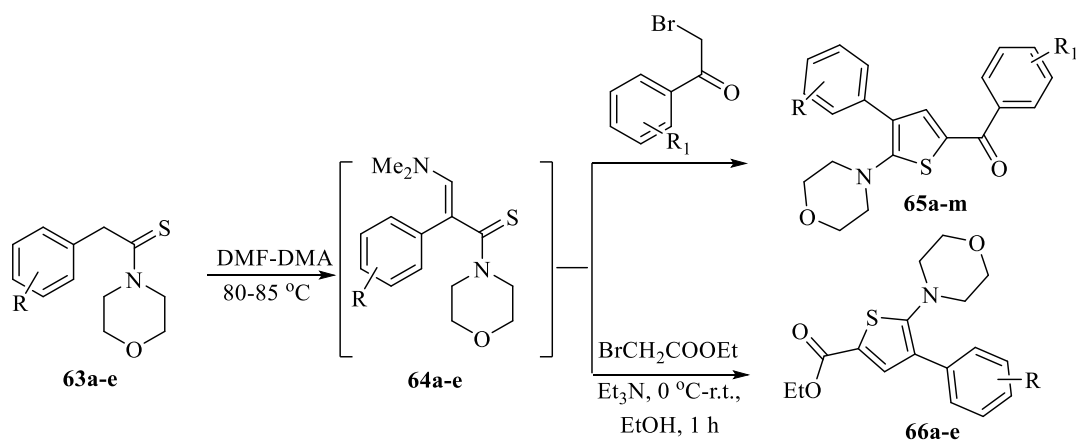


Авторами также изучено химическое поведение 2-диметиламинометилен-3-(фенилгидразоно)индан-1-она **57** в реакциях с метиленактивными компонентами. Так, взаимодействие енаминона **57** с малононитрилом протекает при кипячении в среде этанола с использованием каталитических количеств этилата натрия, что приводит к образованию 2-оксо-5-(2-фенилгидразоно)-2,5-дигидро-1*H*-индено[1,2-*b*]пиридин-3-карбонитрила **60**. В отличие от его реакционной способности с малононитрилом, при взаимодействии **57** с цианоацетамидом в тех же условиях

приводит к инденопиридину **61**. Енаминон **57** также взаимодействует с димером малононитрила в кипящем этанольном этилате натрия с получением тринитрила **62** [39].



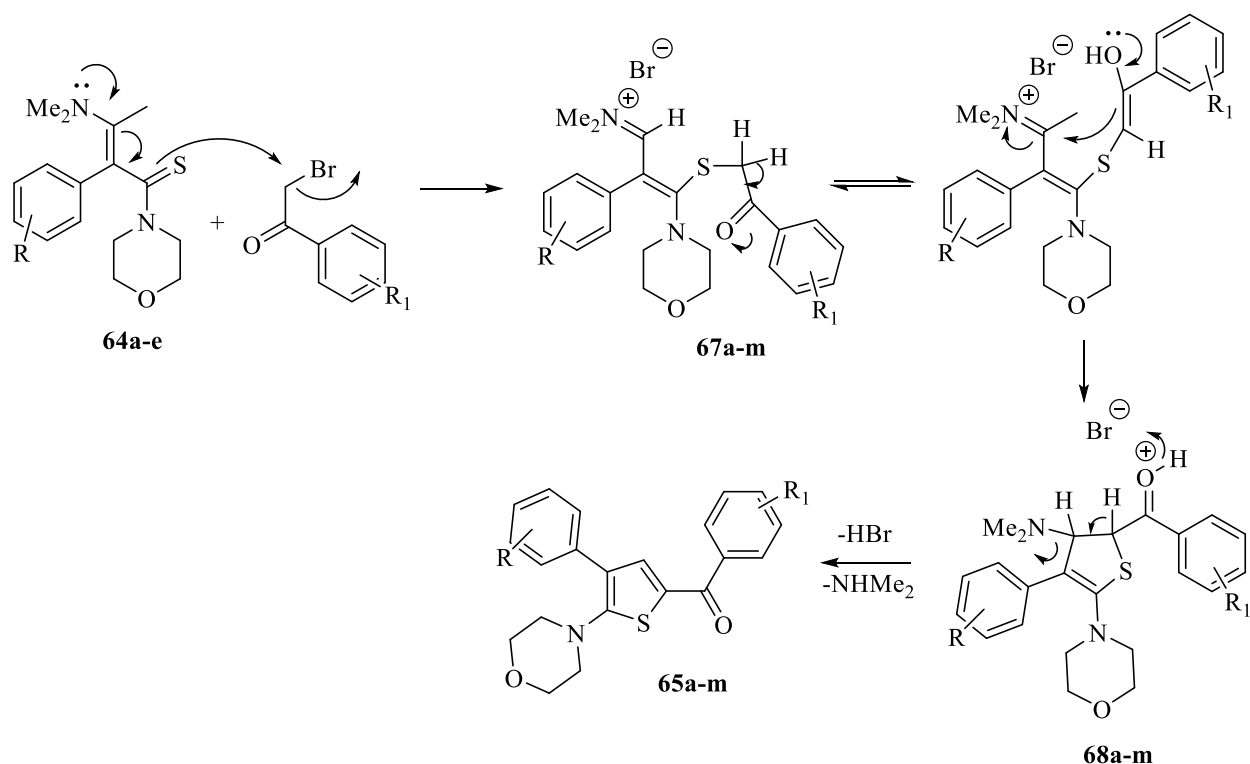
Осуществлена последовательная реакция 1-морфолино-2-фенилэтантioneа **63a-e** и ДМФА-ДМА при температуре 80–85°C, которая протекает с формированием интермедиата 3-(диметиламино)-1-морфолино-2-фенилпроп-2-ен-1-тиона **64a-e**. Это промежуточное соединение **64a-e** затем подвергли взаимодействию с *n*-хлорфенацилбромидом при комнатной температуре с получением тризамещенного тиофена **65a-m** [40]. Превращение 3-(диметиламино)-1-морфолино-2-фенилпроп-2-ен-1-тиона **64a-e** с этилбромацетатом в присутствии триэтиламина в этаноле при температуре от 0°C до комнатной температуры протекает с образованием этил-5-морфолино-4-фенилтиофен-2-карбоксилатов **66a-e** [41]. Однако этил-5-морфолино-4-фенилтиофен-2-карбоксилаты **63a-e** могут быть получены и в условиях кипячения в ацетонитриле с метоксидом натрия или в ДМФА с использованием фосфорилхлорида при комнатной температуре, с последующим добавлением метоксида натрия [42].



63,64, 66 R= H (a), Cl (b), SO₂Me (c), NHCOMe (d), Me (e)

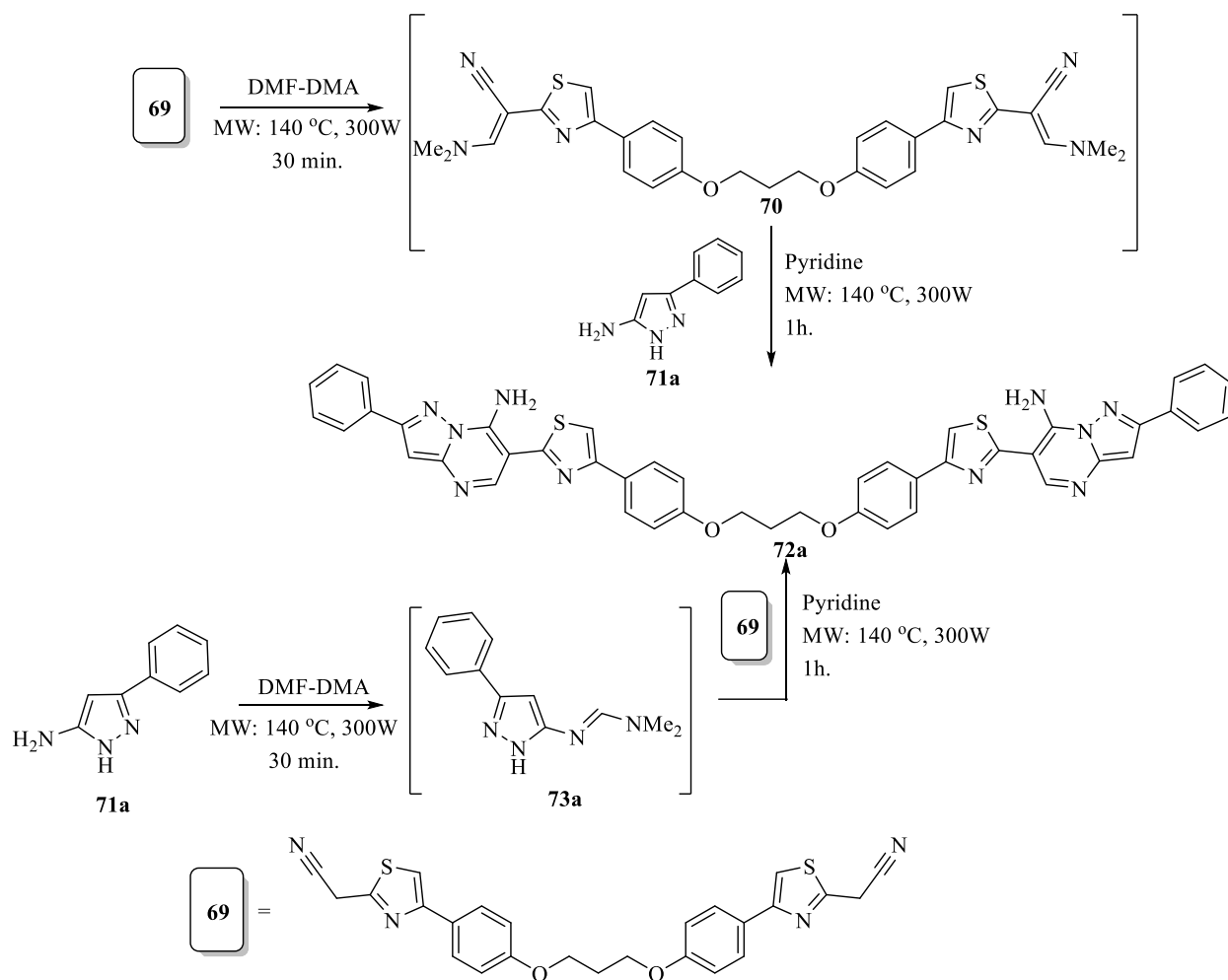
65 R= H, R₁=Cl (a), R=H, R₁=SO₂Me (b), R=H, R₁=NHCOMe (c), R=H, R₁= Me (d), R= H, R₁= 4-NO₂ (e), R=R₁= Cl (f), R= Cl, R₁= SO₂Me (g), R= Cl, R₁= NHCOCH₃ (h), R= SO₂Me, R₁= Cl (i), R= SO₂Me, R₁= OMe (j), R= SO₂Me, R₁=NHCOMe (k), R= NHCOMe, R₁= Me (l), R= Me, R₁= 4-NO₂ (m)

Вероятный механизм формирования морфолино-3-арил-5-арил тиофенов **65a-m** первоначально представляет собой образование диметиламинометиленового интермедиата **64a-e** посредством взаимодействия субстрата **63a-e** с ДМФА-ДМА. Данное промежуточное соединение имеет нуклеофильный центр (C=S) и один электрофильный (C-NMe₂) центр. Высокополярная связь C-Br фенацилбромида легко подвергается нуклеофильной атаке по сере с образованием соединений **67a-m**. Двойная связь, возникающая в результате кето-енольной таутомерии, атакует электрон-дефицитный иминный атом углерода с получением промежуточного соединения **68a-m**, которое можно стабилизировать за счет отщепления диметиламина и бромистого водорода с формированием ароматической структуры тризамещенных тиофенов **65a-m** [40].

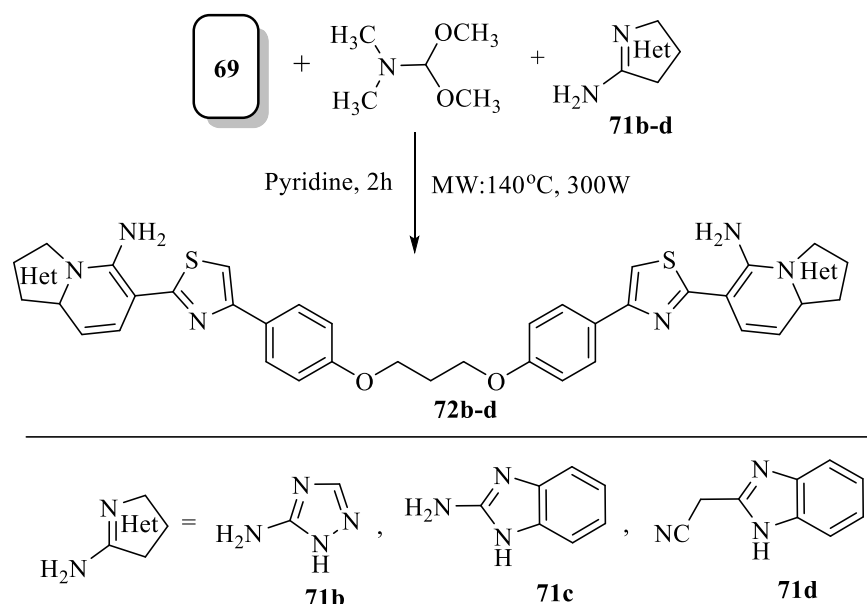


Авторами описывается два альтернативных пути получения производного бис(7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидина). Первый путь включает в себя стадию обработки бис[(тиазол-2-ил)ацетонитрила] **69** двумя эквивалентами ДМФА-ДМА в течение 30 минут под воздействием микроволнового облучения при температуре 120 °С при мощности 300W с формированием соответствующего интермедиата бис(3-(диметиламино)акрилонитрила) **70**. Последующее добавление к реакционной смеси двухкратного избытка 3-фенил-1*H*-пиразол-5-амина **71a** и пиридина в условиях микроволнового воздействия в течение одного часа приводит к бис(7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидину) **72a**. Альтернативным путем синтеза конечных продуктов служит первоначальное образование (*E*)-*N,N*-диметил-*N'*-(3-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)формимидамида **73a** посредством взаимодействия 3-фенил-1*H*-пиразол-5-амина **71a** с ДМФА-ДМА в аналогичных вышеописанным условиях [43,44]. Затем 1 эквивалент бис[(тиазол-2-ил)ацетонитрила] **69** растворяли в пиридине и добавляли в реакцию. Реакцию дополнительно подвергали микроволновому облучению в течение одного часа с получением бис(7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидина) **72a**. Данные результаты позволяют полагать о возможности конструирования целевого продукта с помощью одnoreакторного взаимодействия исходных структур. Так, субстрат обрабатывали **69** эквивалентами

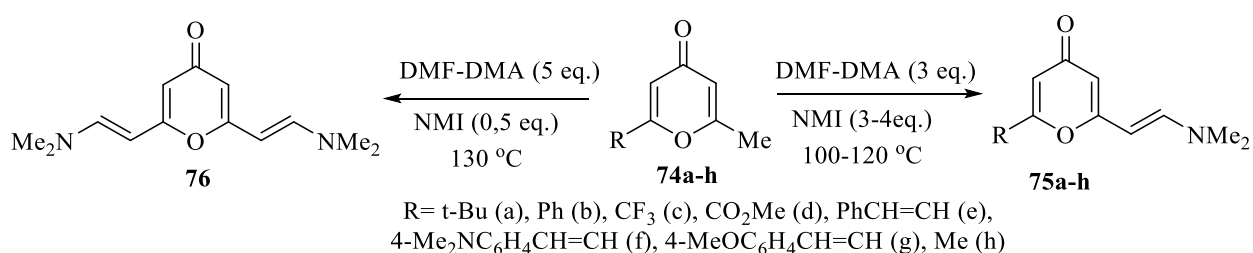
3-фенил-1*H*-пиразол-5-амин **71a** и двумя эквивалентами ДМФА-ДМА в пиридине под действием микроволнового излучения. Продукт реакции по всем характеристикам идентичен соединению **72a** [45].



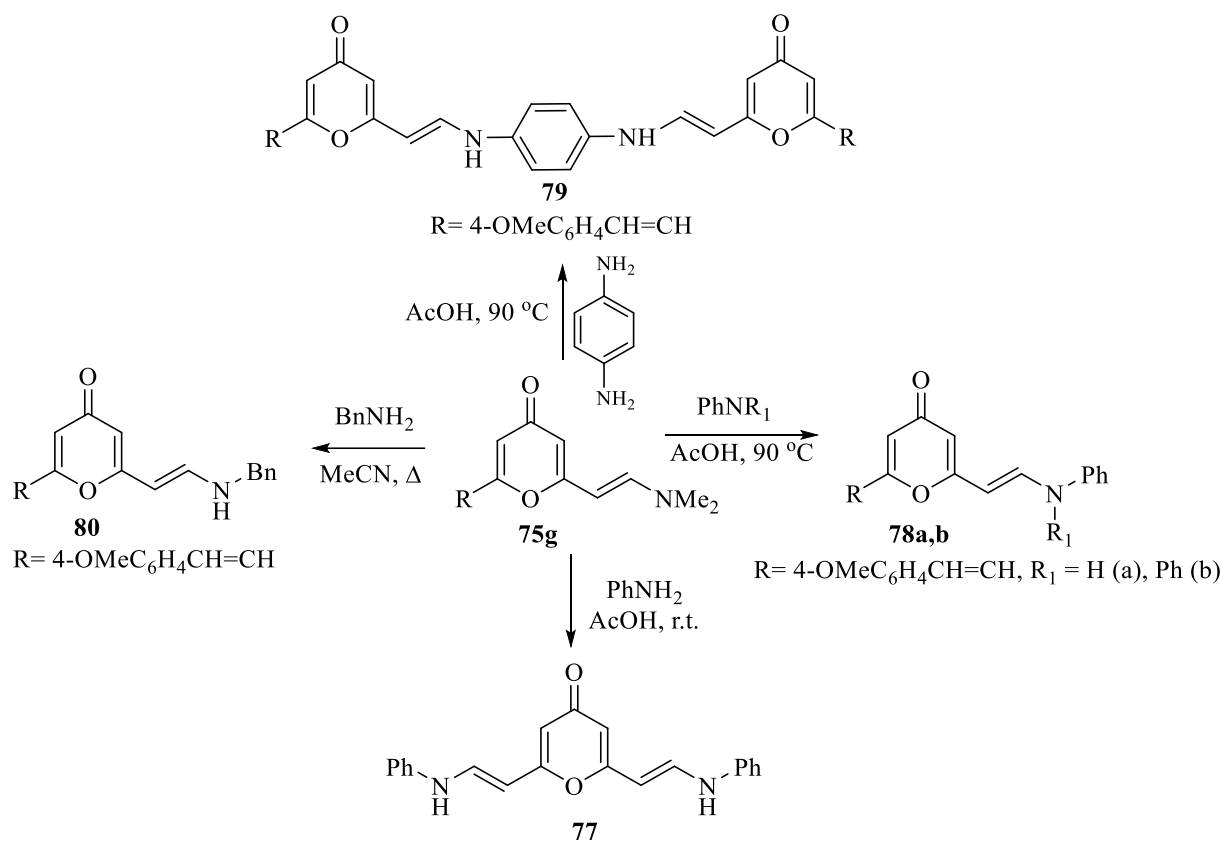
Оптимизированные условия на примере вышеописанной реакции применялись авторами для исследования трехкомпонентного *one-pot* взаимодействия бис[(тиазол-2-ил)ацетонитрила] **69**, ДМФА-ДМА и аминов гетероциклического ряда с различным набором гетероатомов **71b-d** (1*H*-[1,2,4]триазол-5-амин, 2-аминобензимидазол, 2-2-(1*H*-бензимидазол-2-ил)ацетонитрил). Показано, что данные превращения сопровождаются формированием целевых бис(аминоазоло[1,5-а]пиримидинов) и бис(аминоазино[1,2-а]бензимидазолов) **72b-d**.



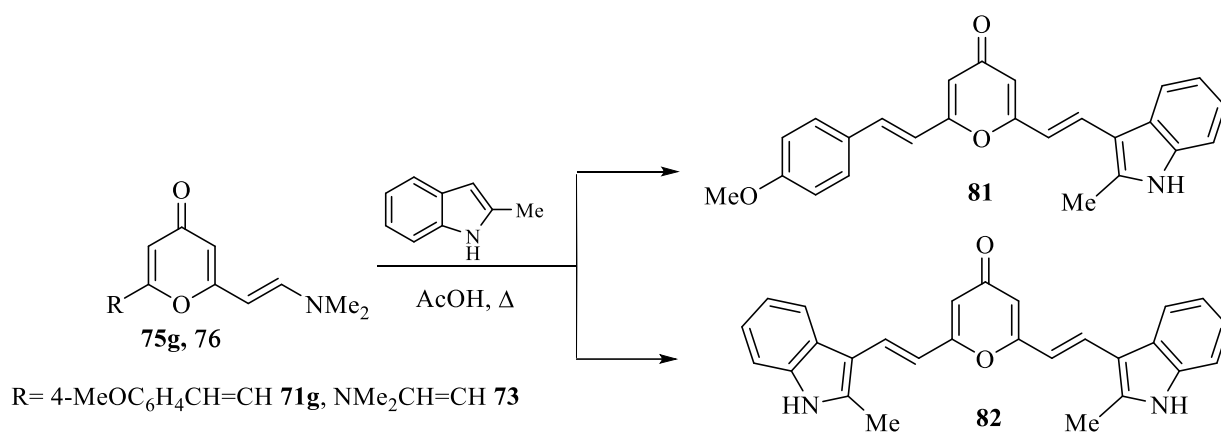
Разработан простой подход к конструированию высокореакционноспособных 2-(2-диметиламино)винил)-4-пиронов **75a-h**, основанный на енаминировании 2-метил-4-пиронов **74a-h** ДМФА-ДМА в присутствии каталитических количеств *N*-метилимидазола при 100-120 °С в автоклаве. Также авторами осуществлен синтез бис(енамино)замещенных 4-пиронов **76** за счет взаимодействия 2,6-диметил-4-пирона **74h** с пятикратным избытком ДМФА-ДМА и 0,5 экв. *N*-метилимидазола в автоклаве при 130 °С [46].



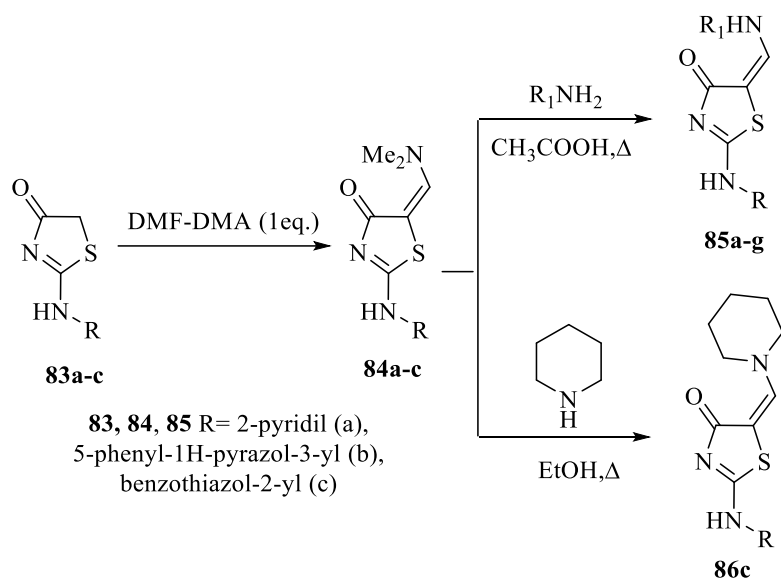
Данные диметиламинотетилиденные производные 4-пирона легко подвергаются реакциям 1,6-конъюгированного присоединения/отщепления с нуклеофильными реагентами с последующим замещением диметиламиногруппы без раскрытия цикла. Так, при взаимодействии с анилином, дифениламино, бензиламино и *n*-фенилендиамином образуются соответствующие енаминовые системы **77-80**.



В качестве С-нуклеофила в реакции с енаминомзамещенным 4-пироном **75g** использовали 2-метилиндол при кипячении в AcOH в течение 7–10 ч, которая протекает с образованием индолилзамещенного 4-пирона **81**. Превращение бисенамина **76** с 2-метилиндолом включало замещение двух енаминофрагментов, что приводило к бис(индолилвинил)-4-пирону **82** с выходом 52%.

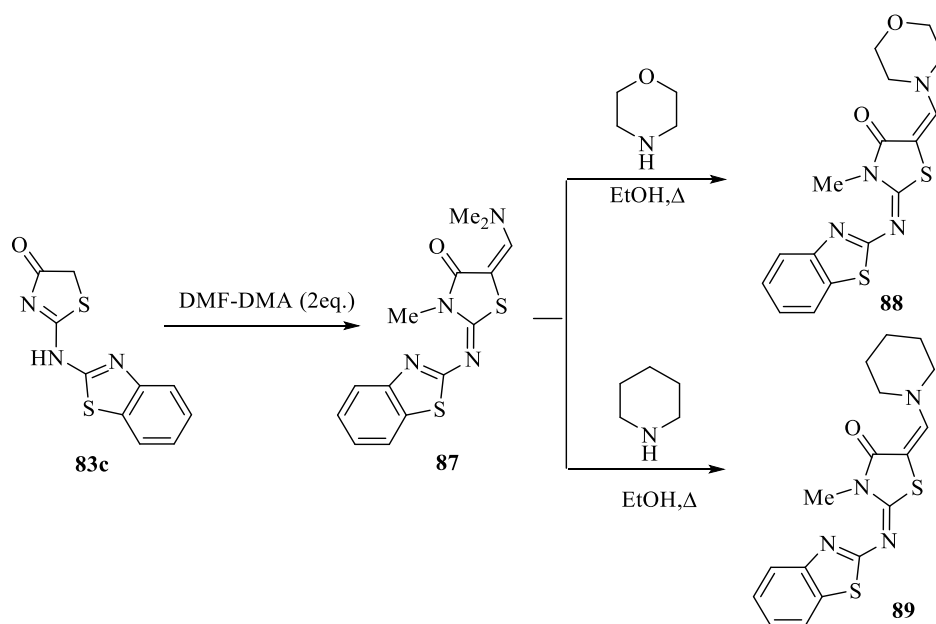


Диметиламинометилендифтазолы **84a-c** реагируют с ароматическими аминами при кипячении в ледяной уксусной кислоте с образованием соответствующих енаминовых систем **85a-g**. Аналогично образуется енамины **86c** при взаимодействии исходного субстрата **84c** с пиперидином [47].

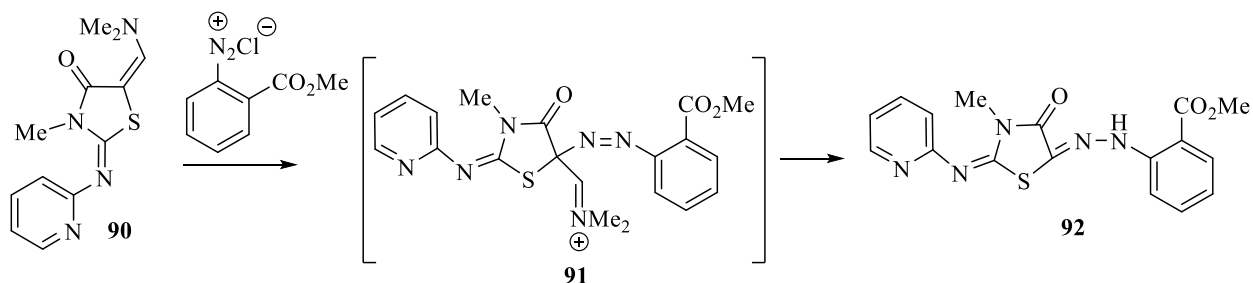


$\text{R} = 2\text{-pyridyl, R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (a), } 2\text{-pyridyl, R}_1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (b),}$
 $\text{R} = 2\text{-pyridyl, R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (c), R} = 5\text{-phenyl-1H-pyrazol-3-yl, R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (d)}$
 $\text{R} = 5\text{-phenyl-1H-pyrazol-3-yl, R}_1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (e), R} = 2\text{-pyridyl (f), R} = 5\text{-phenyl-1H-pyrazol-3-yl (g)}$

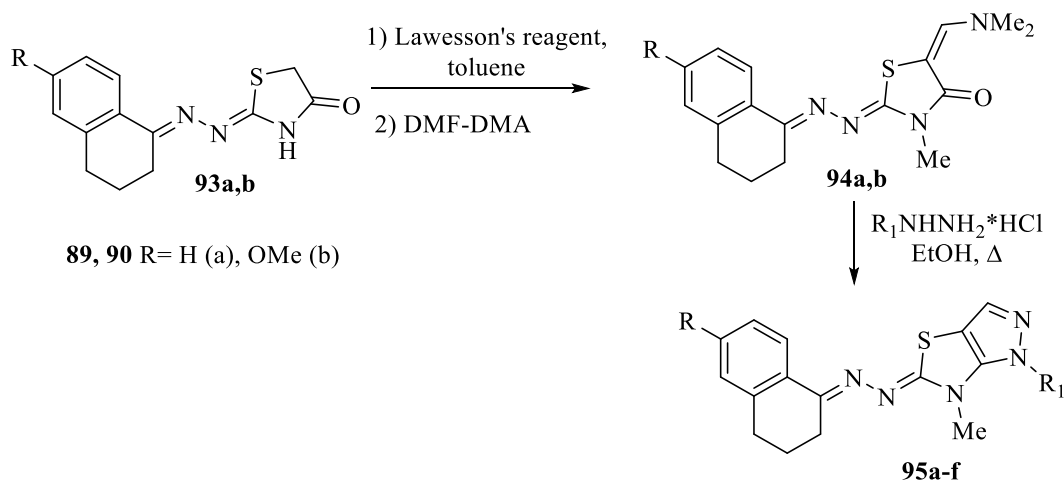
Взаимодействие 2-(бензотиазол-2-иламино)тиазол-4(5H)-она **83c** с двухкратным избытком ДМФА-ДМА протекает как по метиленактивному звену, так и метилируется по гетероатому азота с формированием 2-(бензо[d]тиазол-2-илимино)-5-((диметиламино)метилен)-3-метилтиазолидин-4-она **87**, которые далее реагирует с морфолином и пиперидином при нагревании в этаноле с получением 2-(бензотиазол-2-илимино)-3-метил-5-морфолинометилтиазолидин-4-она **88** и 2-(бензотиазол-2-илимино)-3-метил-5-пиперидинометилтиазолидин-4-она **89**, соответственно [47].



2-(Пиридин-2-иламино)-5-диметиламинометилен-3-метилтиазолидин-4-он **90** легко сочетается с диазотированным метилантранилатом с образованием метил 2-(2-[3-метил-4-оксо-2-(пиридин-2-илимино)тиазолидин-5-илиден]гидразинил)бензоата **92**, вероятно, за счет расщепления Джекпа – Клингемана [48] промежуточного соединения **91** [49].



5-[(Диметиламино)метилен]-2-{{[3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-илиден]гидразино}-3-метилтиазолидины **94a,b** могут быть синтезированы последовательной реакцией, первоначально тиазолидиноны **93a,b** нагревали в толуоле с селективным тионирующим реагентом Лавессона, а затем реакцию смесь обрабатывали ДМФА-ДМА и продолжали кипячение в течение 60 минут. Реакция диметиламинометиленовых производных 4-тиазолидинтионов **94a,b** с хлористоводородными солями различных гидразинов в этаноле сопровождается получением пиразоло[3,4-*d*]тиазолов **95a-f** [50].

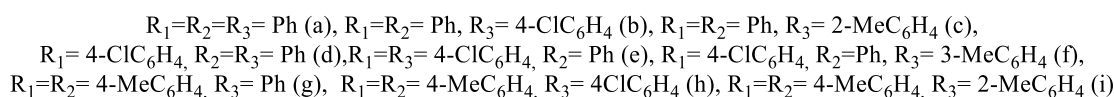
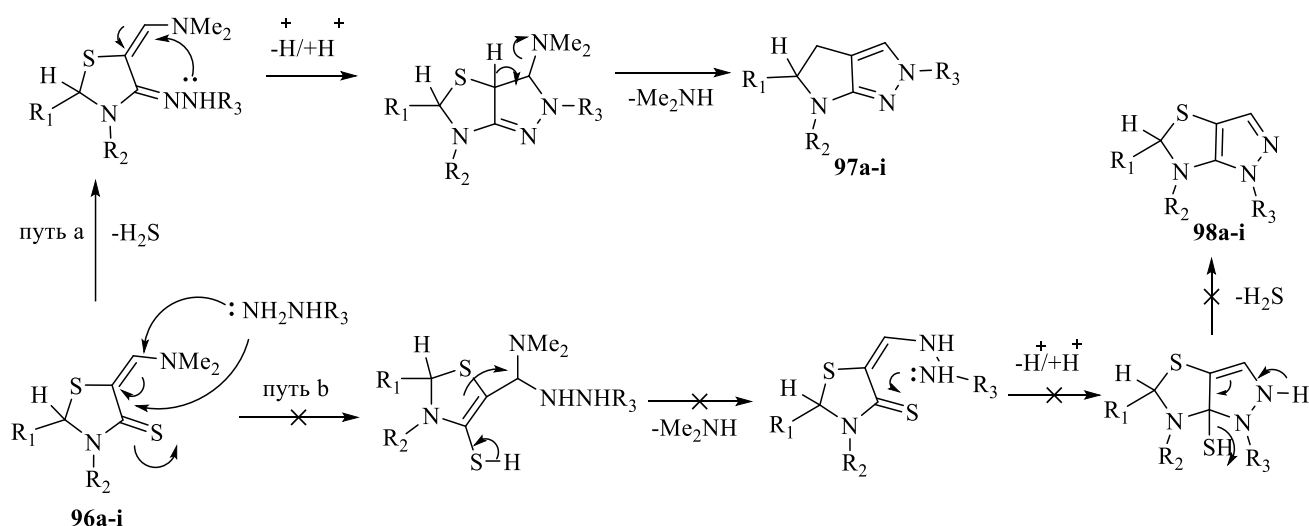


89, 90 R= H (a), OMe (b)

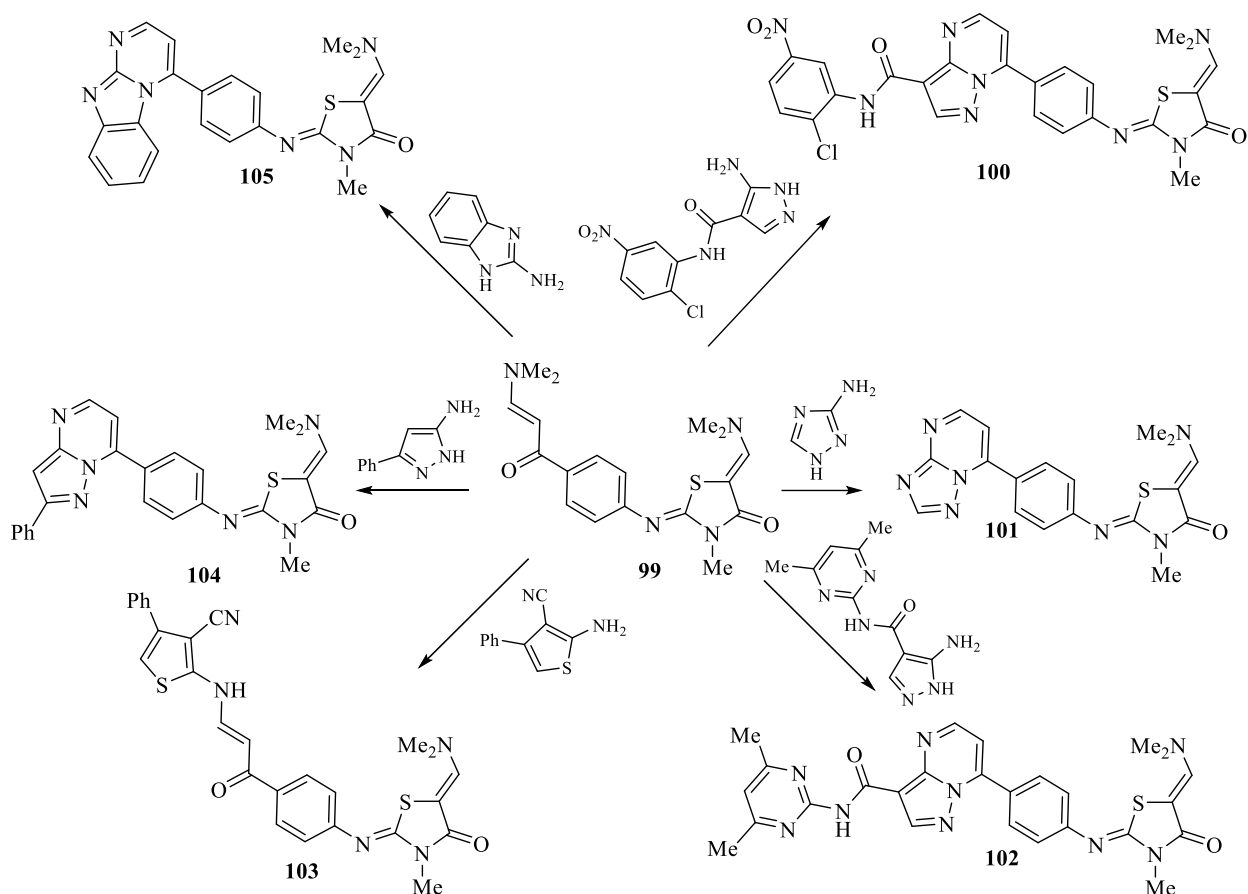
91 R₁=H, R₂= Ph (a), R₁=H, R₂= 4-ClC₆H₄ (b),
R₁= H, R₂= 2-OMe (c), R₁= OMe, R₂= Ph (d),
R₁= OMe, R₂= 4-ClC₆H₄ (e), R₁= OMe, R₂= 2-MeC₆H₄ (f)

5-[(Диметиламино)метилен]-2,3-дифенилтиазолидин-4-тионы **96a-i** также были получены при одновременной обработке тиазолидин-4-она реактивом

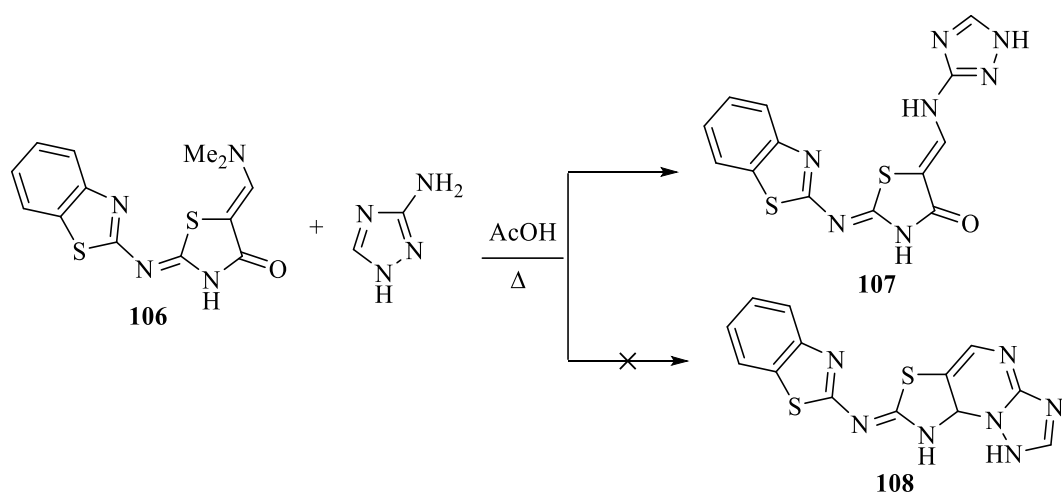
Лавессона и ДМФА-ДМА в толуоле, что значительно повысит реакционную способность лактамной функции. Реакции циклоконденсации с участием диметиламинометиленовых тиазолидинтионов и производных гидразинов в ДМФА может протекать по двум направлениям через гидразон с получением региоизомеров **97a-i** (путь а) и **98a-i** (путь б). Однако в данном случае в качестве единственных продуктов были выделены 2*H*-пиразоло[3,4-*d*]тиазолы **97a-i** [51].



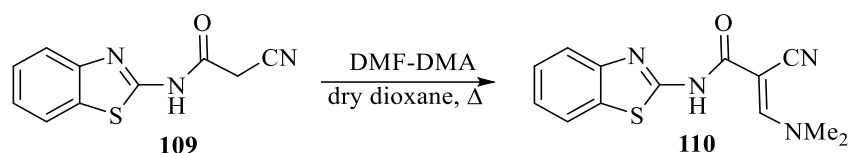
Реакция енаминона на основе 4-тиазолидинона **99** с эквимольными количествами различных гетероциклических аминов, а именно 3-амино-1,2,4-триазола, 3-фенил-1*H*-пиразол-5-амин, 5-амино-*N*-(2-хлор-5-нитрофенил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид при кипячении в пиридине давали соответствующие производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина **101**, и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **100,102,104** и 4-фенилтиофен-3-карбонитрила **103**. Таким же образом енаминон **99** региоселективно реагирует с 2-аминобензимидазолом в тех же экспериментальных условиях с образованием производного бензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **105** [52].



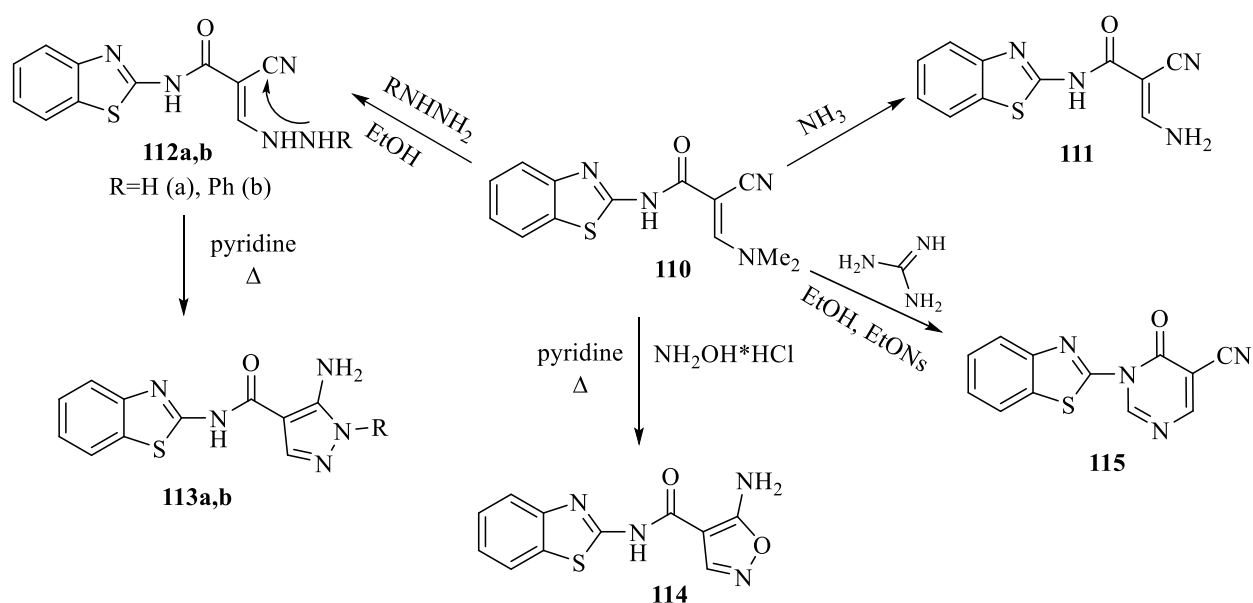
При попытках синтеза нового класса конденсированных производных азолоазинтиазолидинона **108** авторами проведена реакция енамина **106** с 3-амино-1,2,4-триазолом в качестве примера гетероциклического амина, но образовавшийся продукт оказался ациклическим **107**, а не конденсированным **108**.



Исходное соединение **110**, получали обработкой соединения **109** ДМФА-ДМА в сухом диоксане [53].

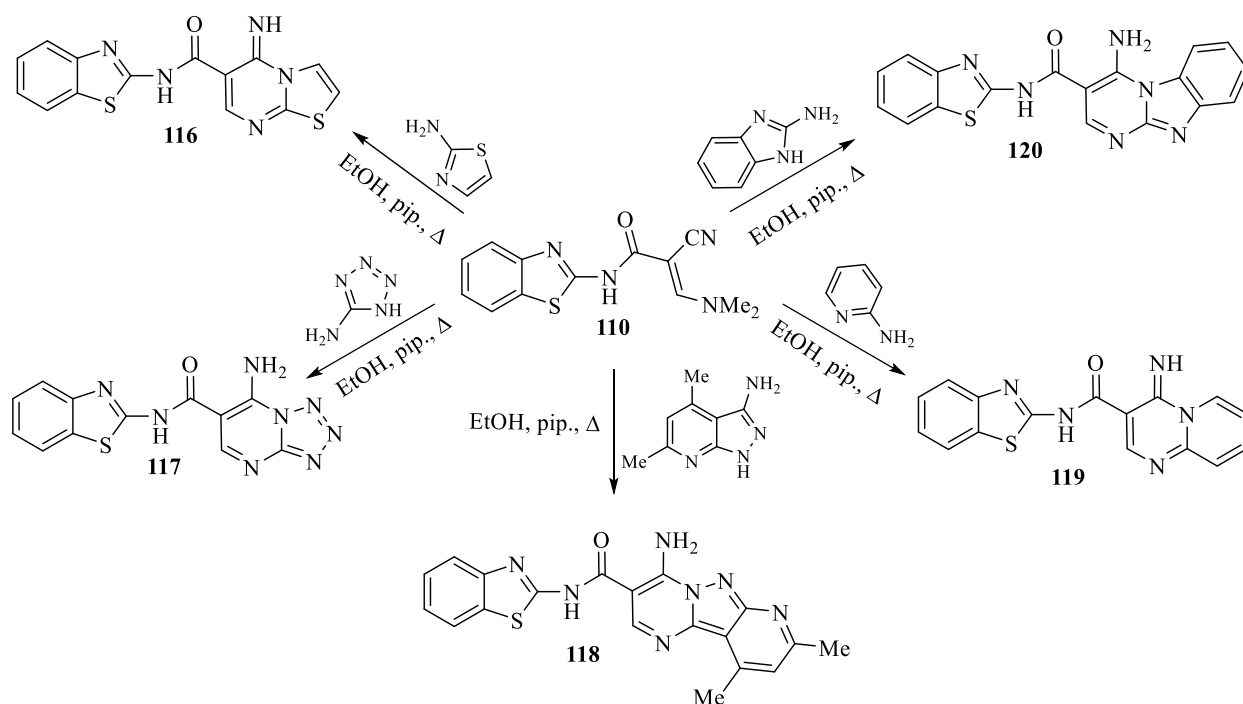


Авторами изучена реакционная способность енаминонитрила **110** по отношению к некоторым азотсодержащим нуклеофилам. Так, при взаимодействии с аммиаком происходит образование продукта трансаминирования **111**. В случае использования нуклеофилов замещенных гидразинов при термической активации в среде этанола получены аддукты **112a,b**, которые далее циклизуются при кипячении в пиридине до производных пиразола **113a,b**. Точно так же енаминонитрил **110** реагирует с гидроклоридом гидроксиламина в кипящем пиридине с образованием 5-амино-*N*-(бензотиазол-2-ил)изоксазол-4-карбоксамид **114**. Обработка енаминонитрила **110** нитратом гуанидина в присутствии этоксида натрия протекает с формированием продукта, который был идентифицирован как 2,4-диамино-*N*-(бензотиазол-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид **115**. Предполагается, что соединения **111**, **113a,b-115** образуются в результате присоединения *N*-нуклеофилов к активированной C=C двойной связи енаминонитрила **110** с последующей циклизацией и отщеплением молекулы диметиламина.

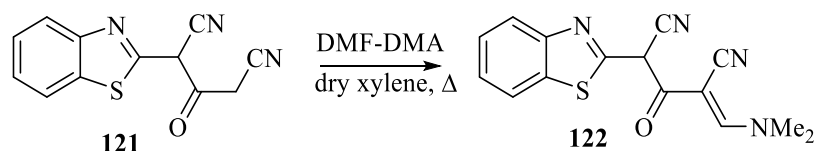


Авторами этой же статьи изучено поведение енаминонитрила **110** по отношению к гетероциклическим аминам как потенциальным предшественникам

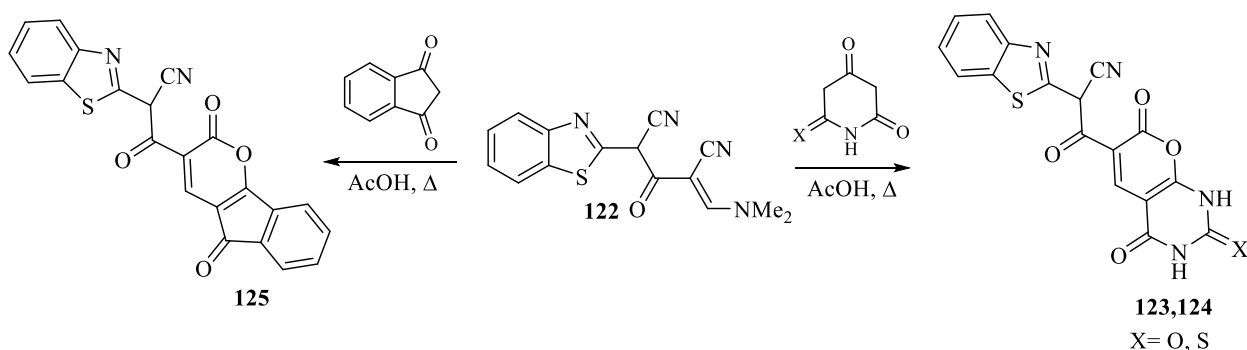
конденсированных гетероциклических систем. Так, реакция енаминонитрила **110** с эквимольными количествами гетероциклических аминов, а именно 2-аминотиазола, 5-аминотетразола и 2-аминопиридина, при кипячении в этаноле, содержащем каталитическое количество пиперидина, дает соответствующие тиазоло[3,2-а]пиримидин **116**, производные тетразоло[1,5-а]пиримидина **117** и пиридо[1,2-а]пиримидина **119**. Производное пиримидо[1,2-а]бензимидазола **120** получено реакцией енаминонитрила **110** с 2-аминобензимидазолом в кипящем этанольном растворе с добавлением пиперидина. Аналогичным образом, реакция енаминонитрила **110** с 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридином в тех же экспериментальных условиях дает 4-амино-*N*-(бензотиазол-2-ил)-8,10-диметилпиридо[20,30:3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксамид **118**.



Разработан способ синтеза 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-4-((диметиламино)метилен)-3-оксопентандинитрила **122**, где в качестве субстрата использовали 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-оксопентандинитрил **121** и вводили его в реакцию с ДМФА-ДМА при кипячении в абсолютизированном ксилоле [54].

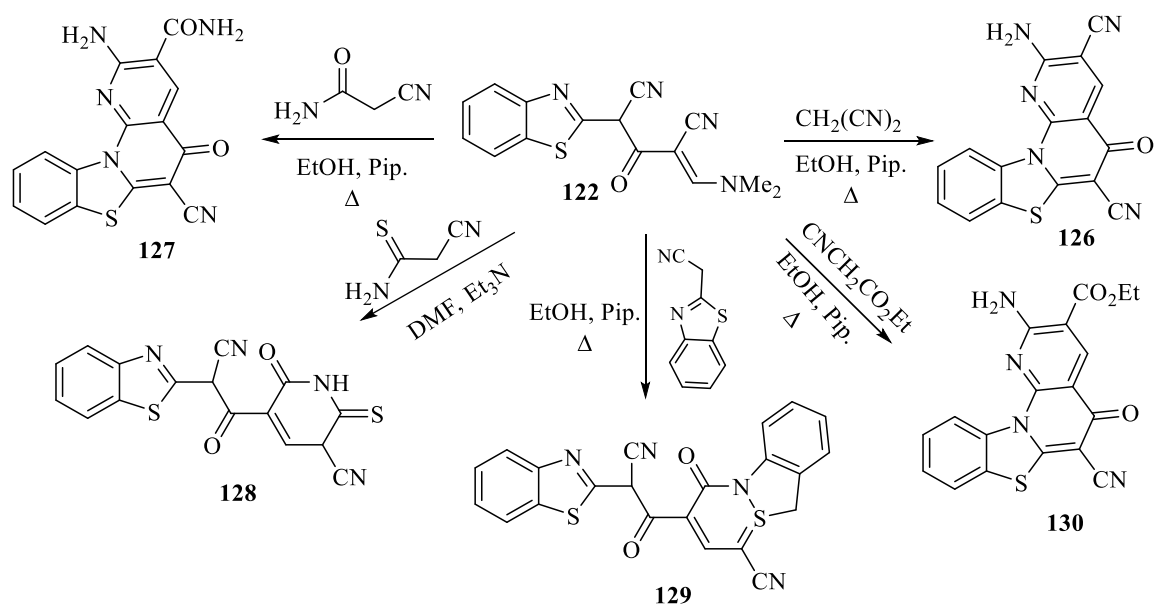


Обнаружено, что 2-(бензо)d[тиазол-2-ил]-4-((диметиламино)метилден)-3-оксопентандинитрил) **122** реагирует с такими метиленактивными компонентами, как барбитуровой и тиобарбитуровой кислотами в кипящей ледяной уксусной кислоте с образованием соответствующих 2-(бензо)d[тиазол-2-ил]-3-(2,3,4,7-тетрагидро-2,4,7-триоксо-1*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-оксопропаннитрила **123** и 2-(бензо)d[тиазол-2-ил]-3-(2,3,4,7-тетрагидро-4,7-диоксо-2-тиоксо-1*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-оксопропаннитрила **124**. Вероятно, что взаимодействие начинается с присоединения по типу Михаэля группы CH_2 C -нуклеофила к активированной связи $\text{C}=\text{C}$, с последующим отщеплением диметиламина и циклизацией. Аналогичным образом диметиламинометиленовое производное **122** подвергали взаимодействию с 1,3-индандионом с получением соответствующего производного инденопирана **125**.

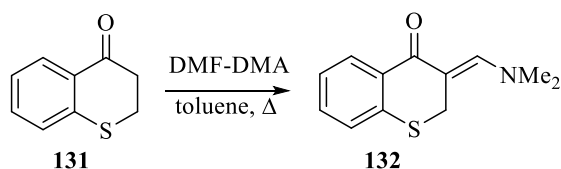


Также в этой статье описываются превращения субстрата **122** с активированными нитрилами (малононитрил, (тио)цианоацетамид, (2-цианометил)бензотиазол, этилцианоацетат), приводящие к производным бензотиазолоазепина и (бензотиазолил)пиридина. Взаимодействие с малононитрилом проводили при кипячении в этаноле в присутствии основного катализатора – пиперидина, с формированием 2-амино-5-оксо-5*H*-бнзо[4,5]тиазоло[3,2-*a*][1,8]нафтипиридина-3,6-дикарбонитрила **126**. В аналогичных условиях протекало взаимодействие и с цианоацетамидом. В случае использования тиоцианоацетамида превращение осуществляли в среде ДМФА с добавлением триэтиламина с получением производных пиридина **128**. По механизму реакции, сходному с реакцией соединений **122** с тиоцианоацетамидом,

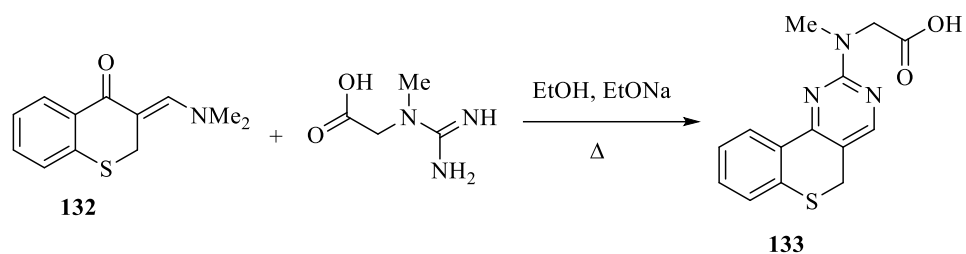
соединение **122** подвергали взаимодействию с этилцианоацетатом в кипящем этаноле, содержащем каталитическое количество пиперидина, в течение 8 часов приводит к этил 2-амино-6-циано-5-оксо-5*H*-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а][1,8]нафтипиридин-3-карбоксилату **130**. С другой стороны, 2-(бензо)d[тиазол-2-ил)-4-((диметиламино)метилден)-3-оксопентандинитрил) **122** реагировал с (2-цианометил)бензотиазолом в аналогичных условиях с формированием бензотиазолопиридина **129**.



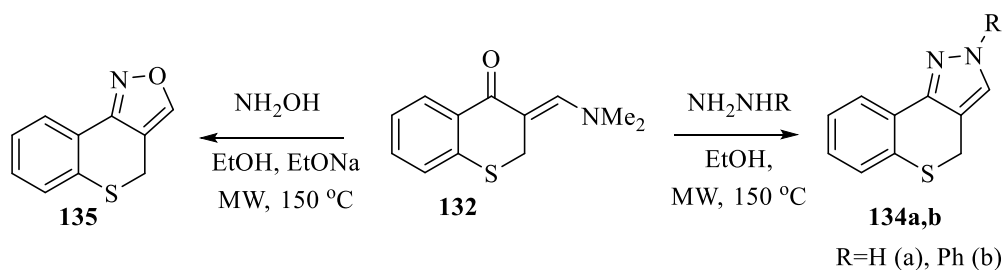
Синтез 3-(диметиламинометиленден)-4-тиохроманона **132** был осуществлен путем конденсации бензотиопирана **131** с ДМФА-ДМА при кипячении в толуоле [55].



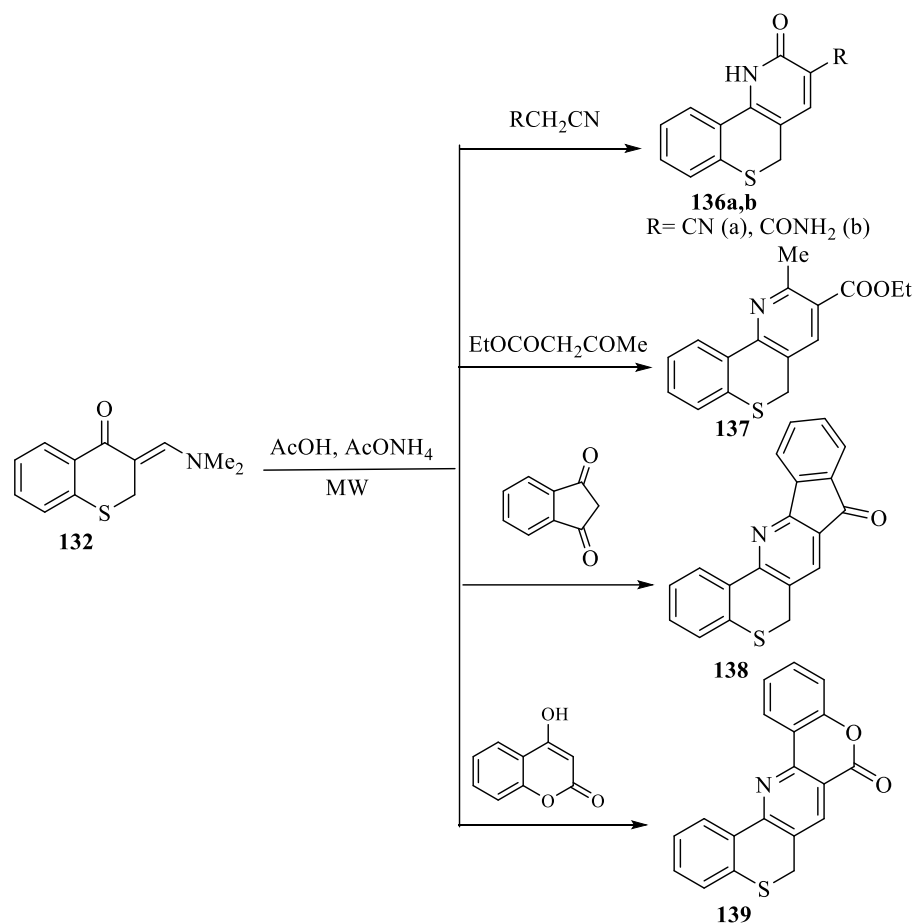
Далее 1,3-бизлектрофильный диметиламинометиленкетон **132** вводили в превращение с бинуклеофильным креатином в щелочной среде с получением *N*-метил-*N*-(5*H*-тиохромено[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)глицина **133**.



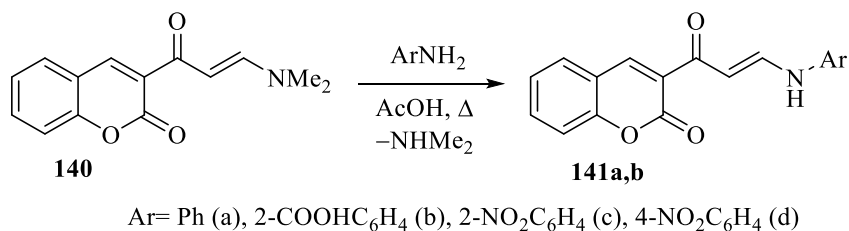
Реакция енаминона **132** с производными гидразина или гидроксиламином при микроволновом нагреве при 150°C сопровождается формированием производных тиохромено[4,3-с]пиразола **134a,b** и тиохромено[4,3-с]изоксазола **135**, соответственно [56]. Данные системы могут быть получены с помощью другого метода [57].



Полигетероциклические системы **136-139** могут быть получены реакцией енаминона **132** с активными метиленовыми компонентами под действием микроволнового излучения в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония [56].

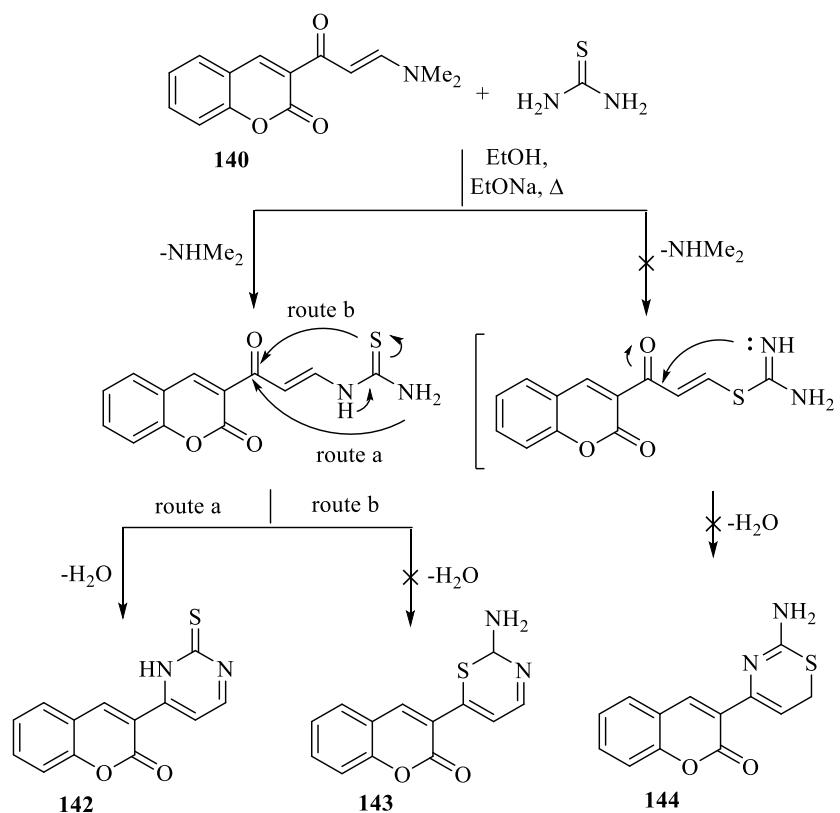


Исследована реакционная способность 3-(3-(диметиламино)акрилоил)-2H-хромен-2-она **140**, синтез которого описывается в статьях [58-60] по отношению к некоторым нуклеофильным реагентам. Так, енамин **136** реагирует с некоторыми первичными ароматическими аминами в AcOH при кипячении с образованием производных ациклических вторичных аминов **141a-d** [60].

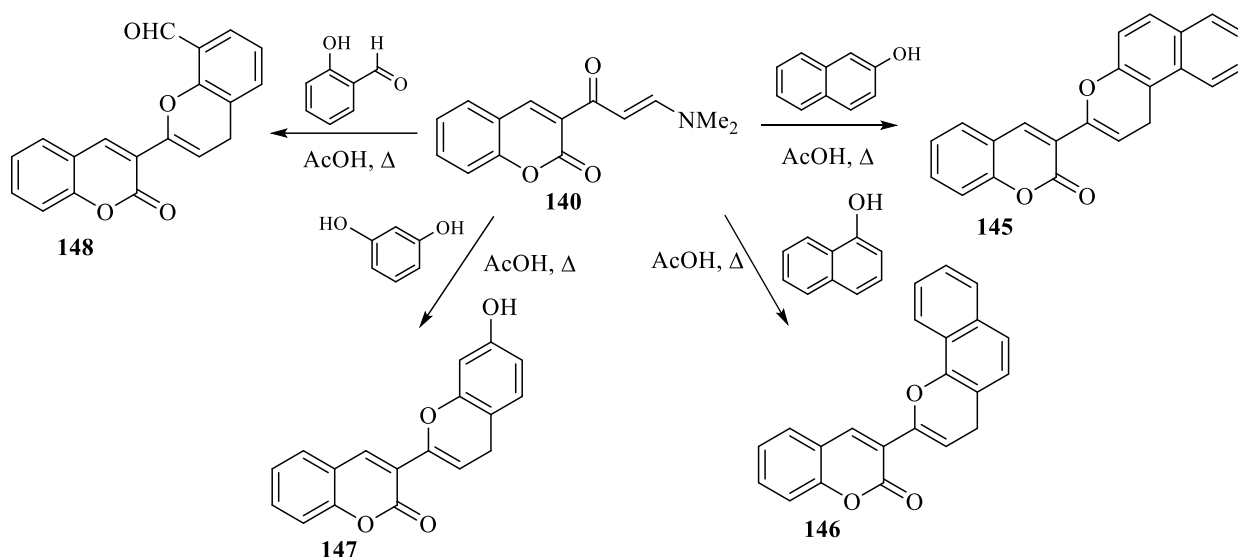


Изучена селективность центров 3-(3-(диметиламино)акрилоил)-2H-хромен-2-она **140** в реакциях циклоприсоединения некоторых азотсодержащих амбидентных нуклеофилов. Таким образом, енамин **140**, обработанный тиомочевинной в этаноле в присутствии этиоксида натрия, дает единственный продукт, для которого возможны три изомерных циклоаддукта **142**, **143** и **144**.

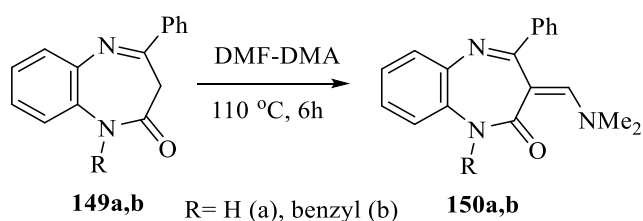
Предполагается, что соединение **142** образуется в результате присоединения одной из групп NH_2 тиомочевины к активированной экзоциклической двойной связи в енаминоне **140**, с отщеплением молекулы диметиламина с последующей внутримолекулярной циклизацией до конечного продукта **142** за счет потери молекулы H_2O [61].



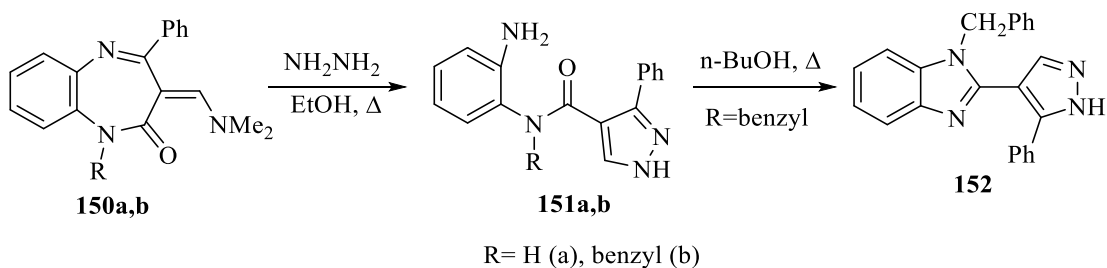
При взаимодействии енаминона **140** с участием фенольной группы 2-нафтола, 2-гидроксибензальдегида, 1-нафтола и резорцина в условиях AsOH получены соответствующие производные кумарина **145-148** [61].



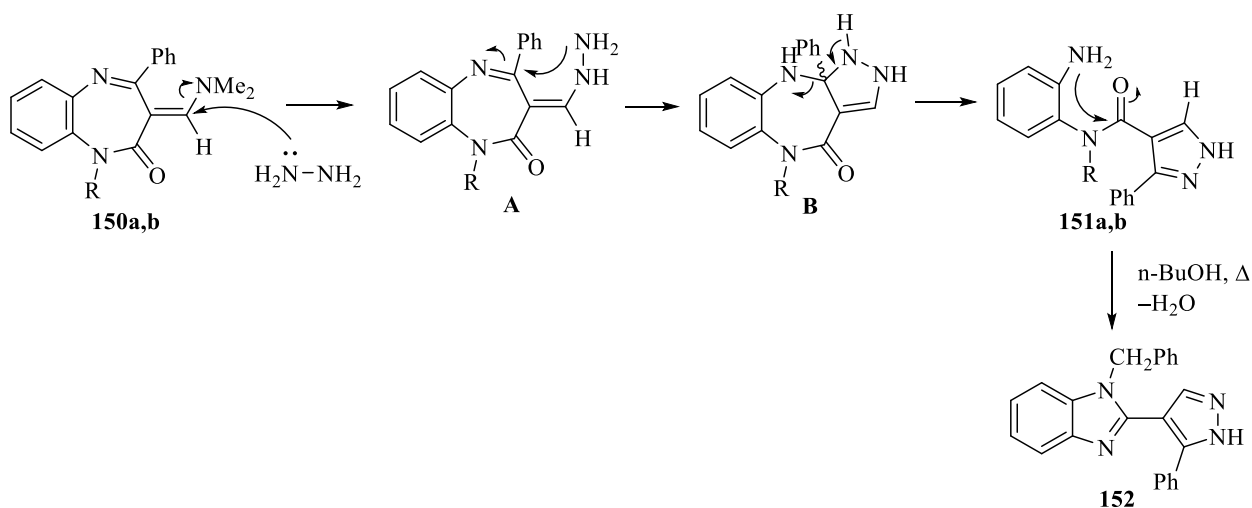
Описано введение диметиламинометиленового фрагмента в молекулы 4-фенилбензодиазепин-2-она **149a** и 1-бензил-4-фенилбензодиазепин-2-она **149b**, где в качестве метилирующего агента и растворителя использовали ДМФА-ДМА. Превращение проводили при 110°C в течение 6 часов с получением соединения **150a**, в результате введения диметиламинометиленовой группы в положение С-3 семичленного кольца. Аналогичный результат был получен, когда азот в положении С-1 диазепиновой группы несет бензильную группу. Так, конденсация ДМФА-ДМА с 1-бензил-4-фенилбензодиазепин-2-оном **149b** в тех же условиях затрагивает исключительно метиленовую группу в положении С-3 бициклической системы, приводя к 2-диметиламинометилен-4-фенил-1,5-бензодизепин-2-ону **150b** [62].



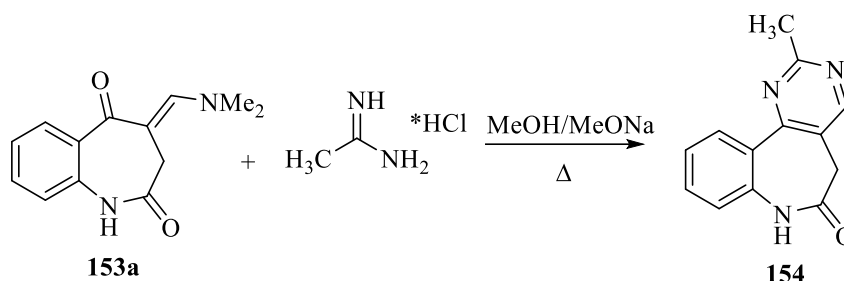
Обработка соединений **150a,b** гидразингидратом в стехиометрическом или избыточном количестве в кипящем этаноле в течение 12 часов позволила получить пиразолилацетамиды **151a** и **151b**. Кроме того, нагревание соединения **151b** в кипящем *n*-бутаноле приводит к соответствующему пиразолилбензимидазолу **152** [62].



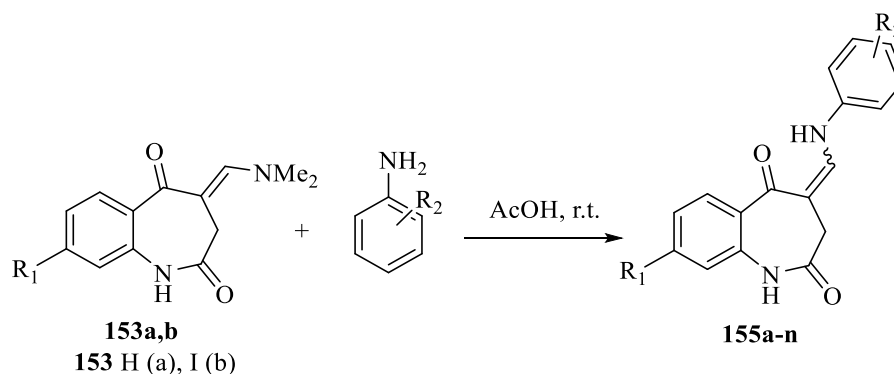
Полученные результаты позволили предположить механизм реакции. Начальная стадия реакции соответствует нуклеофильной атаке гидразингидрата на виниловый углерод диаминоалкенильной группы субстрата **150a,b**, с формированием промежуточного соединения **A**. Последние подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием аминогруппы гидразиновой группы и иминового углерода в положении С-4 диазепинового кольца. Таким образом трициклические промежуточные соединения **B** вступают в реакцию раскрытия семичленного цикла до соединений **151a,b**. Последующее нагревание соединения **151b** в *n*-бутаноле приводит после элиминирования молекулы воды к 2-пиразол-4-илбензимидазолу **152**.



Родственный аналог вышеописанному субстрату – 4-[(диметиламино)метилен]-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2,5-дион **153** взаимодействует с ацетамидин гидрохлоридом при кипячении в метаноле с добавлением метоксида натрия с образованием 2-метил-5,7-дигидропиримидо[5,4-*d*][1]-бензазепин-6(6*H*)-она **154** [63].



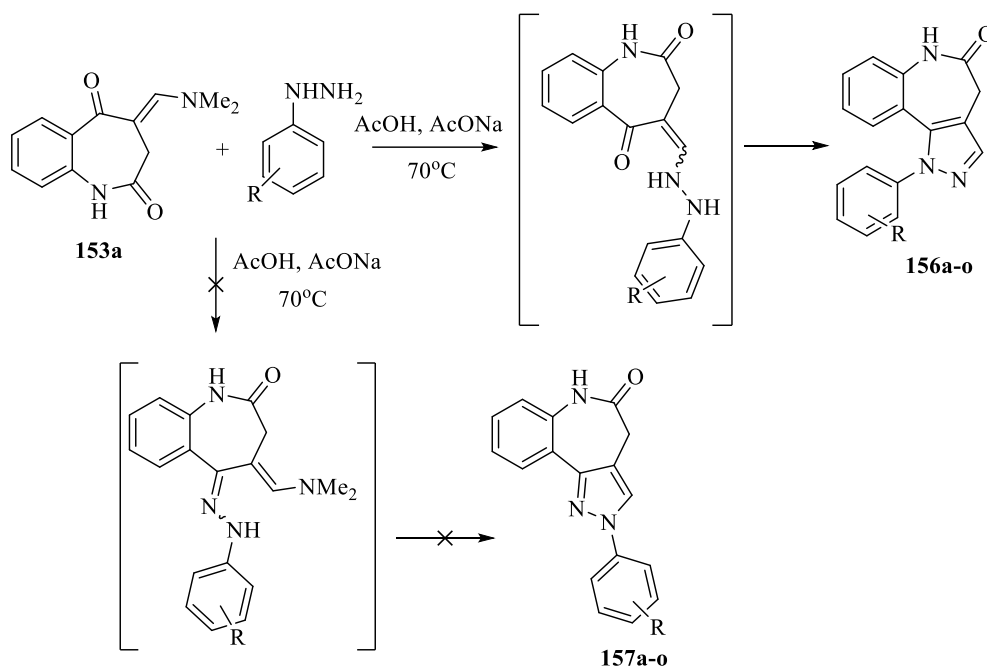
Синтез аминометилиденовых систем проводили взаимодействием енаминонов **153a,b** с замещенными анилинами в уксусной кислоте при комнатной температуре. Все продукты **155**, в которых фенильное кольцо имеет электронодонный заместитель в положении С-2 (**155d,e,h,I,k,l-n**), получены в виде одиночных диастереоизомеров в *Z*-конфигурации, которая стабилизирована внутримолекулярной водородной связью между карбонильным кислородом енаминона и азотом енамина [64]. Все незамещенные по положению 2 фенильного кольца производные **155** были выделены в виде *E/Z*-смесей, с преобладанием *Z*-диастереоизомера [65].



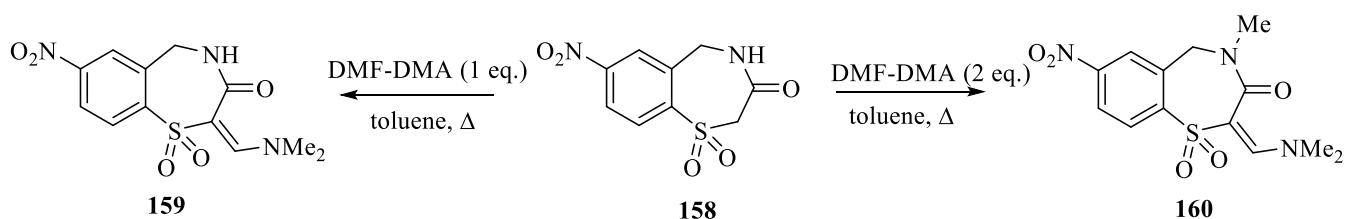
$R_1=R_2=H$ (a), $R_1=H$, $R_2=4-F$ (b), $R_1=H$, $R_2=4-NO_2$ (c), $R_1=H, R_2=4-OEt$ (d), $R_1=H$, $R_2=4-Et$ (e), $R_1=H$, $R_2=2-Cl$ (f), $R_1=H$, $R_2=4-I$ (g), $R_1=H$, $R_2=4-Me$ (h), $R_1=H$, $R_2=4-OMe$ (i), $R_1=H$, $R_2=3,5-Cl_2$ (j), $R_1=H$, $R_2=3-OMe$ (k), $R_1=H$, $R_2=2-Me$ (l), $R_1=H$, $R_2=2-OMe$ (m), $R_1=I$, $R_2=2-OMe$ (n)

Превращение 4-[(диметиламино)метилен]-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2,5-диона **153a** с замещенными фенилгидразинами в ледяной уксусной кислоте при 70°C в зависимости от направления нуклеофильной атаки может протекать с выделением как 1-арил-4,6-дигидропиразоло[4,3-*d*][1]бензазепин-5(1*H*)-онон **156a-o**, так и изомерных 2-арил-2,6-дигидропиразоло[4,3-*d*][1]бензазепин-5(4*H*)-онон **157a-o**. Согласно, примерам из литературы [36, 66-68] ожидалось формирование структуры типа **157a-o**. Однако, с помощью

рентгеноструктурного анализа доказано, что единственными продуктами реакции являются 4,6-дигидропиразоло[4,3-d][1]бензазепин-5(1*H*)-оны **156a-o** [69].

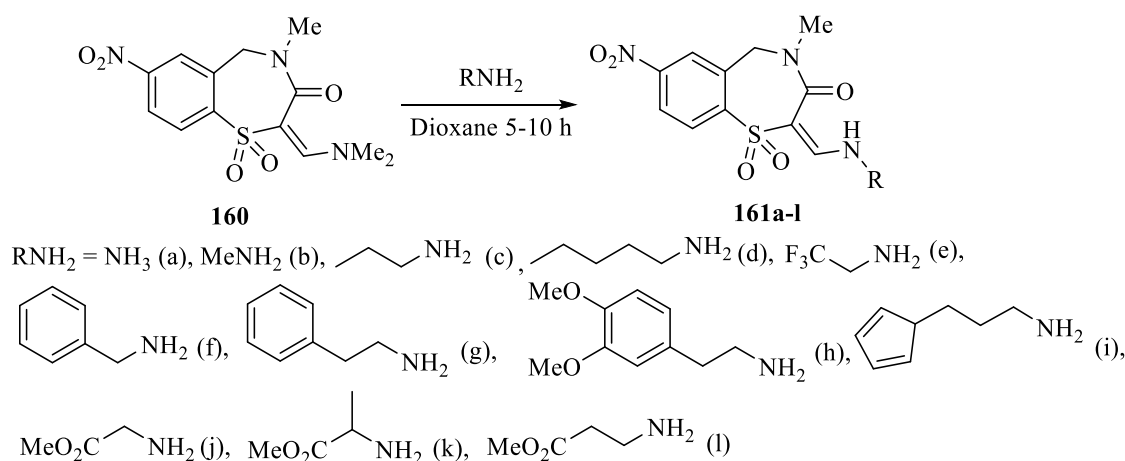


Введение в молекулу 4-метил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-она **158** диметиламинотилиденового фрагмента осуществляли с помощью ДМФА-ДМА в эквимолярном соотношении. Однако при обработке сульфона **158** двухкратным избытком ДМФА-ДМА при кипячении в толуоле позволило получить продукт **160** как алкилирования по NH-группе, так и ввести диметиламинотилиленовый фрагмент [70].

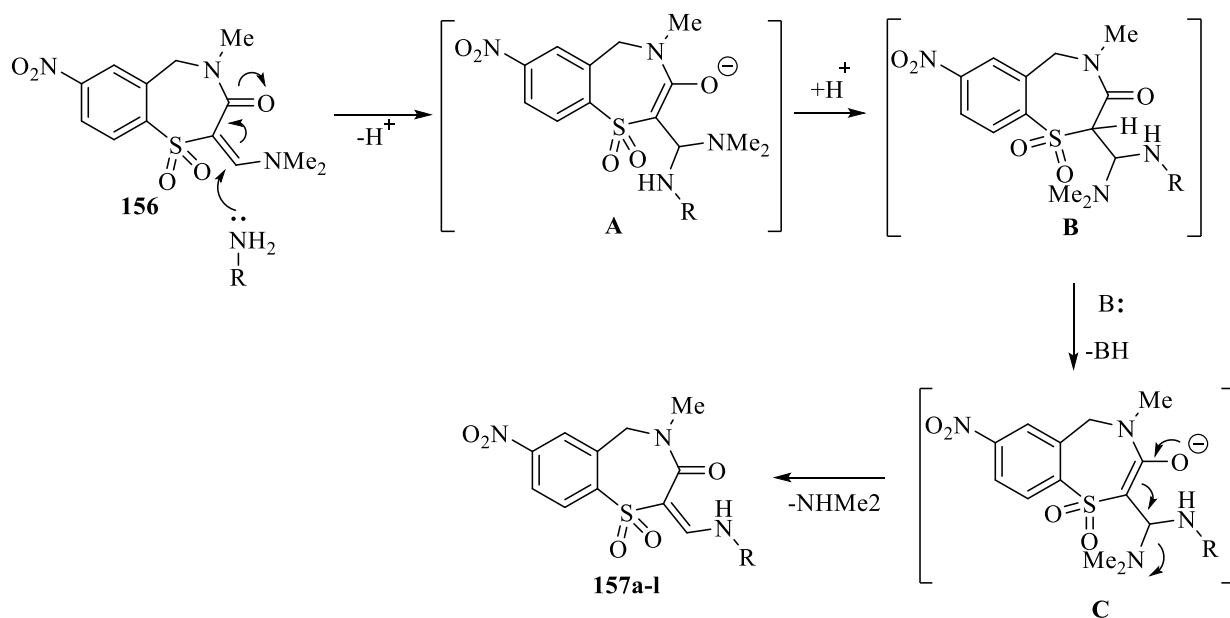


Описано превращение с участием 2-[(диметиламино)метилен]-4-метил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-он **158** и 1,1-диоксида **160** и аминосоединений с получением соответствующих енаминов **161a-l**, где в качестве растворителей исследовали применение EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, CH₃CN и 1,4-диоксан. Диоксан оказался лучшим растворителем для исследуемых реакций

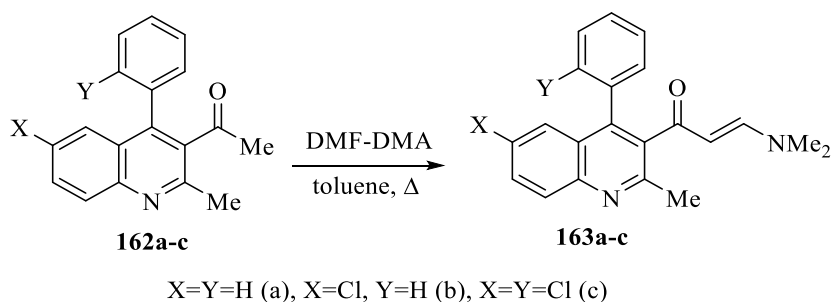
благодаря его высокой температуре кипения и способности растворять реагенты и продукты. В роли аминсоединений использовались алифатические амины (водные растворы аммиака и метиламина) и гидрохлориды эфиров аминокислот. Реакции с первичными алифатическими аминами проводили в течение 10 часов при кипячении реакционной смеси с 10-20% избытком амина. В случае гидрохлоридов эфиров аминокислот взаимодействия проводили с использованием основного катализатора – триэтиламина при термической активации реакционной смеси [71].



Авторами предложен возможный механизм этой реакции. Первая стадия представляет собой нуклеофильную атаку аминами электрофильного β -углерода соединения **160** с формированием интермедиата **A**. Далее присоединение протона приводит к продукту Михаэля **B**. Депротонирование интермедиата **B** и стабилизация аниона **C** за счет отщепления диметиламиногруппы дает енамины **161a-l**. Интермедиаты **B** и **C** стабилизируются Н-связью и влияют на диастереоконтроль реакции.

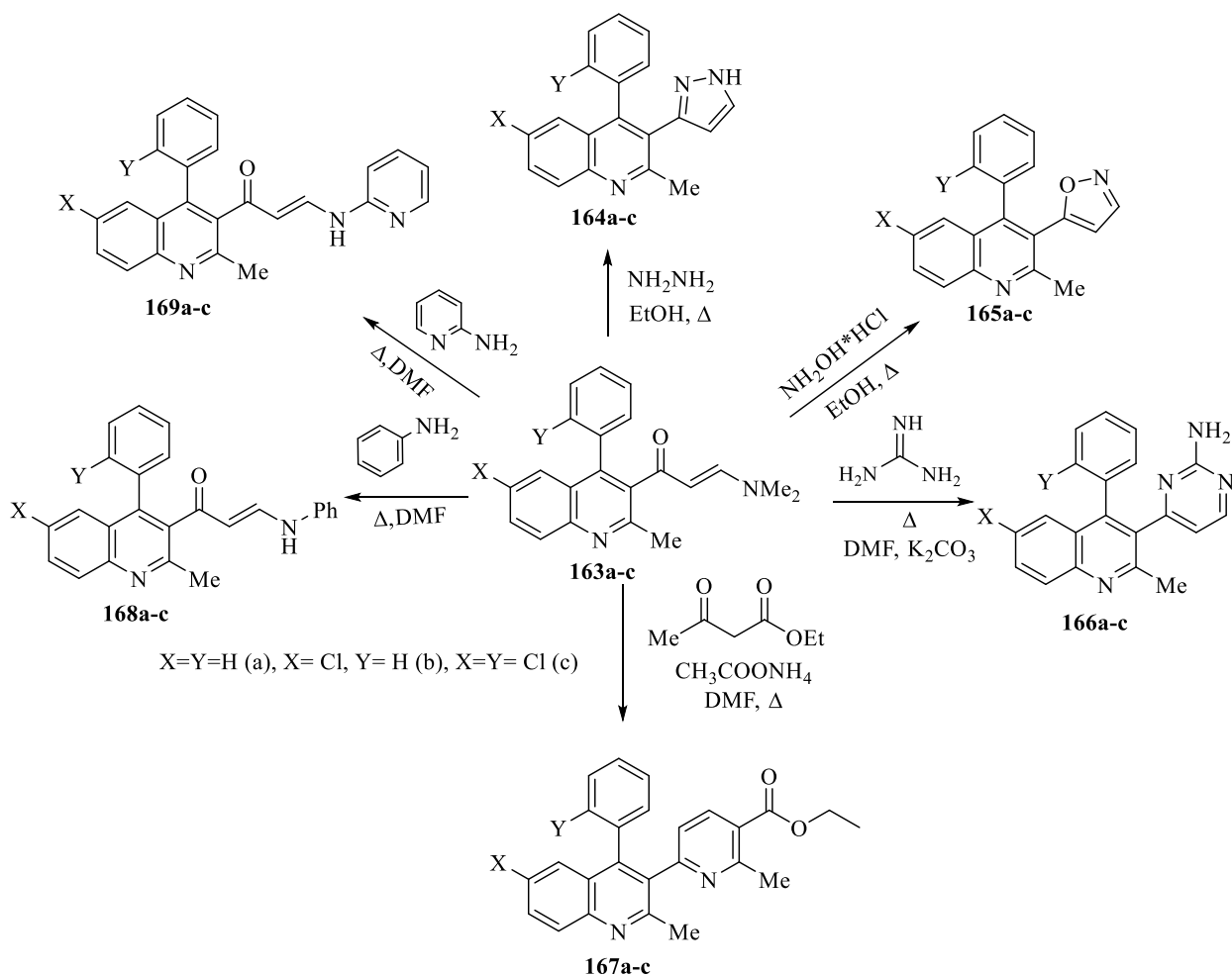


В работе [72] синтезирован ряд енаминонов **163a-c** на основе 3-ацетил-4-арилхинолина **162a-c**, как классическим методом, исследовано влияние растворителей таких, как диметилформамид, ксилол, толуол, ацетонитрил и диоксан на эффективность превращения. Наибольший выход наблюдался при использовании толуола. Также данное взаимодействие было изучено и при микроволновом излучении. Установлено, что в условиях воздействия микроволн на реакционную смесь реакция протекает эффективно с лучшим выходом при меньшей продолжительности реакции.



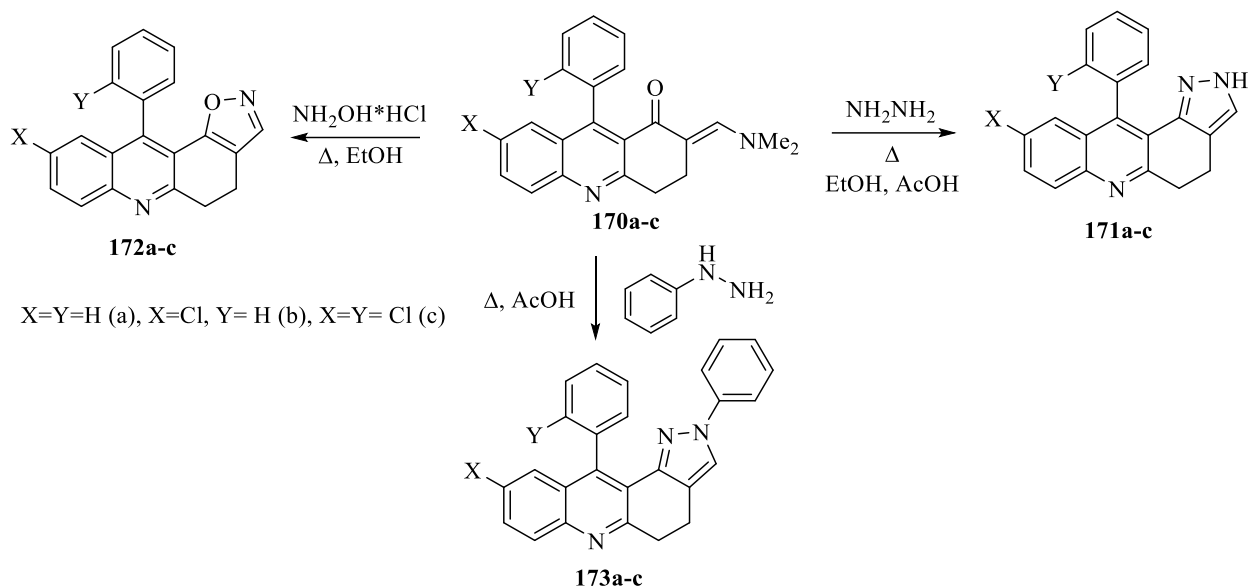
3-(Диметиламино)-1-(R-4-фенилхинолин-3-ил)проп-2-ен-1-оны **163a-c** при обработке такими нуклеофильными реагентами, как гидразин, гидрохлорид гидросиламина, гидрохлорид гуанидина способны давать различные производные 4-фенилхинолина **164-166a-c**. При использовании гидразина и гидросиламин гидрохлорида превращения проводили в среде этанола при кипячении. В случае гуанидин гидрохлорида взаимодействие осуществлялось в ДМФА с добавлением

карбоната калия. Реакция с этил ацетоацетатом проводили с применением ацетата аммония в уксусной кислоте. Конструирование енаминовых систем **168,169a-c** достигалось на основе взаимодействия 3-(диметиламино)-1-(*R*-4-фенилхинолин-3-ил)проп-2-ен-1-онов **163a-c** с анилином и 2-аминопиримидином при кипячении в ДМФА [72].



Аналоги вышеописанного диметиламинотиленового производного - 2-((диметиламино)метилен)-3,4-дигидро-9-арилакридин-1(2*H*)-оны **170a-c** синтезировали аналогичным способом. Полученные енамины **170a-c** вводили в реакцию с гидразин гидратом при кипячении в этаноле с добавлением каталитических количеств ледяной уксусной кислоты с формированием 4,5-дигидро-11-арил-2*H*-пиразоло[3,4-а]акридинов **171a-c**. 4,5-Дигидро-11-фенилизооксазоло[5,4-а]-акридины **172a-c** были получены взаимодействием исходного субстрата с гидросиламин гидрохлоридом при термической активации реакционной смеси в среде этанола. В случае использования в качестве

аминокомпоненты фенилгидразина превращение проводили при кипячении в ледяной уксусной кислоте, которое сопровождается 4,5-дигидро-1,11-диарил-1*H*-пиразоло[3,4-а]акридинов **173а-с** [73].



Таким образом, введение диметиламинометиленового фрагмента в производные различных классов соединений с помощью реагента - ДМФА-ДМА, делает их подходящими субстратами в реакциях, приводящих к сложнопостроенным гетероциклическим структурам, которые обладают практической ценностью.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ АМИНОМЕТИЛИДЕНФУРАН-2(3*H*)-ОНОВ(ТИОНОВ), СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Анализ литературных данных показал, что введение енаминового фрагмента в *мезо*-положение фуран-2(3*H*)-онового кольца позволит выступать этим соединениям в качестве высокоэффективных «строительных блоков» при синтезе сложных гибридных молекул с практически важными свойствами. Благодаря выраженному пуш-пульному характеру двойной связи С=С [74,75], обеспечиваемому карбонильной группой и сопряженной с ней аминогруппой, эти енамины являются электрофильными субстратами. Взаимодействие с различными нуклеофилами приходится на стерически свободное β -положение связи С=С, что позволяет модифицировать такие системы в различных направлениях. Это приводит к совершенствованию методов создания новых гетероциклических структур с различным набором гетероатомов.

2.1 Синтез аминометилиденфуран-2(3*H*)-онов

Одним из наиболее распространенных направлений введения аминометилиденового фрагмента в органическом синтезе является применение реакций с участием одноуглеродного синтона – триэтилортоформиата, обладающего высокой реакционной способностью, в комбинации с метиленактивными и аминными компонентами как в условиях трехкомпонентной реакции, так и при последовательном смешении исходных реагентов.

Так, ранее на кафедре органической и биоорганической химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского проводились исследования по разработке условий конструирования ариламинометилиденовых производных 5-арилфуран-2(3*H*)-онов. Показано, что взаимодействие 5-арилфуран-2(3*H*)-онов, ортоэфира и аминов ароматического ряда с электроноакцепторными заместителями в условиях трехкомпонентной *one-pot* реакции при кипячении в среде бензола приводит к 3-[[((арил)амино)метилиден]-5-арилфуран-2(3*H*)-онам [76,77].

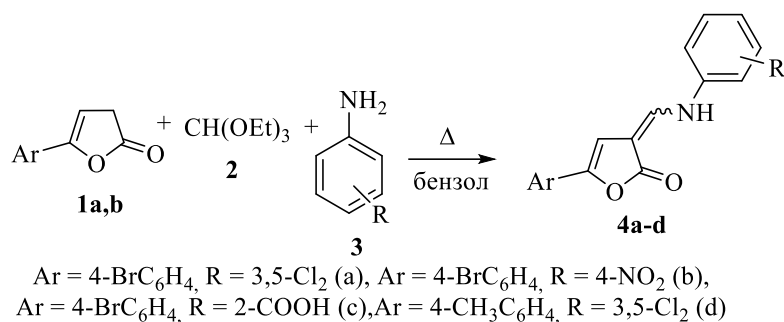
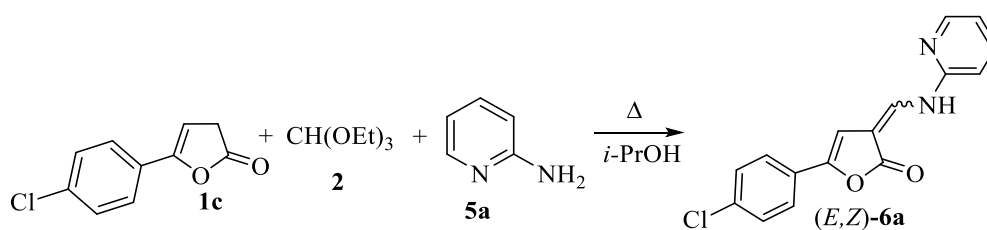


Схема 1

Нами предложены методы получения 3-[[((гет)ариламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-онов **6a-f**, основанные на взаимодействии 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **1c** как представителя 5-арилфуран-2(3H)-онов, триэтилортоформиата **2** и гетероциклических аминов **5a-f** (2-аминопиридин, 2-амино-3-гидроксипиридин, 4-аминоантипирин, 3-амино-1H-1,2,4-триазол, 2-аминотиазол и 1,2-диамино-4-фенилимидазол).

Для поиска оптимальных условий синтеза 3-гетариламинометиленовых производных 5-арилфуран-2(3H)-онов **6** мы исследовали модельную трехкомпонентную *one-pot* реакцию 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **1c** с избытком триэтилортоформиата **2** и 2-аминопиридина **5a** в качестве гетероциклического амина. Исследовано влияние различных растворителей на время превращения и выход целевого продукта. В качестве растворителей были использованы полярные протонные (абсолютные этанол и изопропиловый спирт), малополярные апротонные (1,4-диоксан) и неполярные (абсолютные бензол и толуол) (табл. 1).

Таблица 1. Подбор условий взаимодействия 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **1c**, триэтилортоформиата **2** и 2-аминопиридина **5a**.



Опыт	Растворитель	Метод нагрева	Время (мин.)	Выход (<i>Z</i> : <i>E</i>), %
1	EtOH	Кипячение	30	67
2	<i>i</i> -PrOH	Кипячение	25	75
3	1,4-Диоксан	Кипячение	32	70
4	Толуол	Кипячение	35	65
5	Бензол	Кипячение	40	60

В условиях кипячения наилучшие результаты были достигнуты при использовании полярного протонного растворителя – безводного изопропилового спирта. Результатом реакции является новый 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он **6a**. Время реакции составило 25 мин. Следует отметить, что в других растворителях превращение протекало с выходами 60–70%. При введении в молекулу 2-аминопиридина электронодонорного заместителя – гидроксильной группы в результате превращения образуется 3-[[((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он **6b**, а время реакции сократилось до 5 мин. Это можно объяснить увеличением нуклеофильных свойств аминогруппы за счет электронодонорного эффекта гидроксильной группы.

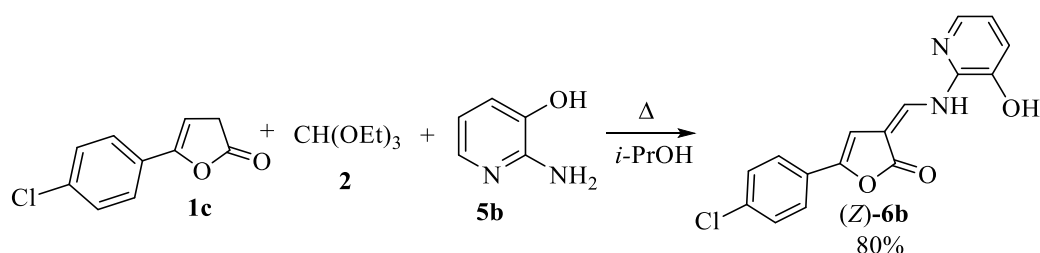


Схема 2

Аналогичным образом в качестве аминокомпоненты в реакцию введен 4-аминоантипирин как фармакофорный фрагмент. Время превращения относительно использования 2-аминопиридина в аналогичных условиях сокращается до 15 минут, что можно объяснить наличием электронодонорных заместителей (CH₃-группа) в пиразольном кольце.

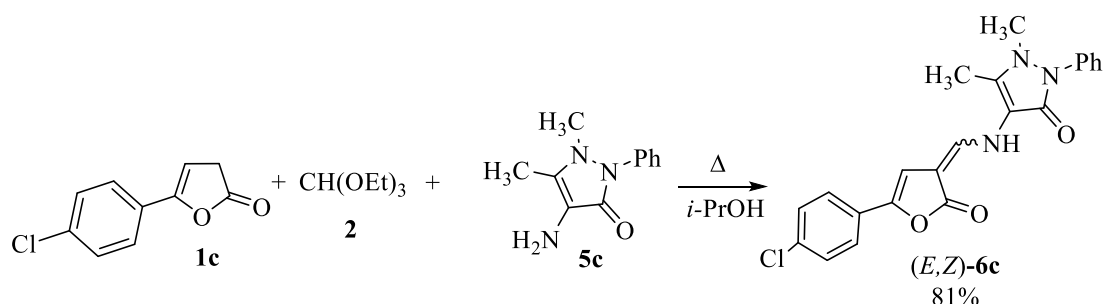


Схема 3

На основании полученных результатов предложена вероятная схема образования продуктов по нескольким направлениям. По пути А реакция протекает через формирование *in situ* этоксииминового интермедиата **7** путем нуклеофильного присоединения аминов **5a–c,f** к триэтилортоформиату **2**, при котором происходит элиминирование двух молекул EtOH. Далее 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-он **1c**, находясь в гидроксифурановой таутомерной форме **1c'** реагирует с имином **7** по механизму электрофильного замещения до интермедиата **9**, после чего отщепляется еще одна молекула EtOH с образованием продуктов **6a–c,f**.

Альтернативной схемой может служить путь Б, при котором происходит реакция электрофильного замещения 5-(4-хлорфенил)фуран-2-ола **1c'** под действием триэтилортоформиата **2** с образованием этоксиметиленового производного **8**, которое далее взаимодействует с аминок компонентами **5a–c,f** через промежуточные соединения **9** в 3-[[((гет)ариламино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-оны **6a–c,f**.

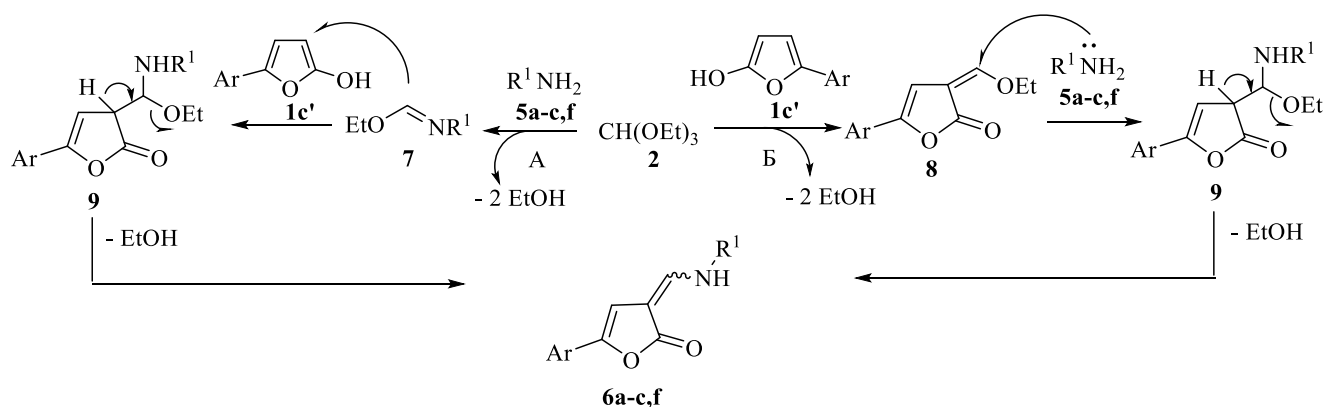


Схема 4

Все выделенные продукты были синтезированы и полностью охарактеризованы набором аналитических и подробных спектральных данных, в том числе методами ИК и ЯМР спектроскопии.

В ИК-спектре соединения **6a**, записанном в матрице KBr, в области 3265–3223 cm^{-1} наблюдаются полосы, относящиеся к валентным колебаниям аминогруппы. Полоса поглощения лактонной карбонильной группы проявляется при 1725 cm^{-1} , а валентные колебания сопряженной экзоциклической двойной связи C=C проявляются при 1638 cm^{-1} . Это подтверждает существование соединений **6a–f** в аминотилиденовой форме. Дополнительным подтверждением существования **6a** в аминотилиденовой форме являются данные ЯМР спектроскопии. Два набора сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **6a,c,f** позволяют интерпретировать их как существование смеси *E*- и *Z*-форм в растворе, появление которого обусловлено пуш-пульной природой енаминов, в котором фуран-2(3*H*)-он действует как акцепторная группа [76,77]. Дублирование сигналов в спектрах ЯМР ^1H , зарегистрированных в ДМСО-*d*₆, наблюдается для сигналов экзоциклических протонов двойной связи C=C, синглетов винильных протонов при C-4 фуран-2(3*H*)-онового фрагмента и дублетов NH-протонов для *E*- и *Z*-изомеров (рис. 1).

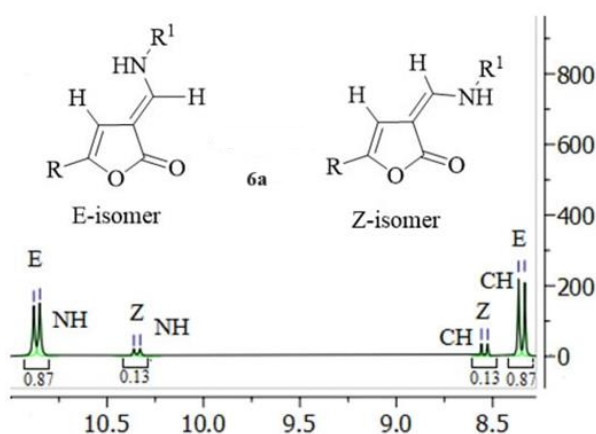


Рисунок 1. Фрагмент ЯМР ^1H спектра 3-(((пиридин-2-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6a**, демонстрирующий сигналы *Z*- и *E*-форм.

С помощью эксперимента NOESY 2D удалось определить конфигурацию соединений **6a–f**, используя 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-он **6a** в качестве примера. Также удалось отнести сигналы протонов для *E*- и *Z*-изомеров. В спектрах NOESY 2D наличие кросс-пиков протона NH группы и винильного протона фуран-2(3H)-она, наблюдаемые при 7.10/10.85 м.д., обусловлено их стерической близостью, что соответствует *E*-конфигурации. *Z*-Изомеру отвечают кросс-пики при 6.96/8.50 м.д., относящиеся к протону при С-4 и протону экзоциклической связи С=С (рис. 2). Енаминовые системы **6a–f** представляют собой *push-pull* соединения, в которых фураноновое кольцо выступает в роли акцептора, а аминный гетероциклический фрагмент выступает в роли донорной группы. Для оценки влияния донорной силы аминного гетероциклического фрагмента на *E*/*Z*-соотношение рассмотрим набор енаминов с одной и той же акцепторной группой. На соотношение *E*/*Z*-изомеров влияют два фактора: донорная сила и наличие внутримолекулярных взаимодействий (*H*-связь, стерическое отталкивание атомов Н). В случае благоприятного сочетания этих факторов (т.е. высокой донорной силы и отсутствия внутримолекулярных взаимодействий) ожидается, что пуш-пульный характер будет максимальным при соотношении изомеров примерно 1:1. Отнесение интегральных интенсивностей сигналов протонов NH-группы в спектрах ЯМР ¹H позволяет определить содержание соответствующих изомеров в смесях: *Z*-изомера - по сигналу при 10.36 м.д. (0.13H), а *E*-изомера - по сигналу при 10.85 м.д. (0.87H) для соединения **6a**.

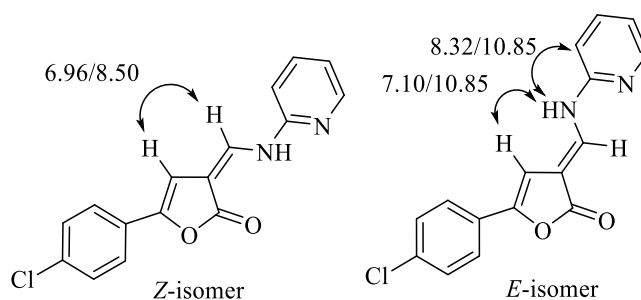


Рисунок 2. Ключевые NOE-контакты для (*Z*)- и (*E*)-3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **6a**.

Наличие ОН-группы в аминопиридиновом фрагменте в положении С-3 (соединение **6b**) приводило к формированию только *Z*-формы в растворе ДМСО-*d*₆, а наличие *E*-изомера не обнаружено, по сравнению с **6a**. Этот факт можно объяснить дополнительными внутримолекулярными взаимодействиями между протоном ОН-группы, протоном NH-группы и атомом кислорода фуранонового кольца, которые определяют стабильность *Z*-изомера. Соотношение *Z*- и *E*-форм полученных соединений представлено в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение *E*- и *Z*-изомеров соединений **6a-c**, в растворе ДМСО-*d*₆

№ Соед.	Соотношение	
	<i>E</i> -	<i>Z</i> -
6a	0.87	0.13
6b	0	1
6c	0.85	0.15

Смещение *E*-/*Z*-соотношения в сторону *E*-диастереомера и уменьшение доли *Z*-диастереомеров в спектрах ЯМР в ДМСО-*d*₆, вероятно, связано со способностью ДМСО-*d*₆ акцептировать водородные связи [78,79]. Однако влияние других неполярных дейтерированных растворителей (бензол-*d*₆, ацетон-*d*₆, хлороформ-*d*) на соотношение (*Z*)- и (*E*)-[((гет)ариламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов выявить не удалось из-за их низкой растворимости. Известно, что регистрация спектров ЯМР в ацетоне-*d*₆ структурно близких ариламинометилденфуран-2(3*H*)-онов на основе ароматических аминов увеличивает долю *Z*-конфигурации. Это можно объяснить тем, что ацетон не обладает свойствами сильного акцептора, поэтому наиболее вероятно увеличение доли *Z*-изомеров [77].

Оптимизированные условия вышеописанного взаимодействия позволили нам исследовать превращения с различными пятичленными гетероциклическими аминами **5d-f**. Для исследования нами выбраны гетероциклические амины с пониженной электронодонорной способностью. Попытки провести превращения в

one-pot условиях в случае 3-амино-1*H*-1,2,4-триазола и 2-аминотиазола не увенчались успехом. Синтез целевых соединений достигался при последовательном смешении исходных реагентов. Установлено, что взаимодействие протекает через этоксиметиленовое производное фуран-2(3*H*)-она **8** (путь Б, схема 4), который затем реагирует с аминным реагентом при постепенном его добавлении. Превращение с участием 2-аминотиазола **5e** протекает аналогично.

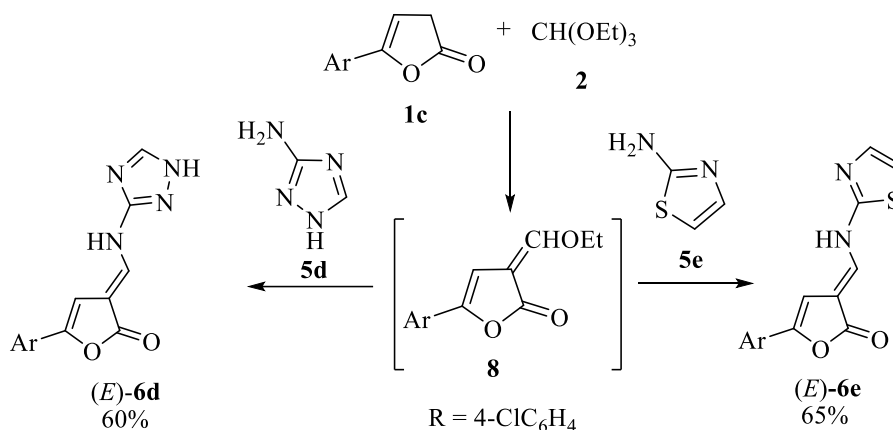


Схема 5

Показано, что соединения **6d,e** имеют *E*-конфигурацию, что можно объяснить, с одной стороны, увеличением барьера вращения вокруг связи C=C. С другой стороны, наблюдаемая селективность может быть обусловлена увеличением времени реакции по сравнению с использованием других аминов, что указывает на превращение возможного кинетического *Z*-аддукта (кинетический контроль реакции) в термодинамически более стабильный *E*-изомер [80].

В случае диаминогетероцикла 1,2-диамино-4-фенилимидазола, в структуру которого входят две аминогруппы, различающиеся донорными свойствами, возникает вопрос о направлении реакции. Можно было ожидать взаимодействия с участием «гидразиновой» аминогруппы (путь А) и первичной аминогруппы (путь Б). При проведении реакции в *one-pot* условиях, обнаружено, что аминометилиденное производное фуран-2(3*H*)-она **6f** образуется с участием первичной аминогруппы, не затрагивая «гидразиновую» аминогруппу, что было установлено, исходя из спектральных данных. Мы полагаем, что это служит еще одним примером недавно открытого обратного α -эффекта [81].

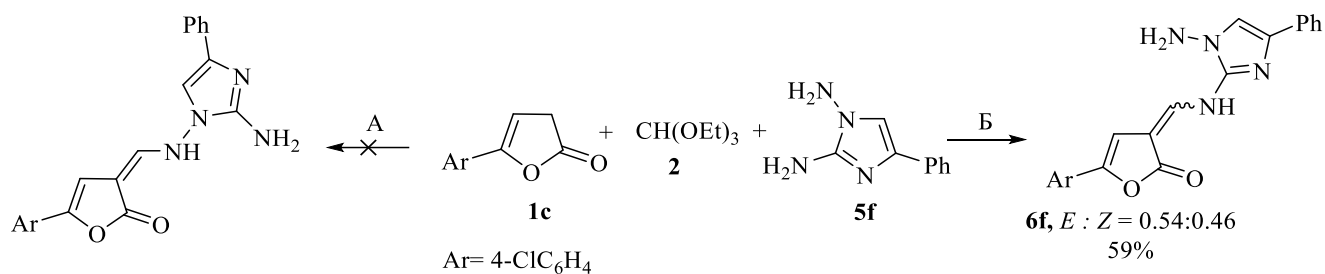


Схема 6

Показано, что полученный 3-[[[(1-амино-4-фенил-1*H*-имидазол-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он **6f** существует в растворе ДМСО-*d*₆ в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении, близком к 1:1, что можно объяснить высокими донорными свойствами аминогруппы и отсутствием внутримолекулярных взаимодействий.

Нами произведена оценка относительных энергий *E*- и *Z*-изомеров с целью определить наиболее термодинамически стабильную форму каждого гетероциклического енамина **6a–f** как в вакууме, так и в растворе ДМСО. Величину энергетического барьера оценивали с помощью молекулярного моделирования вероятной *E*-/*Z*-изомеризации. Значения барьеров для соединений **6a–e** находились в пределах 44.48–55.00 ккал/моль в вакууме и в пределах 28.92–39.50 ккал/моль в ДМСО с минимумом для **6c**. Установлено, что енамины **6d** и **6e**, полностью существующие в *E*-форме, имеют барьер перехода на 6.1 и 10.5% выше соответствующего среднего значения для енаминов **6a–f** (табл. 3).

Таблица 3. Относительные значения энергии (ккал/моль) *E*-, *Z*-форм и переходных состояний (TS) енаминов **6a–f** на уровне теории B3LYP/6-311++G(d). Энергии *Z*-изомеров были минимальными. Все остальные энергии указаны относительно соответствующих значений *Z*-изомеров.

Соединение	<i>E</i> -изомер (вакуум/DMSO)	TS (вакуум/DMSO)	<i>Z</i> -изомер (вакуум/DMSO)
6a	5.60/1.60	52.80/36.54	0.00/0.00
6b	3.96/1.48	51.48/36.20	0.00/0.00
6c	0.65/1.21	44.48/28.92	0.00/0.00
6d	4.21/1.49	52.52/37.90	0.00/0.00
6e	5.59/1.79	55.00/39.50	0.00/0.00
6f	4.77/1.52	50.68/35.39	0.00/0.00

Эти данные указывают на то, что причиной существования *E*-/*Z*-изомеров в полученных соотношениях вряд ли является их прямой переход.

Поскольку реакция часто приводит к преобладанию *E*-изомеров, мы предлагаем стереохимическое описание механизма образования более предпочтительной *E*-формы. Более стабильная *E*-форма этил-*N*-(гетарил-2-ил)формимидата **7** содержит диастереотопическую плоскость, которая может быть атакована нуклеофильным енолятом с разных сторон.

Атака со стороны менее стерически объемного атома водорода более предпочтительна и приводит к образованию 3-[этоксигетарил-2-иламино)метил]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **9**. В результате отщепления этанола из антиперипланарного положения (по направлению связи C–C) появляется *E*-енамин.

Альтернативно, атака нуклеофила из места, где расположена более объемная этоксигруппа, приводит к образованию изомерных 3-[этоксигет-2-иламино)метил]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-онов **9'**. Вращение вокруг простой связи C–N в этих структурах может стабилизировать форму **9'** за счет межмолекулярной водородной связи. Антиперипланарное отщепление молекулы этанола приводит к образованию *Z*-формы енаминов **6a–f**.

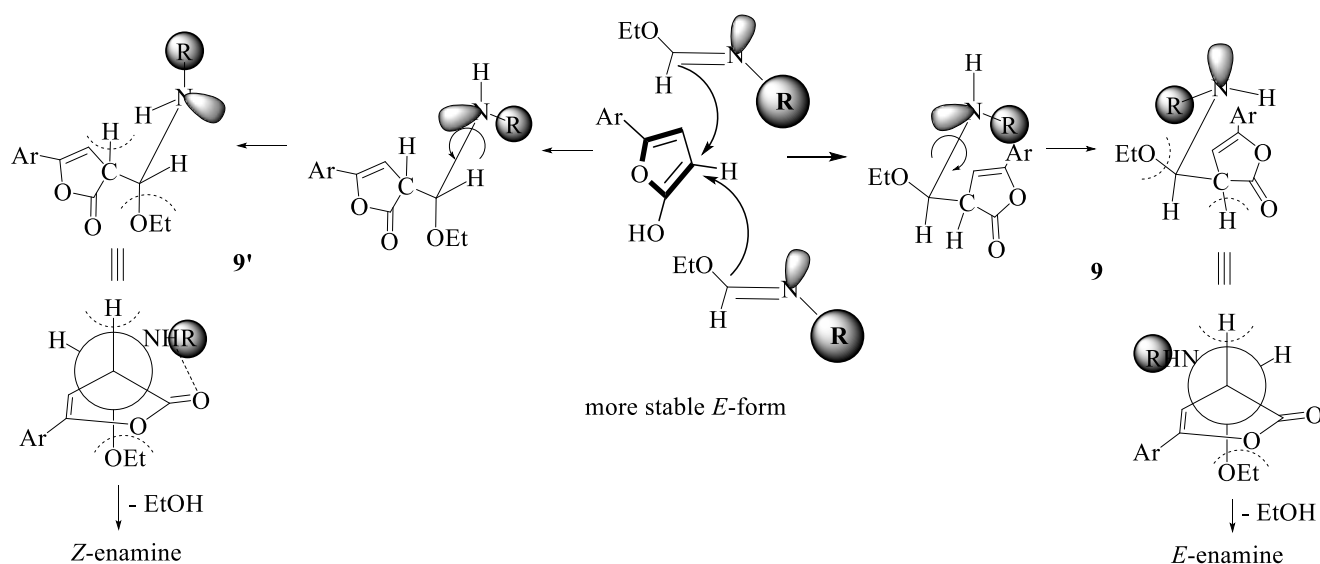


Схема 7

Если рассматривать стереохимию образования конечных 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов через промежуточный этоксиметиленовый интермедиат, аналогично, как и в случае этоксииминового производного **7**, атака нуклеофила будет протекать со стороны менее объемного заместителя.

Таким образом, с одной стороны, образование *E*-формы енаминов **6a-f** предпочтительнее соответствующих *Z*-изомеров. С другой стороны, содержание *Z*-изомеров в смеси продуктов может сильно увеличиваться при наличии благоприятных факторов таких, как образование внутримолекулярной водородной связи и стерический объем гетероциклической части амина.

С привлечением данных рентгеноструктурного анализа удалось окончательно доказать строение полученных аминометилденных производных 5-арилфуран-2(3*H*)-онов на примере 3-(((пиридин-2-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6a**. Содержание асимметрической части ячейки вместе со схемой маркировки атомов показано на рисунке 3А. Согласно данным РСА, соединение **6a** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1/n$ с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки. Данная молекула состоит из фуран-2(3*H*)-онового цикла, замещенного при С-5 4-хлорфенильным заместителем, и пиридинового фрагмента, которые соединены енаминовым мостиком. Показано, что 3-(((пиридин-2-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он **6a** по положению заместителей относительно двойной связи С(2)-С(11) находится в кристалле в *E*-форме. 4-Хлорфенильный заместитель повернут относительно плоскости фуран-2(3*H*)-онового кольца, а значение торсионного угла С(10)-С(5)-С(4)-О(1) составляет $-6.2(4)^\circ$. В то же время значение торсионного угла С(3)-С(2)-С(11)-N(1) $-2.8(6)^\circ$ показывает незначительное отклонение енаминового мостика. Пиридиновый фрагмент проявляет более выраженную планарность значение торсионного угла С(11)-N(1)-С(12)-N(2) равно -3.1° . Фураноновое кольцо более плоское, отклонения от плоскости кольца атомов минимальны, а абсолютные значения соответствующего торсионного угла

составляют менее 1° . Наблюдается отклонение валентного угла C(3)-C(2)-C(11) $131.9(2)^\circ$ от стандартного значения 120° .

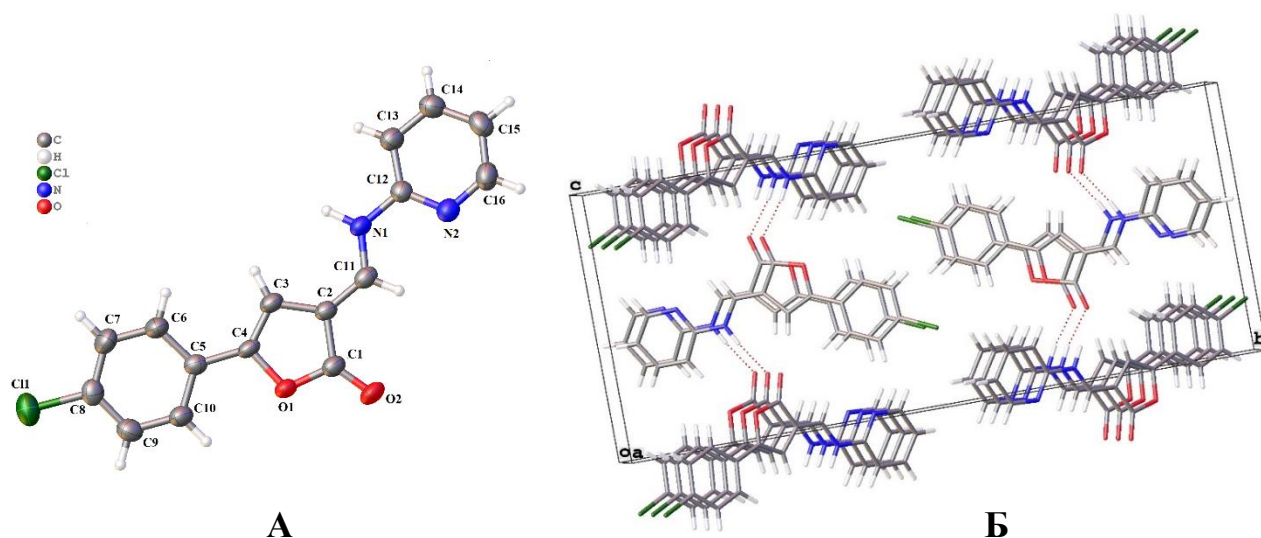


Рисунок 3. Общий вид соединения **6a** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$) (А), упаковка показывает межмолекулярные водородные связи $\text{NH}\cdots\text{O}$ в виде красных пунктирных линий (Б)

Межатомные расстояния между атомами кислорода и водорода $\text{O}(2)\cdots\text{C}(11)\text{H}$ составляют $2.753(2) \text{ \AA}$ и близки к сумме радиусов Ван-дер-Ваальса (2.72 \AA), что определяет притяжение между атомами водорода и кислорода. Контакты $\text{C}(3)\text{H}\cdots\text{N}(1)\text{H}$ равны $2.47(3) \text{ \AA}$, что значительно короче суммы радиусов Ван-дер-Ваальса (2.65 \AA), указывающее на отталкивание между атомами водорода, что может привести к незначительному искажению планарности молекулы.

В кристалле молекулы соединяются межмолекулярными водородными связями $\text{N}(1)\text{—H}(1)\cdots\text{O}(2)$, создавая широкую сеть водородных связей, где каждая независимая молекула образует слои со своими симметричными аналогами (рис. 3Б, табл. 4).

Таблица 4. Геометрия водородной связи (\AA , $^\circ$) соединения **6a**

$D\text{—H}\cdots A$	$D\text{—H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D\text{—H}\cdots A$
$\text{N1—H1}\cdots\text{O2}^i$	0.98 (4)	1.99 (4)	2.940 (3)	165 (3)

Код симметрии: (i) $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$.

Упаковка молекул способствует образованию плоскопараллельных стэкингových взаимодействий. Так, расстояние между центроидами 4-хлорфенильных заместителей фуран-2(3*H*)-онового кольца у наиболее близко расположенных молекул, входящих в асимметричную часть ячейки, и кольца которых находятся в параллельных плоскостях, составляют 3.536(2) Å. Также π-стэкингowe взаимодействия наблюдаются между пиридиновыми фрагментами, где расстояние центроид-центроид составляет 3.513(2) Å (рис. 4).

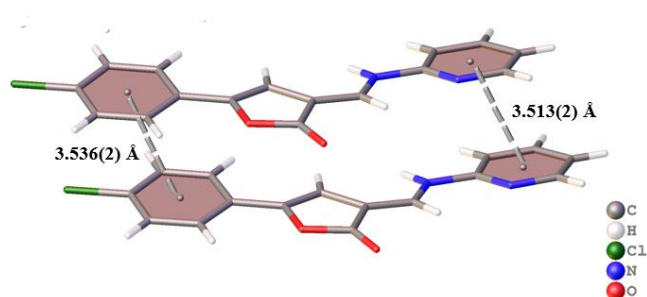


Рисунок 4. На схеме показаны взаимодействия между 4-хлорфенильными заместителями фуран-2(3*H*)-онового кольца и пиридиновыми фрагментами у близко расположенных молекул **6a**

С помощью анализа поверхностей Хиршфелда удалось визуализировать близкие контакты атомов в кристалле 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6a** (рис.5).

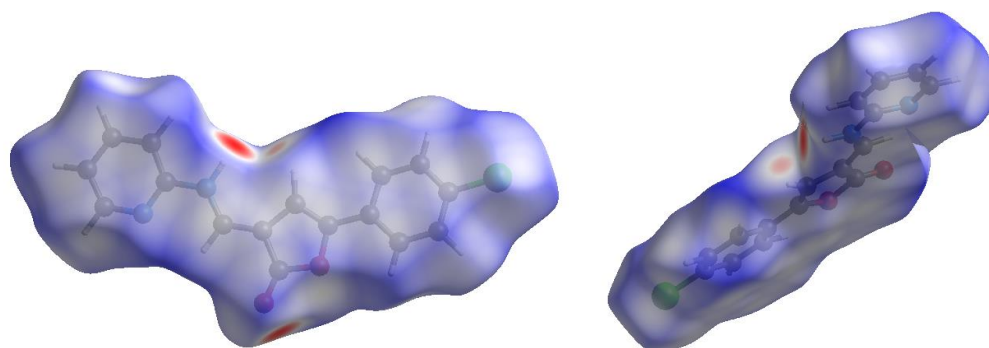


Рисунок 5. Визуализация поверхностей Хиршфелда 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6a**. Красным показаны близкие контакты между соседними молекулами.

Кроме вышеописанных межмолекулярных водородных связей в кристалле красным цветом отмечены атомы, которые состоят в близком контакте с атомами соседних молекул. Так, определены близкие контакты между атомом кислорода $O2 \cdots N3$, а соответствующее межатомное расстояние составляет $2.509(2) \text{ \AA}$.

Изучены электронные спектры поглощения синтезированных 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов **6a-e**, имеющих в качестве основного скелета 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он и различные гетероциклы в енаминовом фрагменте (рис. 6). Спектры поглощения были записаны при комнатной температуре, с использованием в качестве растворителя ДМСО, а также в присутствии кислоты и основания.

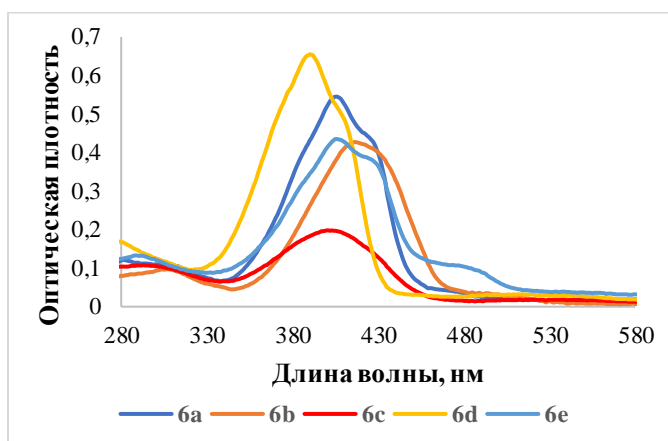


Рисунок 6. Электронные спектры поглощения 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов **6a-e**, зарегистрированные в ДМСО

В растворе ДМСО для всех изучаемых веществ максимумы поглощения наблюдается в диапазоне 360-436 нм, отвечающие $n-\pi^*$ переходам единой системы сопряжения. Наибольший гиперхромный эффект $n-\pi^*$ перехода отмечается для 3-[[$(1H-1,2,4$ -триазол-3-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6d** с максимумом полосы поглощения 392 нм ($A = 0.625$). Замена триазольного цикла на тиазольный приводит bathochromному смещению основной полосы поглощения ($\lambda = 417$ нм), которое сопровождается hypochromным эффектом. Полоса малой интенсивности ($\lambda = 412$ нм, $A = 0.197$), обладающая наибольшим гипохромным эффектом по сравнению с другими соединениями, характерна для **6c**. Вероятно, это можно объяснить отсутствием единого сопряжения в пиразольном цикле.

Значительное bathochromное смещение с максимумом значения основной полосы 428 нм отвечает 3-[[3-гидроксипиридин-2-ил)амино]метилен}фуран-2(3*H*)-ону **6b**, что, вероятно, связано с наличием донорного заместителя (ОН-группа) и вовлечением свободной пары электронов в сопряжение с пиридиновым кольцом и, как следствие, в общую систему сопряжения.

Также изучено влияние присутствия основания и кислоты в системе «растворитель-растворенное вещество» на характер электронных спектров поглощения. В случае 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6a** добавление в систему кислоты не оказывает существенного влияния на положение основной полосы поглощения, отвечающей *n-π** переходу (рис. 7). Создание основной среды с помощью добавления триэтиламина, который является эффективным донором электронов, способствует ионизации вследствие образования дополнительных межмолекулярных водородных связей, что приводит к bathochromному смещению полосы ($\lambda = 463$ нм). Введение в структуру пиридинового кольца электронодонорного заместителя – ОН-группы (соединение **6b**), в условиях присутствия триэтиламина приводит к большему смещению основной полосы поглощения в длинноволновую область ($\lambda = 491$ нм), сопровождающийся гипохромным эффектом ($A = 0.329$). Следует отметить появление полосы малой интенсивности ($A = 0.119$) в области коротких длин волн ($\lambda = 355$ нм) (рис. 7).

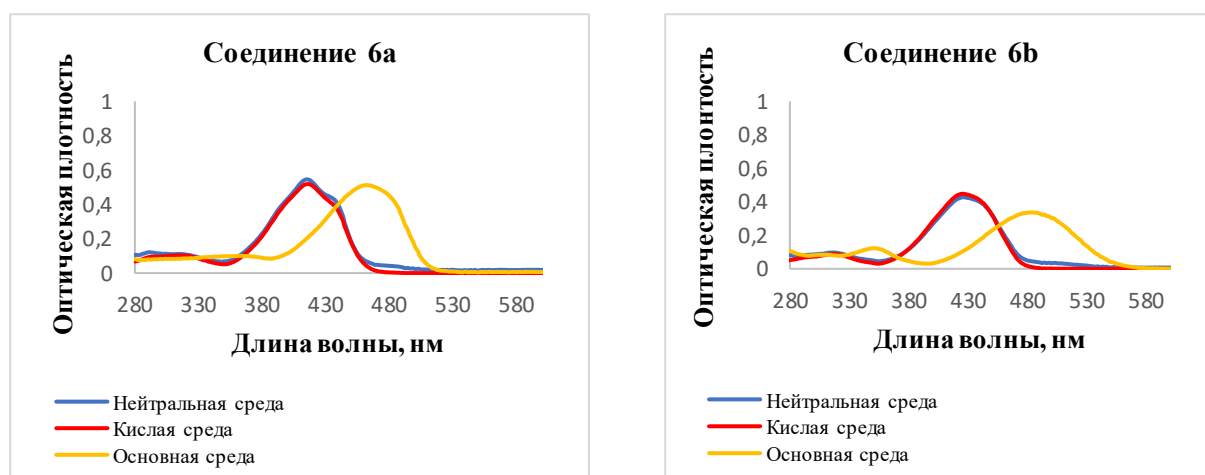


Рисунок 7. Электронные спектры поглощения соединения **6a,b** при различных значениях pH

В случае соединения **6c** в присутствии кислоты положение полосы не меняется, но наблюдается гиперхромный эффект ($A = 0.292$). При добавлении триэтиламина спектральный профиль не имеет ярко выраженных полос поглощения (рис. 8), что связано с нарушением единой цепи сопряжения, полосы изолированных гетероциклов не попадают в границу пропускания ДМСО.

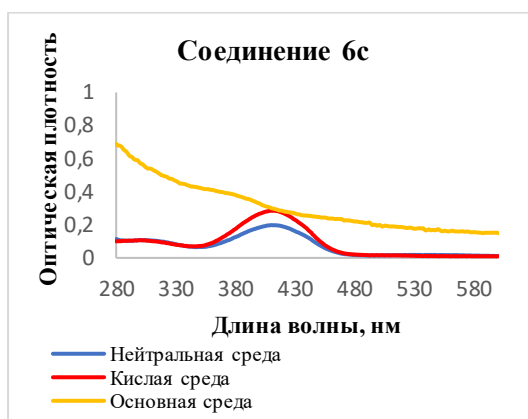


Рисунок 8. Электронные спектры поглощения соединения **6c** при различных значениях pH

На электронный спектр 3-(((1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **6d** существенное влияние оказывает присутствие триэтиламина. Основная полоса меняет положение и батохромно смещается ($\lambda = 432$ и 449 нм). Аналогичное поведение демонстрирует аминометилденфуран-2(3*H*)-он **6e**, содержащий тиазольный фрагмент (рис.9).

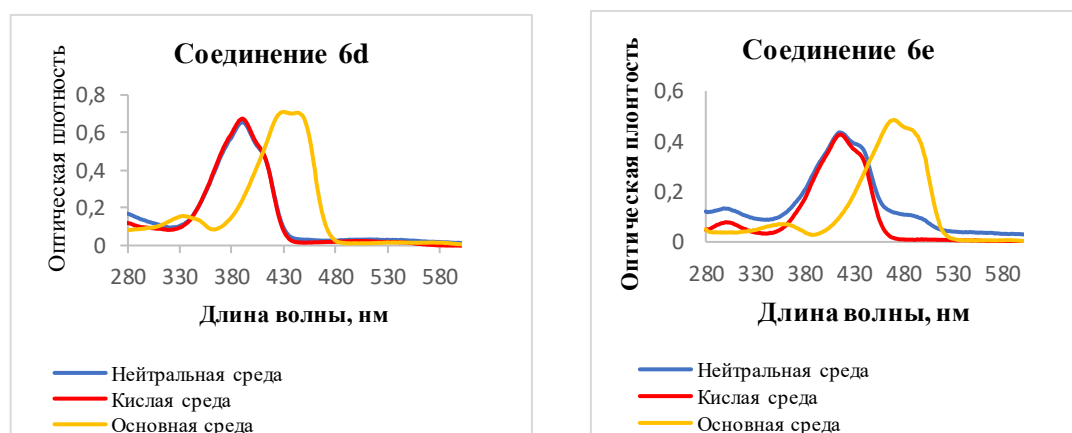


Рисунок 9. Электронные спектры поглощения соединения **6d,e** при различных значениях pH

Таблица 5. Данные электронных спектров поглощения соединений **6a-e** при различных значения pH, зарегистрированных в ДМСО

№ соед.	С, моль/л	λ_{\max} , нм (А)		
		pH = 7	pH < 7	pH > 7
6a	$1.6 \cdot 10^{-5}$	419 (0.543)	419 (0.512)	463 (0.512)
6b	$1.5 \cdot 10^{-5}$	428 (0.426)	428 (0.446)	355 (0.119) 491 (0.329)
6c	$1.2 \cdot 10^{-5}$	412 (0.197)	412 (0.292)	
6d	$1.7 \cdot 10^{-5}$	392 (0.625)	392 (0.662)	432 (0.707) 449 (0.707)
6e	$1.6 \cdot 10^{-5}$	417 (0.475)	417 (0.426)	472 (0.483) 491 (0.438)

Полученные и проанализированные данные электронных спектров поглощения позволили показать влияние растворителя, кислотности среды, а также вида гетероцикла в енаминовом фрагменте на характер поглощения.

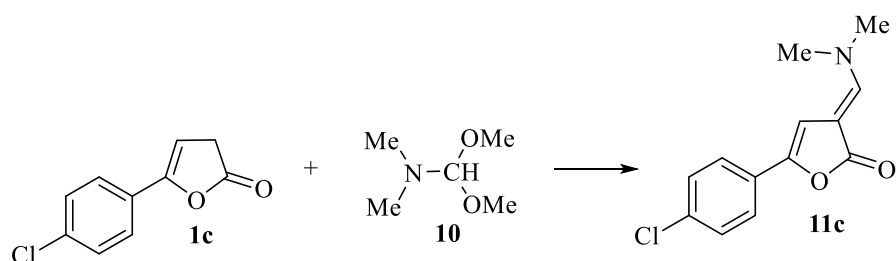
Одним из наиболее распространенных способов конструирования аминометилиденовых систем являются реакции переаминирования, где в качестве субстратов выступают диметиламинометилиденовые производные, содержащие в своей структуре хорошо уходящую диметиламиногруппу.

Известным синтетическим реагентом в генерации енаминовых производных выступает *N,N*-диметилацеталь диметилформаида (ДМФА-ДМА), высокая реакционная способность которого объясняется наличием метокси-групп, обеспечивающих частично положительный заряд на атоме углерода. ДМФА-ДМА может легко вступать в реакции конденсации с различными функциональными группами органических соединений.

Нами исследована возможность функционализации 5-арилфуран-2(3*H*)-онов **1a-f** с помощью реакции енаминирования под воздействием «поставщика» метиленового звена – ДМФА-ДМА. Наличие в молекуле 5-арилфуран-2(3*H*)-она подвижного протона в положении С-3 делает их подходящими субстратами для

проведения процессов енаминирования. Показано, что введение диметиламинометиленового фрагмента протекало по *мезо*-положению фуран-2(3*H*)-онового кольца. На примере реакции 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **1c** и ДМФА-ДМА **10** подобраны оптимальные условия проведения взаимодействия. Влияние различных условий, а именно температуры, растворителя и типа активации реакционной смеси представлено в таблице 6.

Таблица 6. Оптимизация условий реакции синтеза 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **11c**.



Опыт	Растворитель	Температура, °С	Продолжительность реакции, мин.	Выход, %
1	Этанол	78	180	50
2	Изопропанол	82	178	50
3	Ацетонитрил	81	150	50
4	1,4-Диоксан	101	160	61
5	Бензол	80	173	57
6	Толуол	110	110	70
7	Толуол	120 ^a	25	75
8	Толуол	130 ^a	6	90
9	Толуол	150 ^a	-	^b
10	Solvent-free	153 ^a	-	^b

^a Реакция проводилась с применением реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar). ^b Осмоление реакционной смеси.

Кипячение реакционной смеси в среде этанола приводит к целевому продукту в течение 3 часов с выходом 50 % (опыт 1), при использовании более полярного растворителя – ацетонитрила, время реакции сокращается до 2,5 часов

(опыт 3), однако выход продукта не меняется. Используются также неполярные растворители – бензол, толуол (опыты 5-9). Наилучшие результаты были получены при использовании толуола. Дальнейшие попытки повысить выход желаемого продукта и сократить время превращения достигались с применением реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar). Так, при проведении превращения при 120 °С в толуоле привело к сокращению времени реакции до 25 минут с выходом 75 % (опыт 7), повышение температуры до 130 °С позволило провести реакцию в течение 6 минут с выходом 90% (опыт 8). Однако последующее повышение температуры не давало нужных результатов, наблюдалось осмоление реакционной смеси (опыт 9). Также проведение реакции в условиях *solvent-free* в двухкратном избытке ДМФА-ДМА не увенчались успехом (опыт 10).

Преимуществами данного типа активации реакционной смеси являются: значительное сокращение времени превращений, увеличение выходов продукта, минимизированный расход растворителей и возможность проведения реакций без использования катализаторов. Применение реактора герметичных сосудов позволило нам отслеживать и анализировать условия внутри флакона (рис. 10).

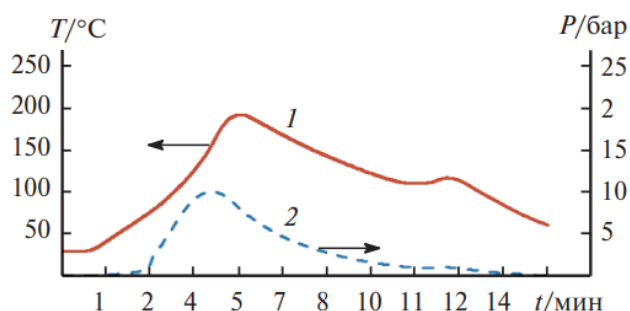


Рисунок 10. Температура (1) и давление (2) внутри флакона во время реакции синтеза соединения **11с**, согласно встроенным датчикам реактора герметичных сосудов.

Температурная кривая плавно возрастает до 50 °С, что соответствует процессу растворения исходных компонентов, за которым следует резкое повышение до 191 °С, значительно превышающее изначально заданное значение температуры. Это свидетельствует об экзотермической реакции, протекающей с образованием 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она

11с. Увеличение температуры, превышающую температуру кипения толуола (130 °С против 110 °С), ускоряет взаимодействие за счет образования газообразного азеотропа вода-толуол, что приводит к увеличению давления до 10 бар.

Таким образом, данные условия выбраны в качестве оптимальных для дальнейшего синтеза других представителей диметиламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов.

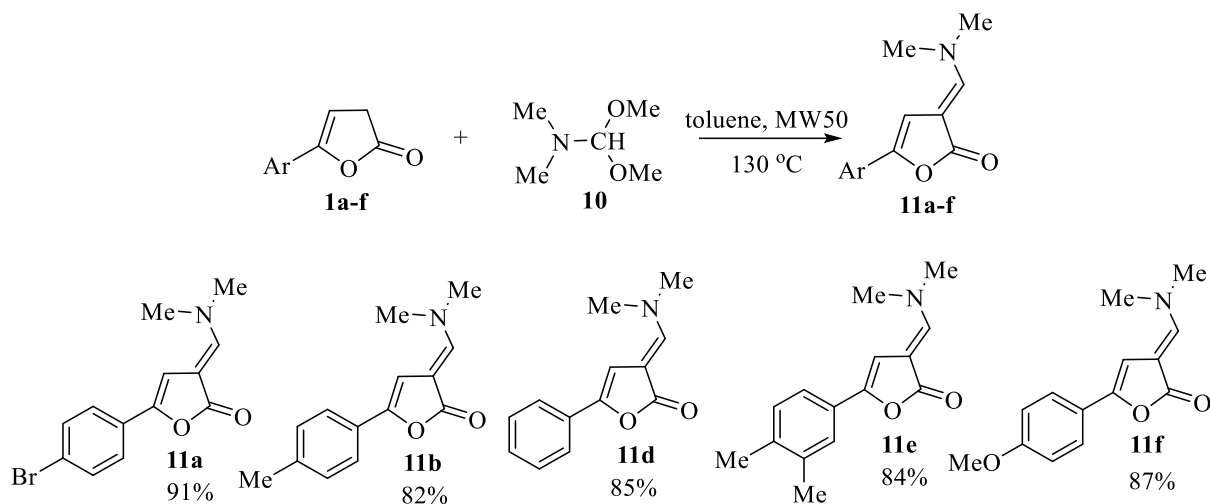


Схема 8

Нами предприняты попытки синтеза диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов непосредственно из 4-арил-4-оксобутановых кислот **12**, минуя стадию выделения арилфуран-2(3*H*)-она. Осуществлено взаимодействие 4-арил-4-оксобутановых кислот **12**, диметилацеталя диметилформаида **10** и пропионового ангидрида при нагревании. Ожидалось, что введение диметиламинометиленовой группы произойдет по положению С-2 4-оксобутановой кислоты, а присутствие пропионового ангидрида будет способствовать циклизации до фуран-2(3*H*)-онового кольца с формированием 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов **11a-d**. В использованных условиях выделить соединения **11a-d** не удалось. Отмечено образование трудно разделяемой смеси продуктов. Изменение условий проведения превращения, а именно поэтапное добавление реагентов привело к формированию метил 4-оксо-4-метилфенилбутаноата **13b**. Физико-химические характеристики полученного продукта согласуются с литературными данными [82].

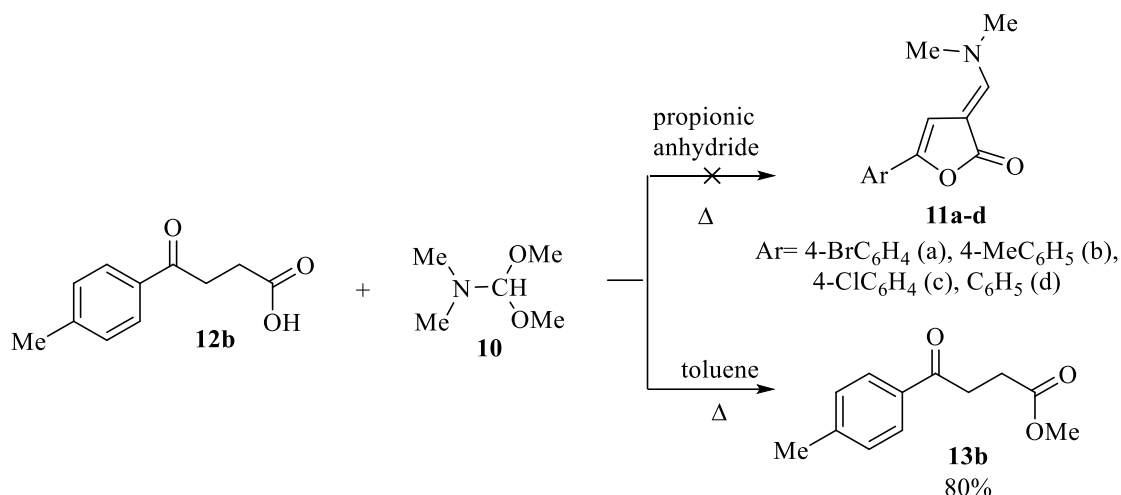


Схема 9

Состав и структура 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов **11a-f** определены на основании ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, НМВС, HSQC, NOESY1D спектров и элементного анализа.

ЯМР ¹H спектры соединений **11a-f**, зарегистрированных в ацетоне-*d*₆, содержат сигналы протонов метильной группы NMe₂ в виде одного синглета в диапазоне 3.30-3.33 м.д. Сигналы винильных протонов фуран-2(3*H*)-онового кольца наблюдаются в диапазоне 6.83-7.09 м.д., сигналы протонов, принадлежащих экзоциклической двойной связи C=C проявляются при 7.19-7.28 м.д. (рис. 11). На основании спектральных данных установлено, что полученные структуры существуют в виде *E*-изомера, конфигурация которых подтверждается с использованием одномерного варианта NOESY1D при селективном возбуждении. Показано отсутствие пространственной корреляции между винильным протоном фуран-2(3*H*)-онового фрагмента и протоном при связи C=C, что свидетельствует в пользу *E*-конфигурации.

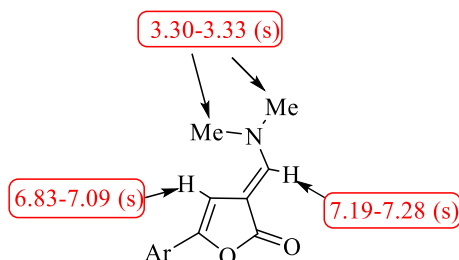
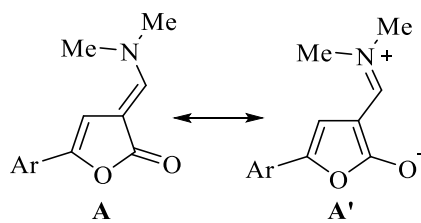


Рисунок 11. Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ¹H соединений **11a-f** (δ в м.д.)

Изучены оптические характеристики 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онов, имеющих в ароматическом фрагменте различные заместители, с применением электронных спектров поглощения.

Проведено сравнение поведения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-она **11b** в растворителях различной полярности ($C = 2.9 \cdot 10^{-5}$ моль/л). В случае использования в качестве полярного протонного растворителя – метанола, наблюдается четыре полосы поглощения, две из которых имеют более выраженный максимум (рис. 12). В изучаемых соединениях **11** изменение полос поглощения связано с переходом из основного состояния **A** в систему с «внутримолекулярным переносом заряда» (ВПЗ) **A'**, что связано со смещением электронной плотности при переходе.



Полоса поглощения в коротковолновой области с максимумом при 205 нм ($A = 0.542$) отвечает $n\text{-}\sigma^*$ переходу -N-CH₃ фрагмента. Выделение данного фрагмента в отдельную полосу связано с нарушением сопряжения в молекуле из-за нарушения пространственного строения молекулы.

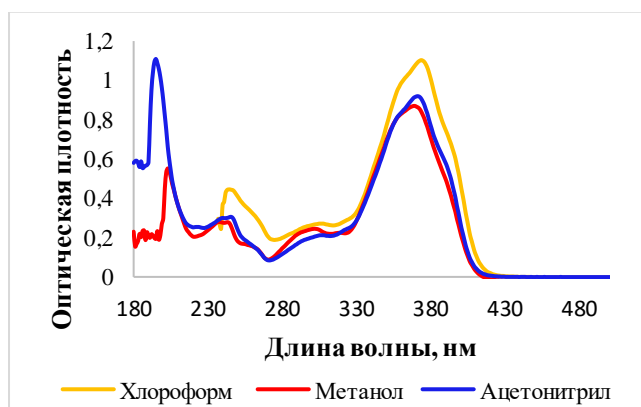


Рисунок 12. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-она **11b** в растворителях различной полярности

Полоса низкой интенсивности при 238 нм ($A = 0.266$) отвечает $\pi\text{-}\pi^*$ переходам. Полоса в виде плеча при 301 нм может быть интерпретирована как вклад перехода с ВПЗ с участием р-электронов атома азота. Интенсивная полоса при 364 нм ($A = 0.853$) отвечает $n\text{-}\pi^*$ переходам единой системы сопряжения.

Регистрация электронных спектров в апротонном полярном растворителе – ацетонитриле незначительно оказывает влияние на спектральный профиль. Полоса поглощения, отвечающая $n\text{-}\sigma^*$ переходу, обладает гиперхромным эффектом и гипсохромным сдвигом максимума ($\lambda = 196$ нм, $A = 1.087$), по сравнению с полосой поглощения, полученной в метаноле. Остальные полосы поглощения претерпевают незначительное смещение, объясняющееся эффектами растворителей. На рисунке 12 также представлен электронный спектр поглощения, снятый в хлороформе, который не позволяет зарегистрировать ряд полос $n\text{-}\sigma^*$ переходов из-за непрозрачности в области 195-210 нм. Однако отмечается выраженность полосы поглощения $\pi\text{-}\pi^*$ перехода ($\lambda = 249$ нм, $A = 0.422$).

Введение в ароматическое кольцо электроноакцепторного заместителя – атома хлора, не оказывает существенного влияния на электронные спектры поглощения, по сравнению с толильным производным ($C = 2.6 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Отмечается гипохромный эффект для полосы поглощения $n\text{-}\sigma^*$ перехода в ацетонитриле ($\lambda = 199$ нм, $A = 0.789$) относительно спектра, зарегистрированного в метаноле (рис. 13).

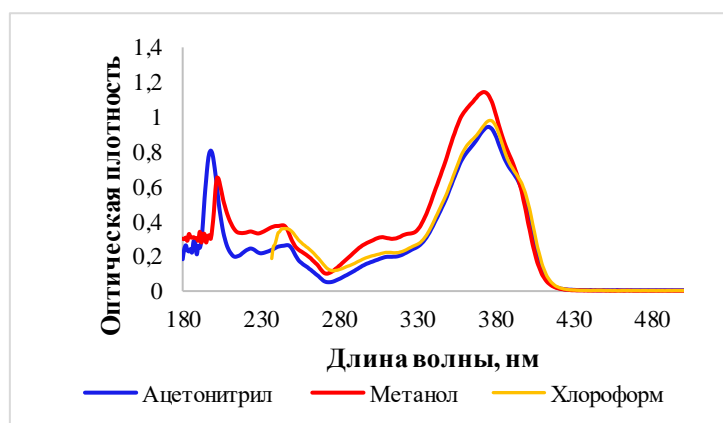


Рисунок 13. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **11c** в растворителях различной полярности

Вероятно, наличие четырех полос поглощения в электронных спектрах, зарегистрированных в растворителях разной полярности, соединений **11b,c** отражает существование данных систем в равновесии резонансных форм с неодинаковым дипольным моментом.

Наличие электроотрицательного атома кислорода, способствует смещению электронной плотности с енаминового фрагмента, а именно р-электронов атомов азота, что предусматривает преобладание структуры **A**. Что, вероятно, определяет инертность 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Енаминовые системы, содержащие одновременно экзоциклическую двойную С=С связь, диметиламино группу и карбонильный фрагмент, могут подвергаться протонированию при действии кислот (рис. 14) по предложенным центрам, что отражается на изменении профиля электронных спектров поглощения [83].



Рисунок 14. Вероятные сайты протонирования енаминированных фуран-2(3*H*)-онов

Так, изучены электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онов **11b,c** в кислой среде. Добавление ледяной уксусной кислоты в систему «метанол-растворенное вещество» приводит к исчезновению полосы поглощения $n-\sigma^*$ перехода, что отвечает протонированию и «блокировке» свободной пары электронов на азоте. Влияние кислой среды на остальные полосы поглощения не было выявлено. Аналогичная картина наблюдается в случае использования ацетонитрила. Полоса поглощения в области коротких волн в нейтральной среде ($\lambda = 196$ нм, $A = 1.087$) исчезает в кислой среде. Оценить влияние кислой среды на систему «хлороформ-растворенное вещество» не удалось в связи с отсутствием полосы $n-\sigma^*$ перехода, что связано с границей

пропускания хлороформа. Влияние кислой среды на остальные полосы поглощения не было выявлено (рис. 15).

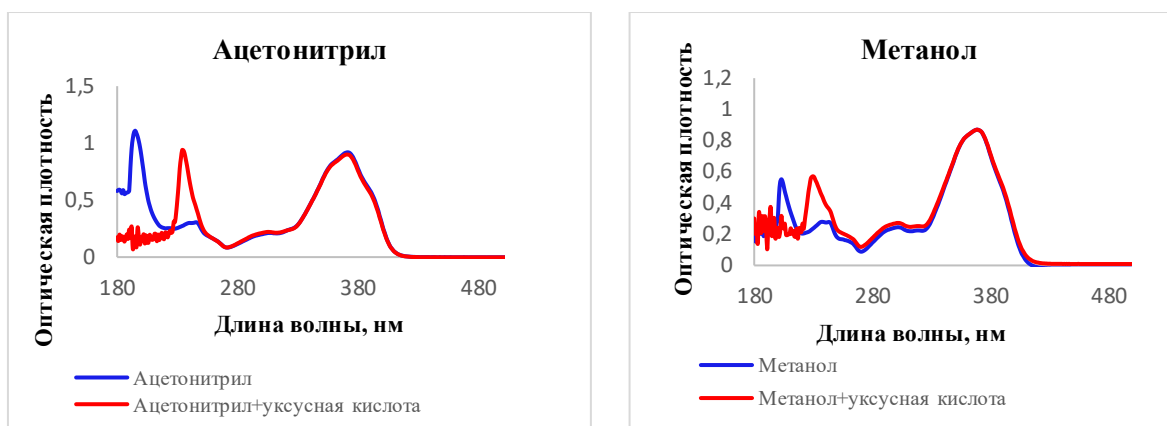


Рисунок 15. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-она **11b** в метаноле и ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

В случае 4-хлорзамещенного енаминированного производного фуран-2(3*H*)-она, добавление уксусной кислоты к системе «растворитель-растворенное вещество», оказывает аналогичное влияние как, и в случае *n*-толильного производного (рис. 16).

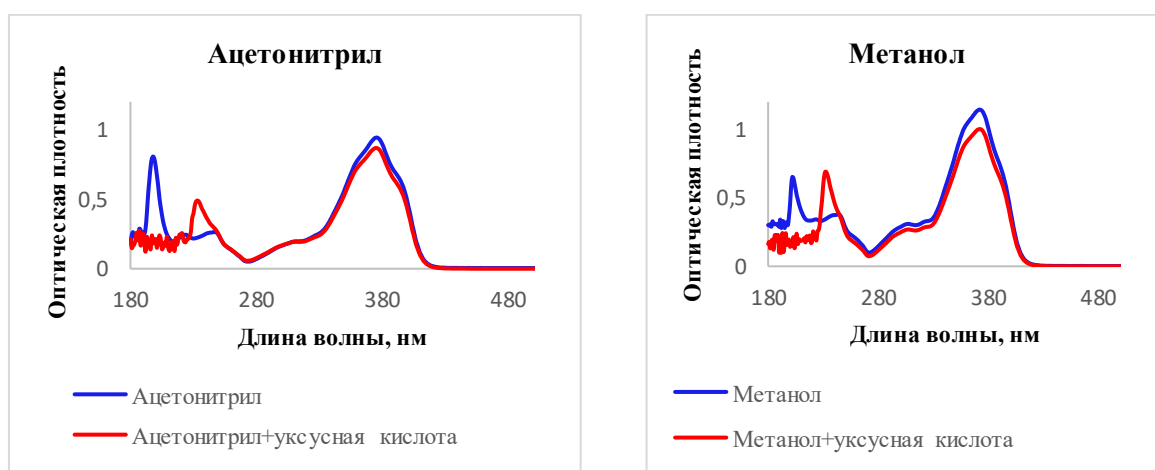


Рисунок 16. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **11c** в метаноле и ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

Таким образом, с помощью анализа данных электронной спектроскопии изучено влияние растворителей, кислотности среды, заместителей в ароматическом фрагменте на характер поглощения.

Окончательное доказательство строения диметиламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-она сделано на примере 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-(хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **11c** с привлечением данных рентгеноструктурного анализа. Для РСА выбран кристалл размером 0.55×0.35×0.2 мм³. Кристаллическая структура соединения **11c** с маркировкой атомов представлена на рисунке 17А. Соединение **11c** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе *P*2₁/*n* с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки. Нами проведено сравнение полученных данных с кристаллическими данными изоструктурного аналога – 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-нитрофенил)оксазол-5(4*H*)-она **14** (рис. 17Б), имеющих в литературе [84].

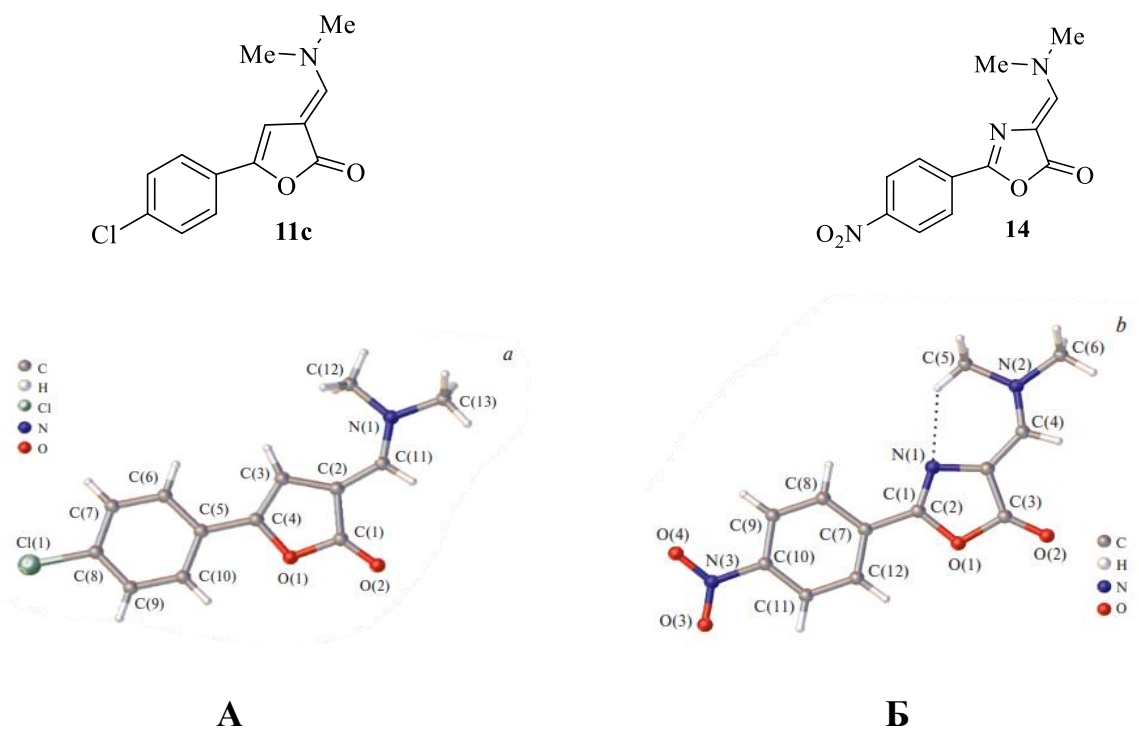


Рисунок 17. Общий вид соединений **11c** (А) и **14** (Б) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$).

Молекулярная структура 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)-фуран-2(3*H*)-она **11c** неплоская, значение торсионного угла C(10)-C(5)-C(4)-O(1) составляет 6.6°, показывающее что 4-хлорфенильный заместитель повернут относительно плоскости фуран-2(3*H*)-онового кольца на 6°. Вероятно, на отклонение данного фрагмента от компланарности влияет сближение атомов водорода 4-хлорфенильного заместителя одной молекулы с атомом кислорода карбонильной группы фуран-2(3*H*)-она другой молекулы, межплоскостное расстояние составляет 2.8 Å, что достаточно для проявления слабых нековалентных взаимодействий.

В отличие от этого в родственном структурном аналоге данных соединений-3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-нитрофенил)оксазол-5(4*H*)-оне **14** 4-нитрофенильный заместитель лежит в одной плоскости с оксазол-5(4*H*)-оновым кольцом. Также в структуре **11c** наблюдается отклонение от 120° валентного угла C(3)-C(2)-C(11) [136.97(17)°] фуранонового кольца, что может быть следствием отталкивания между неподеленной парой электронов на атоме N и атомом C(12). В случае оксазол-5(4*H*)-оновой системы отклонение 120° валентного угла C(4)-C(2)-N(1) 129.6(3)° незначительное. Концевой фрагмент – диметиламинометиленовый заместитель для производных фуран-2(3*H*)-она **11c** и оксазол-5(4*H*)-она **14** имеет более выраженную планарность и характеризуются торсионными углами C(3)-C(2)-C(11)-N(1)/N(1)-C(2)-C(4)-N(2) равными 3.4° и -3.9(6)° для **11c** и **14**, соответственно. Межатомные расстояния C(2)-C(1) **11c**/C(2)-C(13) **14** 1.439(3)/1.428(4) Å и C(11)-N(1) **11c**/C(4)-N(2) **14** 1.323(2)/1.317(4) Å, что значительно короче, чем соответствующие расстояния в алканах (обычно около 1.541±0.003 Å) и близки к средней длине одинарной связи конъюгированных олефинов (около 1.466±0.005 Å), что свидетельствует об их частичном характере двойной связи. В то же время межатомные расстояния C(2)-C(11) **11c**/C(2)-C(4) **14** 1.371(3)/1.382(5) Å немного больше соответствующего среднего значения изолированной двойной связи в олефинах (около 1.335±0.002 Å) и они имеют частично односвязный характер. В кристалле молекулы **11c** отсутствуют такие

нековалентные взаимодействия как водородные связи, а также упаковка молекул не способствует образованию плоскопараллельных стэкингových взаимодействий, которые были отмечены у 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-нитрофенил)оксазол-5(4*H*)-она **14**.

2.2 Синтез 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов и реакции переаминирования с их участием

С целью синтеза новых производных, включающих фурановый цикл, 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны были преобразованы в тиоаналоги, что может изменить реакционную способность диметиламинометиленового фрагмента, а также ввести дополнительный активный центр в виде тиолактонной группы.

Нами предложен простой и эффективный способ синтеза тиоаналогов 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов, с помощью селективного тионирования реагентом Лавессона полученных диметиламинометиленовых производных на основе фуран-2(3*H*)-онов **11a-f**.

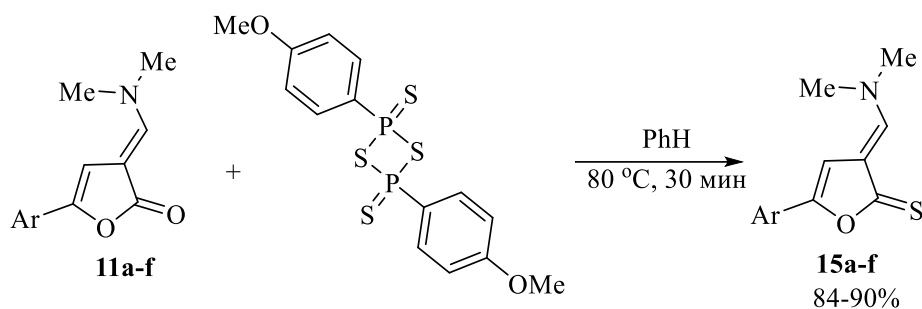


Схема 10

Осуществлен подбор эффективных условий проведения тионирования на примере 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-(хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **11c**. Известно, что наиболее часто используемыми растворителями выступают такие неполярные растворители, как бензол и толуол, что связано с хорошей растворимостью реагента Лавессона в них. Было установлено, что данное взаимодействие зависит от температурного режима (табл. 7). Проведение реакции при кипячении (110 °C) в толуоле приводило к осмолению реакционной смеси и

невозможности выделения целевого продукта, что также наблюдалось и при дальнейшем снижении температуры до 100 °С. При температурах 95 °С и 90 °С наблюдается образование целевого продукта 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-(хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **15c** с выходами 45 и 50 %, соответственно. Наилучший результат был достигнут при осуществлении взаимодействия в условиях кипячения в среде бензола, продукт был выделен с выходом 84 %. Данные условия выбраны более подходящими и были использованы для проведения превращений других 5-арилзамещенных 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онон.

Таблица 7. Зависимость выхода продукта **15c** от температурного режима реакции

Опыт	Температура, °С	Растворитель	Выход, %
1	110	Толуол	-*
2	105	Толуол	-*
3	100	Толуол	-*
4	95	Толуол	45
5	90	Толуол	50
6	80	Бензол	84

-*наблюдалось осмоление реакционной смеси

Спектры ЯМР ¹H синтезированных диметиламинометилензамещенных фуран-2(3*H*)-тионов **15a-f** содержат характеристичные сигналы, отвечающие протонам при экзоциклической С=С связи, а также метильным и фуран-2(3*H*)-тионовым протонам. Показано смещение сигнала протонов при экзоциклической С=С связи в более слабое поле (8.05-8.09 м.д.) по сравнению с исходными 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онами **11a-d** (7.19-7.28 м.д.), что, вероятно, может быть связано с повышением анизотропии группы С=С относительно группы С=О, что вызывает дезэкранирование протона при двойной С=С связи. Этот факт позволяет говорить о повышении электронной плотности в диметиламино фрагменте 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-

тионов **15a-f**, что делает возможным отщепление хорошо уходящей диметиламиногруппы.

С помощью эксперимента NOESY 1D на примере 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **15c** при селективном возбуждении протона фуран-2(3*H*)-тионового кольца наблюдается кросс-пик 7.27/3.49 м.д., показывающий его корреляцию с метильной группой енаминового фрагмента, а возбуждение протона при C=C связи дает кросс-пик 8.09/3.57 м.д., который отвечает корреляции со второй метильной группой, что позволяет указывать на *E*-конфигурацию двойной связи (рис. 18).

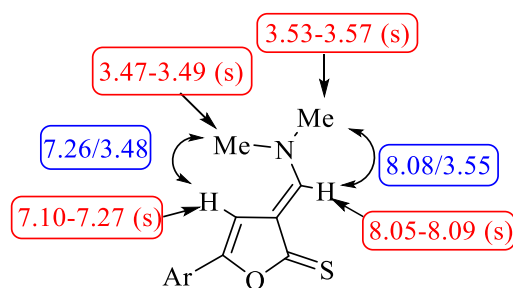


Рисунок 18. Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H (красный цвет) соединений **15a-f** и NOESY 1D сигналы (синий цвет) на примере **15c** (δ в м.д.)

Строение и упаковка в кристалле 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **15b** были исследованы методом рентгеноструктурного анализа. Кристалл соединения **15b** был выращен медленным охлаждением из ацетона. На рисунке 19 представлена кристаллическая структура соединения **15b** с маркировкой атомов. Молекула **15b** представлена фуран-2(3*H*)-тионовым гетероциклом, имеющим толильный заместитель, и енаминовым фрагментом. На основании данных РСА дополнительно доказано, что 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион **15b** имеет *E*-конфигурацию двойной C=C связи.

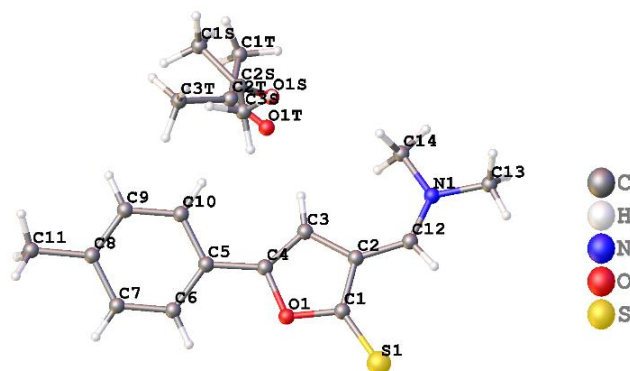


Рисунок 19. Общий вид соединений **15b** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$).

Элементарная ячейка содержит одну независимую молекулу, образующую сольват с молекулами растворителя - ацетона. Молекулы в кристаллической решетке ориентированы друг по отношению другу как «голова к голове» (рис. 20). Максимально наблюдаемое значение торсионного угла C(6)-C(5)-C(4)-O(1) составляет $-12.9(2)^\circ$, что показывает непланарность толильного фрагмента относительно фуран-2(3*H*)-тионового кольца. Минимальный угол C(2)-C(12)-N(1)-C(14) составляет всего $-4.5(3)^\circ$. Енаминовый фрагмент молекулы **15b** более отклоняется от компланарности, чем таковой в 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-оне **11c**, что подтверждается значениями соответствующих торсионных углов C(3)-C(2)-C(12)-N(1) $-8.2(3)^\circ$ **15b**/ C(3)-C(2)-C(11)-N(1)/ 3.9° для **11c**.

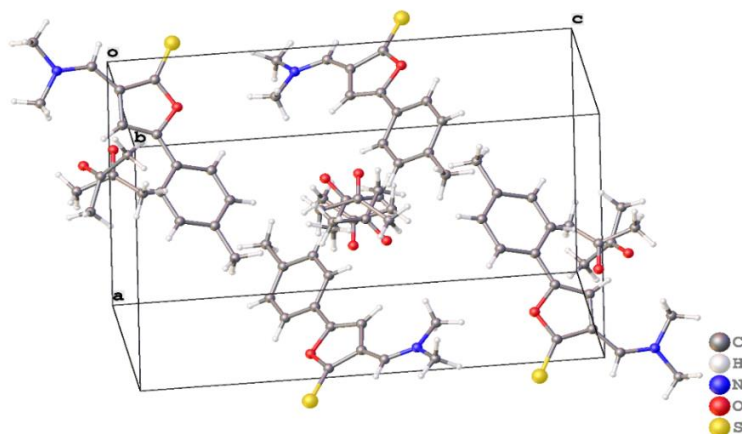


Рисунок 20. Фрагмент кристаллической упаковки 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **15b**

Различие между диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионом **15b** и его кислородным аналогом **11c** наблюдается не только в разности планарности енаминового фрагмента, но и в разности между соответствующими длинами связей. Так, межатомное расстояние C(2)-C(12) **15b** составляет 1.396(2) Å, что больше значения длины связи C(2)-C(11) 1.371(3) Å для **11c** и среднего значения изолированной двойной связи в олефинах (около 1.335±0.002 Å). Межатомные расстояния для **15b** в большей степени приобретают частично односвязный характер, чем в молекуле 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-она **11c**. В то же время длины связей C(2)-C(1) **11c**/C(2)-C(1) **15b** 1.439(3)/1.419(2) Å близки к средней длине одинарной связи конъюгированных олефинов (около 1.466±0.005 Å), что свидетельствует об их частичном характере двойной связи. Длина связи C(1)-S(1) составляет 1.6632(15) Å, что отличается от стандартного значения длины связи C=S (1.55 Å). А межатомные расстояния C(11)-N(1) **11c**/C(12)-N(1) **15b** 1.323(2)/1.321(2) Å сопоставимы со значениями связи C=N (1.34 Å). Полученные величины могут говорить о повышении степени двоевязности связи C-N в енаминированных производных. Аналогично, как и в 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-оне **11c** наблюдается отсутствие нековалентных взаимодействий типа водородных связей и π - π стэкинга.

Проведено исследование электронных спектров поглощения тиоаналогов 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов **11b,c**. Для анализа выбраны енамины, содержащие в ароматическом фрагменте 4-CH₃ группу (C = 2.7*10⁻⁵ моль/л) и атом 4-Cl в (C = 2.5*10⁻⁵ моль/л). В качестве полярного протонного растворителя выбран – метанол, полярного апротонного – ацетонитрил, неполярного апротонного – хлороформ. Показано наличие четырех выраженных полос поглощения для соединений **15b,c** (рис. 21).

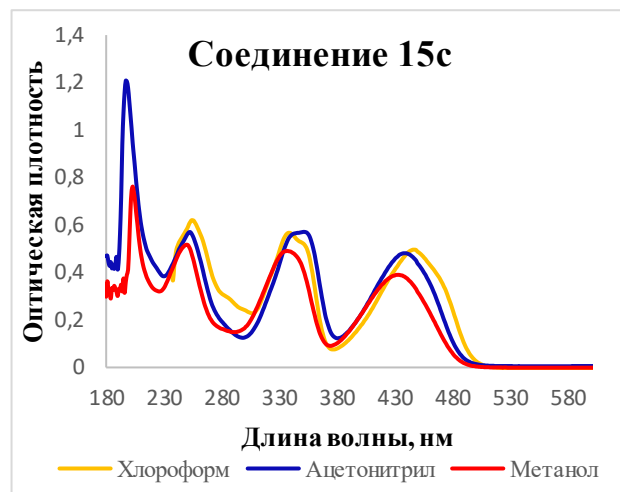
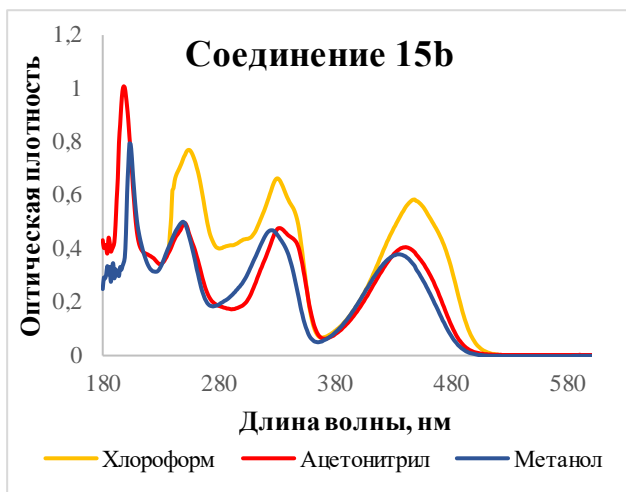
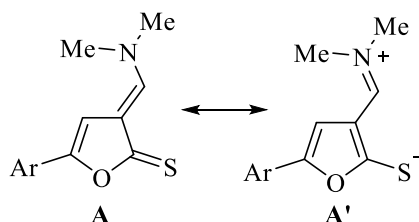


Рисунок 21. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **15b,c** в растворителях различной полярности

Установлено, что 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы при использовании в качестве растворителя - ацетонитрила имеют максимум полосы поглощения в области коротких длин волн 199 нм ($A = 1.003$) для **15b** и 199 нм ($A = 1.178$) **15c**, аналогично фуран-2(3*H*)-оновым структурам отвечает $n-\sigma^*$ -переходу. При переходе от ацетонитрила к метанолу наблюдается незначительный батохромный сдвиг полосы ($\lambda = 204$ нм **15b**, $\lambda = 204$ нм **15c**), сопровождающийся гипохромным эффектом.

Аналогично серусодержащие структуры могут иметь переход с внутримолекулярным переносом заряда, отражающий смещение электронной плотности внутри молекулы.



Основным отличием от кислородных аналогов является появление более выраженных полос поглощения в диапазоне 238-270 нм и 313-358 нм в спектрах поглощения соединений **15b,c**, что вероятно, говорит о преобладании структуры ВПЗ А'. Что способствует повышению электронной плотности в диметиламино

фрагменте и определяет их реакционную способность в реакциях с нуклеофильными реагентами. Полученные данные РСА дополнительно свидетельствуют в пользу структуры с ВПЗ А’.

Схожее поведение между кислородной и тионовой структурами наблюдается и в условиях кислой среды. Так, присутствие ледяной уксусной кислоты в системе «ацетонитрил-соединение **15b**» приводит к исчезновению полосы поглощения в области коротких длин волн, соответствующей $n-\sigma^*$ переходу (рис. 22). На остальные полосы поглощения кислая среда влияния не оказывает.

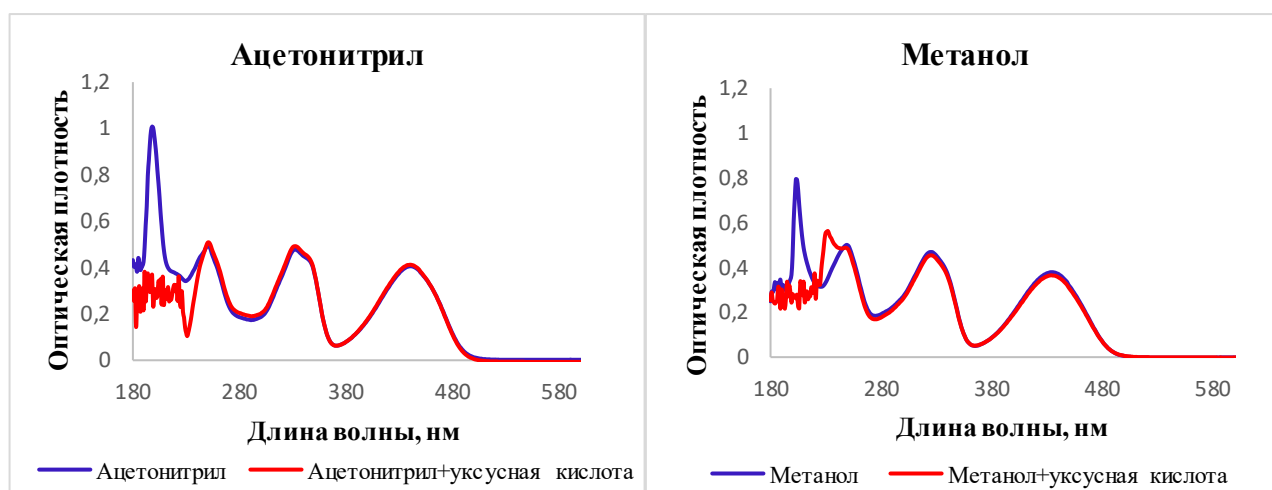


Рисунок 22. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **15b** в метаноле и ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

Подобная картина наблюдается и в случае метанола. Тенденция к изменению полос поглощения в кислой среде сохраняется и для 4-хлорфенильного производного **15c** (рис. 23).

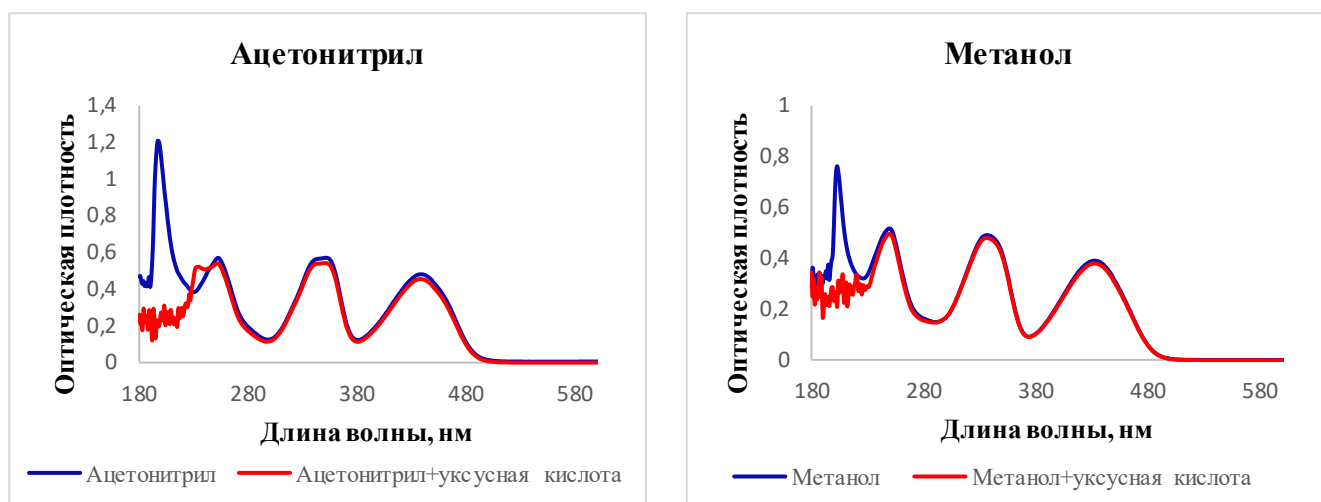


Рисунок 23. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **15c** в метаноле и ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

Вероятно, в данном случае происходит протонирование, что в итоге приводит к исчезновению полосы поглощения, отвечающей $n-\sigma^*$ переходу.

Анализ данных полученных электронных спектров поглощения позволил объяснить инертность енаминовых производных фуран-2(3*H*)-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами, а также изучено изменение спектрального профиля в условиях кислой среды.

С целью изучения химических свойств полученных 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов исследованы возможности осуществления реакций переаминирования.

Ранее введение аминометилденового фрагмента в структуру 5-арилфуран-2(3*H*)-онов осуществлялось с помощью реакций, где в качестве одноуглеродного синтона выступал ортоэфир, а в роли аминоконпонент использовали амины ароматического ряда, содержащие электроноакцепторные заместители. Показана невозможность введения в реакцию ароматических аминов, содержащих электронодонорные заместители и обладающие более высокой основностью по сравнению с ароматическими аминами с электроноакцепторными заместителями,

что дополнительно подтверждает эффективность применения реакций переаминирования [76].

В продолжение исследований по разработке способов получения новых аминотилиденовых производных на основе фуран-2(3*H*)-тионов нами проведены реакции диметиламинотилидензамещенных 5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **15a-f** с ароматическими аминами **16**, содержащими электронодонорные заместители (2-аминофенол, 2-амино-4-метилфенол и 1,2-фенилендиамин). Обнаружено, что кипячение реакционной смеси в изопропиловом спирте в отсутствие катализатора, оказалось подходящими условиями для проведения переаминирования. Вероятно, реакция протекает по Михаэлю как первичная атака аминогруппы амина с последующим элиминированием молекулы диметиламина с образованием 3-[[((2-*R*-фенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17a-j** с выходами 58-78%.

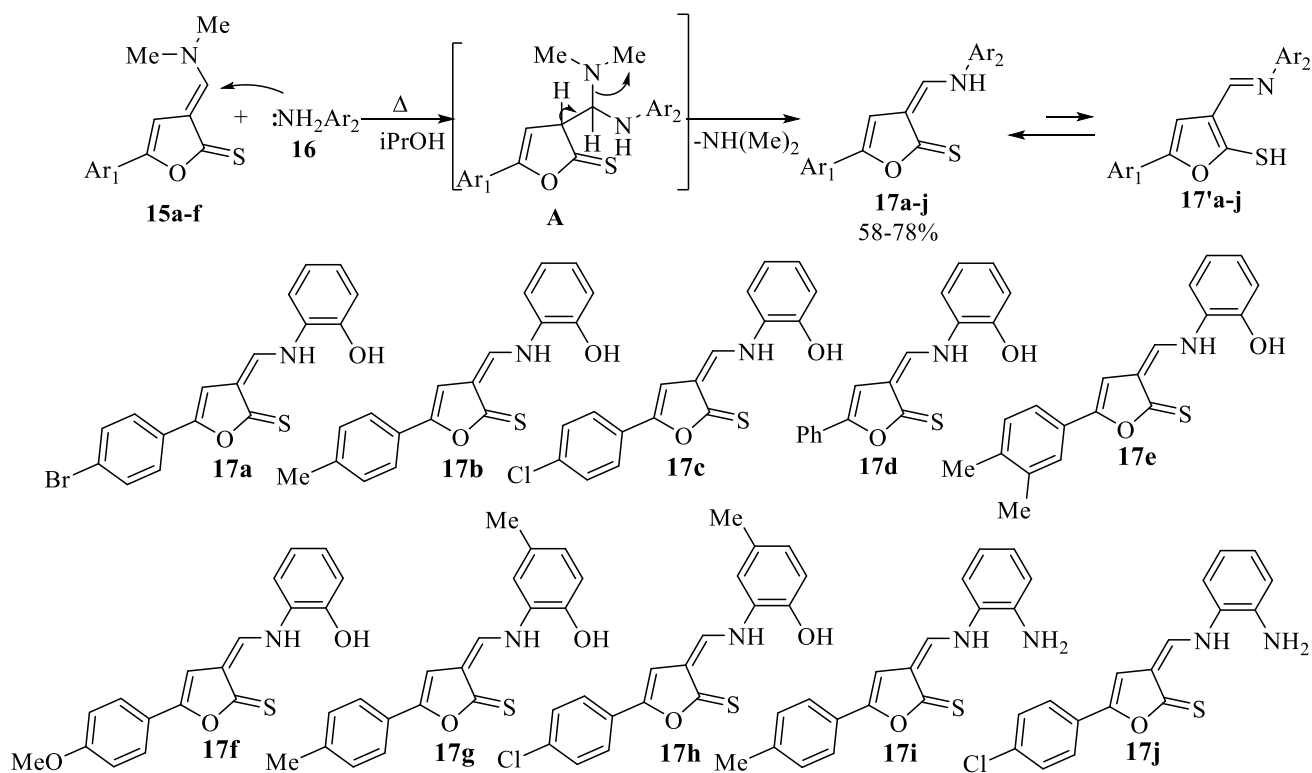


Схема 11

Строение полученных 3-[[((2-*R*-фенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17a-j** установлено на основании данных ИК- и ЯМР спектроскопии.

Для 3-(((2-*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17a-j** возможно существование различных таутомерных форм в результате тион-тиольной таутомерии. В ИК спектрах, зафиксированных для образцов в матрице KBr, присутствуют полосы поглощения тиокарбонильной группы при 1091-1100 см⁻¹, а также валентные колебания NH группы, которые проявляются в области 3280-3473 см⁻¹, и валентные колебания двойной связи C=C при 1635-1657 см⁻¹, что отвечает существованию синтезированных соединений **17a-j** в аминометилиденовой тионовой форме.

В ЯМР ¹H спектре 3-(((2-*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17a-j** зарегистрированных в ДМСО-*d*₆, характеристичными сигналами являются протоны фуран-2(3*H*)-тионового кольца в области 6.87-6.94 м.д., протоны экзоциклической C=C связи наблюдаются при 8.89-8.95 м.д. в виде дублетов с КССВ $J = 12.0-14.1$ Гц, протоны NH-группы также проявляются в виде дублетов при 13.16-13.24 м.д. с КССВ $J = 12.0-14.2$ Гц (рис. 24).

Наличие в структуре соединений **17a-j** двойной C=C связи, делает возможным существование подобных систем в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Переаминирование протекает с получением соединений **17a-j** в виде изомера с *Z*-конфигурацией двойной C=C связи. Вероятно, это можно доказать смещением сигнала протона NH-группы в область слабых полей (13.16-13.24 м.д.), а также наблюдение констант спин-спинового взаимодействия на *H*-связанном протоне ($J = 12.0-14.2$ Гц), что подтверждает существование полученных соединений **17a-j** в *цис*-енаминной конфигурации с внутримолекулярной водородной связью типа NH...S. Данная закономерность на примере аминометилиденовых структур хорошо описана в публикации [85]. Замена объёмных метильных групп на фенильный заместитель и вероятное попадание протона при экзоциклической C=C связи в область его дезэкранирования, обусловленную наличием кольцевых токов, приводит к сдвигу данного протона в более слабые поля в спектре ЯМР ¹H по сравнению с исходными соединениями **15a-f**.

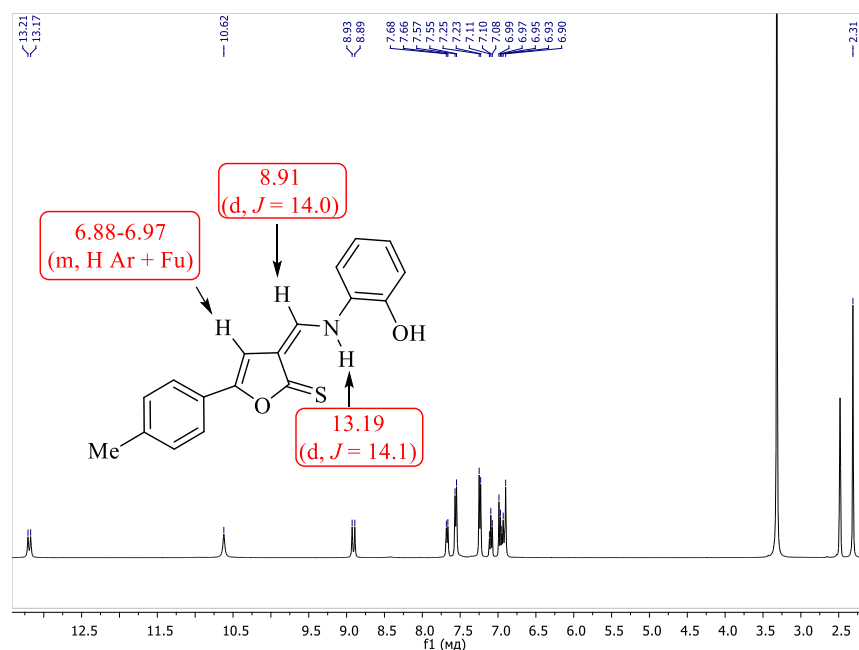


Рисунок 24. Характеристичные сигналы (δ в м.д.) в спектрах ЯМР ^1H на примере соединения **17b**

На примере 3-[[[(2-гидроксифенил)амино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **17b** с помощью эксперимента NOESY 2D показано пространственное сближение протонов NH-группы и OH-группы, которому отвечает кросс-пик 10.62/13.20 м.д., а также показано отсутствие корреляции между протоном фуран-2(3*H*)-тионового и NH-группы, что дополнительно свидетельствует в пользу *Z*-изомера (рис. 25).

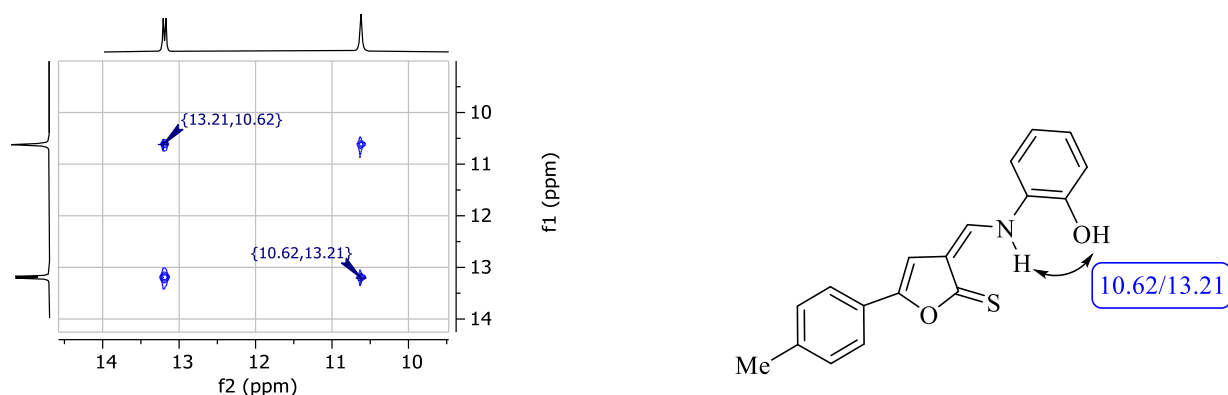


Рисунок 25. Фрагмент спектра NOESY 2D и характеристичные кросс-пики (δ в м.д.) соединения **17b**

В продолжение исследований по изучению реакционной способности диметиламинометилензамещенных 5-арилфуран-2(3*H*)-тионов и опираясь на

ранее полученные результаты, нами проведено их переаминирование под действием ароматических аминов **18**, содержащих электроакцепторные заместители. Превращение протекает аналогично как и в случае использования 2-амино-, 2-амино-4-метилфенолов и 1,2-фенилендиамина с образованием 3-(((R-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **19a-h** с выходами 67-78%. Установлено, что введение в ароматические амины различных электроакцепторных заместителей способствует сокращению времени протекания переаминирования с 40 минут до 15 минут.

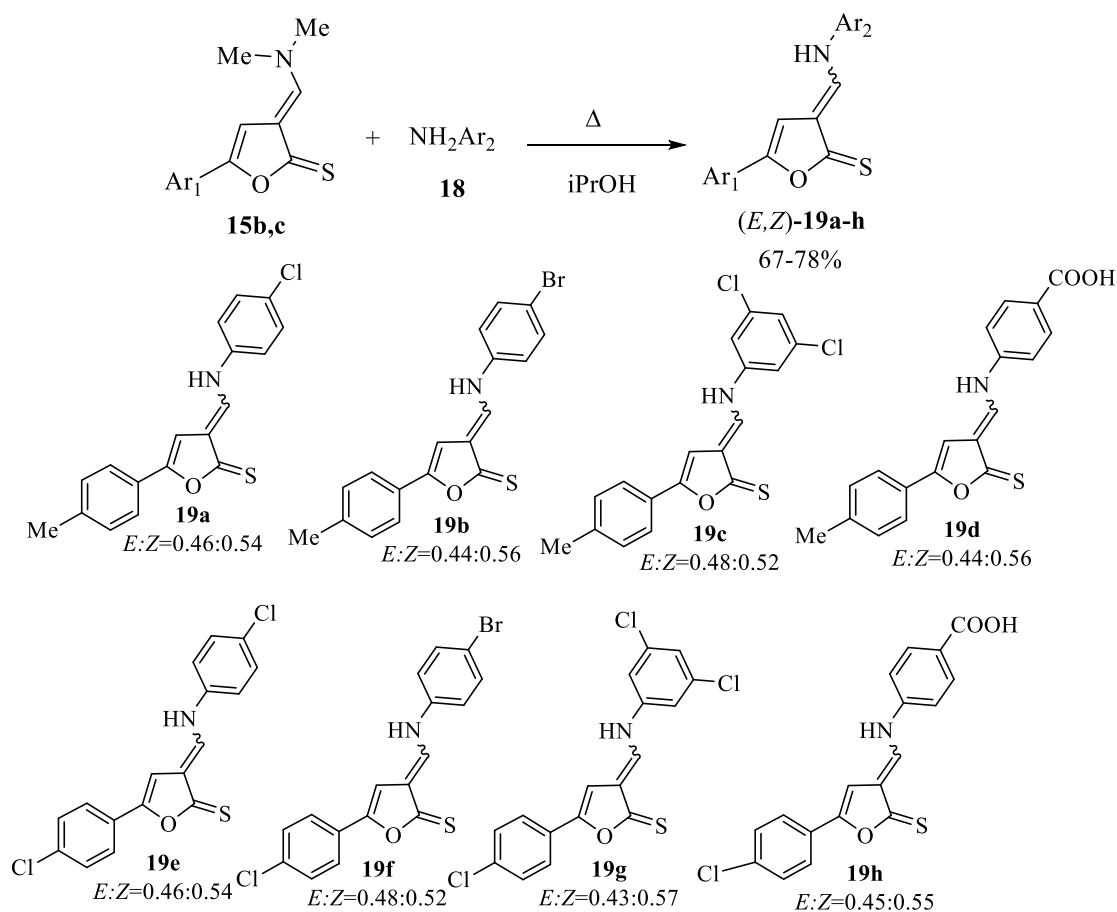


Схема 12

Структура синтезированных соединений подтверждена на основании данных ИК и ЯМР спектроскопии. Анализ данных ЯМР спектроскопии полученных соединений показал, что в ЯМР ^1H спектре содержится два набора сигналов, что позволяет говорить о существовании 3-(((R-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **19a-h** как в *Z*-, так и *E*-конфигурации. На примере 3-(((4-

бромфенил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **19f** с применением эксперимента в одномерном варианте - NOESY 1D удалось соотнести сигналы протонов в соответствии с *Z*- и *E*-изомерами. Так, при селективном возбуждении протона экзоциклической двойной С=С связи при 8.94 м.д. наблюдается отклик протона фуран-2(3*H*)-тионового цикла при 7.03 м.д., что показывает их пространственную близость и свидетельствует в пользу *Z*-изомера, а селективное возбуждение протона аминогруппы при 11.44 м.д. находит корреляцию с протоном фуран-2(3*H*)-тиона при 7.28 м.д., что отвечает *E*-изомеру (рис. 26).

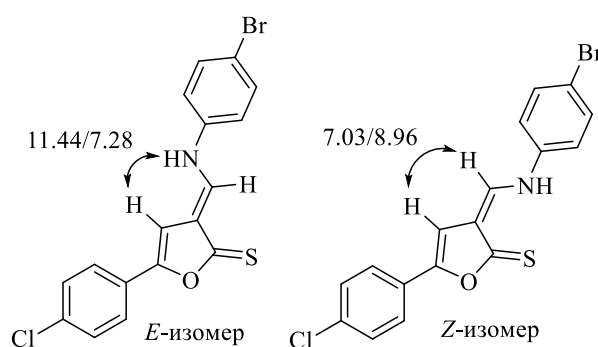


Рисунок 26. Ключевые NOE-контакты для (*Z*)- и (*E*)-3-[[[(4-бромфенил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **19f**

Так, в ЯМР ^1H спектре 3-[[[(4-бромфенил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **19f**, зарегистрированного в ДМСО- d_6 , протоны фуран-2(3*H*)-тионового гетероцикла наблюдаются в области 7.04 м.д. и 7.28 м.д. для *Z*- и *E*-изомера (рис. 27). Протон при двойной С=С связи и амино группы для *E*-конфигурации проявляются в виде синглетов при 8.26 м.д. и 11.45 м.д, соответственно. Сигналы, проявляющиеся в виде дублетов при 8.97 м.д. и 13.35 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной $J = 13.6$ Гц отвечают протонам при двойной С=С связи и амино группе для *Z*-изомера. Смещение сигналов данных протонов в область более слабых полей, дополнительно подтверждает *Z*-конфигурацию, которая, вероятно, стабилизируется внутримолекулярной водородной связью типа $\text{NH}\cdots\text{S}$. Аналогичная картина

описана нами в случае, когда енаминовый фрагмент содержал ароматическое кольцо с электронодонорным заместителем.

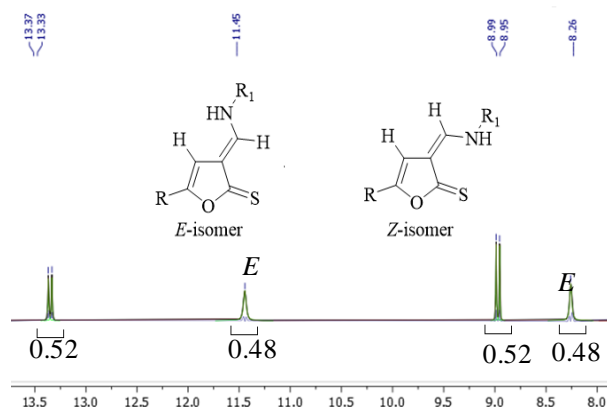


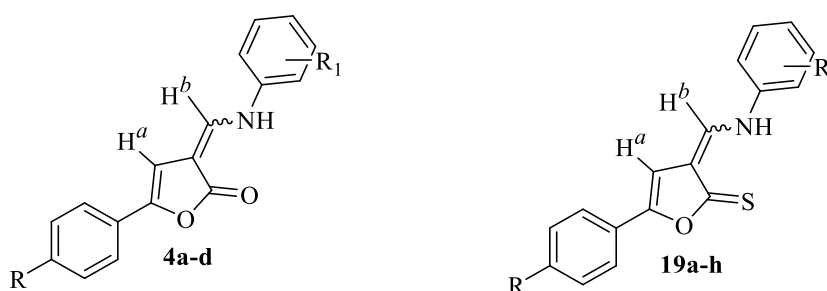
Рисунок 27. Фрагмент спектра ЯМР ¹H 3-(((4-бромфенил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тиона **19f**, демонстрирующий сигналы *Z*- и *E*-форм

Отнесение интегральных интенсивностей сигналов NH протонов в спектрах ЯМР ¹H позволяет определить содержание соответствующих изомеров в смесях *Z*-изомера - по сигналу при 13.35 м.д. (0.52H), а *E*-изомера - по сигналу при 11.45 м.д. (0.48H) для соединения **19f**, отмечено незначительное преобладание *Z*-изомерной формы (рис. 27). Соотношение изомерных форм для других синтезированных соединений представлено на схеме 12. Одним из известных факторов, влияющим на соотношение изомеров является полярность используемых растворителей при регистрации ЯМР спектров. Однако оценить влияние других дейтерированных растворителей не удалось, что связано с низкой растворимостью полученных соединений. В случае известных структурных аналогов соединений **4a-d** ариламинометиленфуран-2(3H)-онов, содержащих в енаминовой части ароматические фрагменты в смеси наблюдается преобладание *E*-формы, что, вероятно, может быть связано с более высокой донорной силой фуран-2(3H)-тионового цикла по сравнению с фуран-2(3H)-оновым гетероциклом и способствует увеличению двухтактного характера аминометиленфуран-2(3H)-тионов.

Замена атома кислорода в аминометиленовых производных фуран-2(3H)-она атомом серы сопровождается смещением сигнала *H*-связанного протона (NH)

в более слабые поля примерно на 1.2-3.0 м.д., что свидетельствует о близком строении этих систем и, следовательно, об образовании водородного цикла с увеличивающейся выравненностью связей при переходе от фуран-2(3*H*)-онового к фуран-2(3*H*)-тионовому циклу. Если сравнивать химсдвиги δ (CH^b) для *Z*- и *E*-форм соответствующих соединений, то можно видеть, что разность их сдвигов $\Delta\delta$ (CH^b) 0.20-0.45 м.д. для $\text{X}=\text{O}$ и 0.69-0.72 м.д. для $\text{X}=\text{S}$, что обусловлено различной анизотропией групп $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{S}$ (табл. 8).

Таблица 8. Спектральные характеристики аминометилиденовых производных фуран-2(3*H*)-онов, -тионов **4a-d** и **19a-h**



4a-d, X = O: R = 4-Br, R₁ = 3,5-Cl₂ (a), R = 4-Br, R₁ = 4-NO₂ (b), R = 4-Br, R₁ = 2-COOH (c), R = CH₃, R₁ = 3,5-Cl₂ (d); **19a-h, X = S:** R = 4-CH₃, R₁ = 4-Cl (a), R = 4-CH₃, R₁ = 4-Br (b), R = 4-Cl, R₁ = 4-COOH (c), R = 4-CH₃, R₁ = 3,5-Cl₂ (d), R = R₁ = 4-Cl (e), R = 4-Cl, R₁ = 4-Br (f), R = 4-Cl, R₁ = 4-COOH (g), R = 4-Cl, R₁ = 3,5-Cl₂ (h),

№ соед.	Спектры ЯМР ¹ H в ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ , м.д.			№ соед.	Спектры ЯМР ¹ H в ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ , м.д.		
	CH ^a	CH ^b (<i>J</i> _{NH, CH})	NH (<i>J</i> _{CH, NH})		CH ^a	CH ^b (<i>J</i> _{NH, CH})	NH (<i>J</i> _{CH, NH})
4a	6.84 (<i>Z</i>) 7.06 (<i>E</i>)	7.92 (<i>E</i>) 8.23 (<i>Z</i>)	10.23 (<i>Z</i>) 10.54 (<i>E</i>)	19c	6.92 (<i>Z</i>) 7.20-7.32 (CH (<i>E</i>)+Ar)	8.28 (<i>E</i>) 9.00 (<i>Z</i>)	11.39 (<i>E</i>) 13.34 (<i>Z</i>)
4b	6.99 (<i>Z</i>) 7.23 (<i>E</i>)	8.25-8.34 (CH (<i>E</i>)+Ar) 8.50 (<i>Z</i>)	10.45 (<i>Z</i>) 10.93 (<i>E</i>)	19d	6.87 (<i>Z</i>) 7.14 (<i>E</i>)	8.21 (<i>E</i>) 8.91 (<i>Z</i>)	11.13 (<i>E</i>) 13.38 (<i>Z</i>)
4c	6.86 (<i>Z</i>) 6.94 (<i>E</i>)	8.03 (<i>E</i>) 8.36 (<i>Z</i>)	11.60 (<i>Z</i>) 12.26 (<i>E</i>)	19e	7.03 (<i>Z</i>) 7.28 (<i>E</i>)	8.25 (<i>E</i>) 8.96 (<i>Z</i>)	11.45 (<i>E</i>) 13.37 (<i>Z</i>)
4d	6.85 (<i>Z</i>) 7.10-7.17 (CH (<i>E</i>)+Ar)	7.75 (<i>E</i>) 8.20 (<i>Z</i>)	10.00 (<i>Z</i>) 10.29 (<i>E</i>)	19f	7.04 (<i>Z</i>) 7.28 (<i>E</i>)	8.26 (<i>E</i>) 8.97 (<i>Z</i>)	11.45 (<i>E</i>) 13.35 (<i>Z</i>)
19a	6.90 (<i>Z</i>) 7.18 (<i>E</i>)	8.22 (<i>E</i>) 8.92 (<i>Z</i>)	11.34 (<i>E</i>) 13.33 (<i>Z</i>)	19g	7.03 (<i>Z</i>) 7.30 (<i>E</i>)	8.30 (<i>E</i>) 9.02 (<i>Z</i>) (12.0)	11.51 (<i>E</i>) 13.36 (<i>Z</i>) (12.0)
19b	6.89 (<i>Z</i>) 7.18 (<i>E</i>)	8.22 (<i>E</i>) 8.91 (<i>Z</i>)	11.30 (<i>E</i>) 13.31 (<i>Z</i>)	19h	7.00 (<i>Z</i>) 7.24 (<i>E</i>)	8.25 (<i>E</i>) 8.97 (<i>Z</i>)	11.27 (<i>E</i>) 13.11 (<i>Z</i>)

Окончательное доказательство строения сделано с применением метода рентгеноструктурного анализа на примере 3-(((4-бромфенил)амино)метилен)-5-

(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **19b**. Содержимое асимметрической единицы вместе со схемой маркировки атомов показано на рис. 28А. Соединение кристаллизуется с $Z = 4$ и $Z' = 2$ в триклинной кристаллической решетке с пространственной группой P_1 . В асимметричной единице обнаружены две кристаллографически независимые формы.

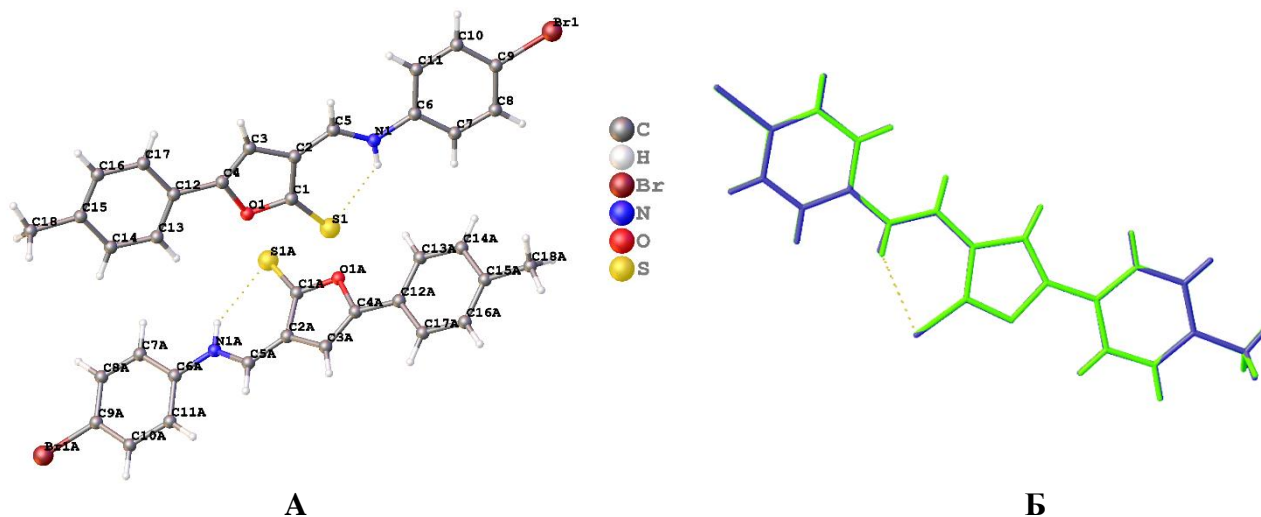


Рисунок 28. Геометрия двух кристаллографически независимых форм **19b** в асимметричной единице (А), эллипсоиды смещения нарисованы на уровне вероятности 50%. Диаграмма наложения двух кристаллографически независимых форм в асимметричной единице (Б). Водородная связь обозначена пунктирной линией.

С помощью применения функции инверсии симметрии можно наблюдать существенную структурную близость в диаграмме наложения (рис.28Б), среднее квадратичное отклонение составляет 0.221 Å. Можно увидеть, что обе молекулы имеют неплоское строение, наблюдается отклонение *n*-толильного кольца от плоскости фуран-2(3*H*)-тионового фрагмента на 7° (значение торсионного угла O(1)-C(4)-C(12)-C(13) 7.3(6)°) для молекулы **19b**, в случае молекулы **19b'** это отклонение незначительно меньше и значение торсионного угла составляет O(1A)-C(4A)-C(12A)-C(13A) 6.5(7)°. Отличие между двумя молекулами можно проиллюстрировать различием в отклонении ароматического кольца, содержащего 4-бромный заместитель от плоскости фуран-2(3*H*)-тионового гетероцикла, которое характеризуется торсионными углами, в случае **19b** C(5)-N(1)-C(6)-C(11) -8.7(7)°, а

в случае **19b'** C(5A)-N(1A)-C(6A)-C(11A) -11.1(8)°. В обеих структурах наблюдается незначительное отклонение от 120° валентных углов C(3)-C(2)-C(5) 127.9(4)° **19b** и C(3A)-C(2A)-C(5A) 127.8(4)° **19b'**.

Молекула **19b** структурно родственна описанному ранее нашей научной группой 3-(((3,5-дихлорфенил)амино)метилен)фуран-2(3*H*)-ону **4d** (рис. 29). Оба соединения содержат енаминовый и фурановый фрагменты, и различные заместители в ароматических кольцах [86].

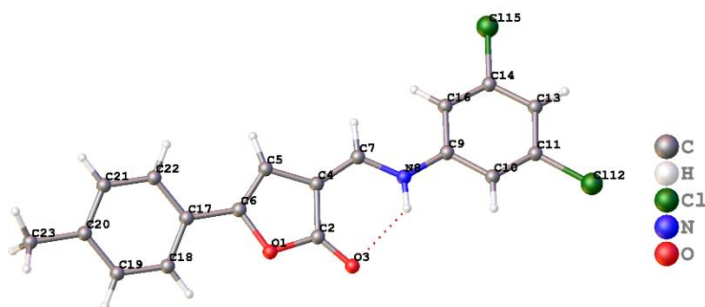


Рисунок 29. Общий вид молекулы 3-(((3,5-дихлорфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-она **4d**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($P = 50\%$). Водородная связь обозначена пунктирной линией.

По расположению заместителей к двойной связи C(5)-C(2) молекулы **19b'** и C(4)-C(7) молекулы **4d** являются *Z*-изомерами, что, вероятно, может быть связано с наличием внутримолекулярных водородных связей типа NH...S в структуре **19b'** и типа NH...O в структуре **4d**, которые стабилизируют *цис*-енаминную конфигурацию. Параметры водородных связей указаны в таблице 9.

Таблица 9. Геометрия водородных связей соединений **19b**, **4d**, Å.

№ соед.	$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
19b'	N1A—H1A...S1A	0.86 (6)	2.36 (6)	3.101 (5)	144 (5)
19b	N1—H1...S1	0.78 (6)	2.48 (6)	3.095 (5)	137 (6)
4d	N8—H8...O3	0.89 (2)	2.18 (2)	2.8553 (16)	132.2 (19)

В молекуле аминометиленфуран-2(3*H*)-она аналогично их фуран-2(3*H*)-тионовому аналогу наблюдается отклонение как 4-толильного, так и 3,5-дихлорфенильного кольца от фуран-2(3*H*)-онового цикла, которые характеризуются торсионными углами C(18)-C(17)-C(6)-O(1) -9.68(16)° и C(7)-

N(8)-C(9)-C(16) $-9.52(19)^\circ$. Межатомные расстояния C(5)-C(2)**19b**/C(5A)-C(2A)**19b'**/C(4)-C(7)**4d** равны 1.369(8)/1.383(7)/1.3670(18) Å, что немного больше соответствующего среднего значения изолированной двойной связи (~ 1.34 Å) и имеет частично односвязанный характер. В то же время межатомные расстояния N(1)-C(5)/N(1A)-C(5A)/C(7)-N(8) равны 1.327(7) **19b**/1.330(6) **19b'**/1.352(2) **4d** Å соответственно, что значительно короче, чем соответствующие расстояния в алканах (~ 1.54 Å) и близки к средней длине одинарной связи сопряженных олефинов (~ 1.47 Å). Полученные величины могут говорить о повышении степени двоевязанности связи C-N аминотилиденовой группы при переходе от C=O к C=S. Вероятно, рост двоевязанности может быть функцией взаимодействия боковой цепи с 5-Х-замещенным гетероциклом, что приводит к росту электронного заряда на атоме азота аминотилиденовой группы. На рисунке 30А представлена расширенная диаграмма упаковки и показано, что упаковка молекул способствует образованию плоскопараллельных π - π -стэкинговых взаимодействий между *n*-толилльным заместителем в положении С-5 фуран-2(3*H*)-тионового кольца и 4-бромфенильным фрагментом енаминовой части как для молекулы **19b**, так и для **19b'**. Межцентроидные расстояния между всеми кольцами различны, в случае молекулы **19b** данное расстояние составляет 3.949(5) Å, для **19b'** оно равно 4.049(2) Å (рис. 30Б).

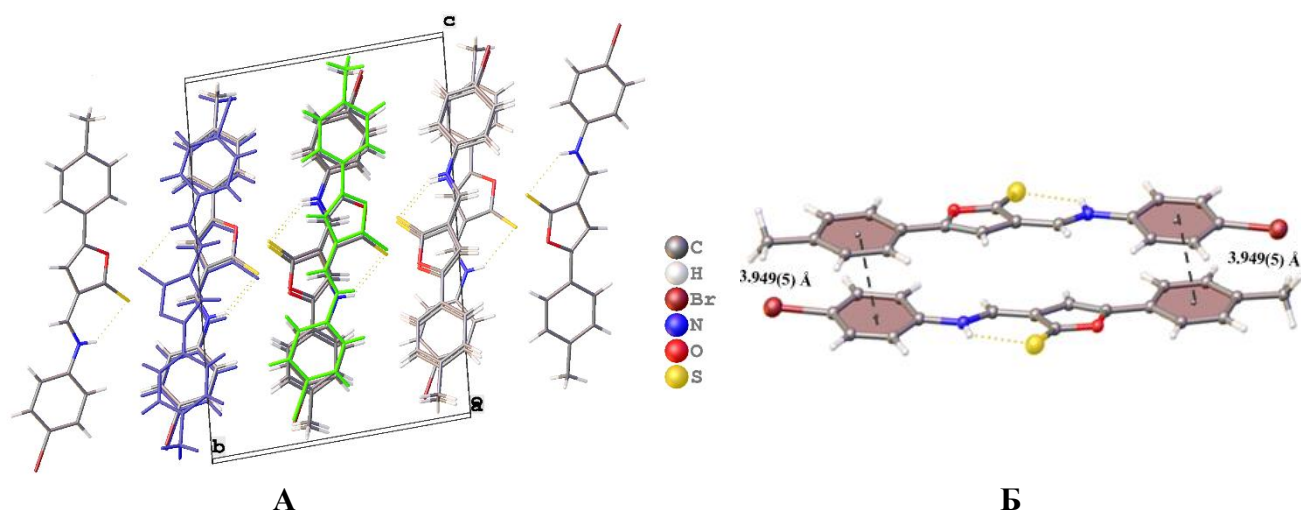


Рисунок 30. Расширенная диаграмма упаковки сложных молекул **19b** и **19b'**, показывающая нековалентные взаимодействия (А) пунктирными цилиндрами (Б),

приводящие к образованию бесконечных цепочек. Одна молекула (**19b**) отмечена зеленым цветом, а одна (**19b'**) — синим.

Нами осуществлены реакции переаминирования диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов **15a-c** с использованием гетероциклического амина – 3-амино-5-метилпиразола **20**. В качестве оптимальных условий выбраны аналогичные условия, как и в случае проведения переаминирования с участием ароматических аминов. Продуктами реакции являются 3-(((5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **21a-c** с выходами 69-71%.

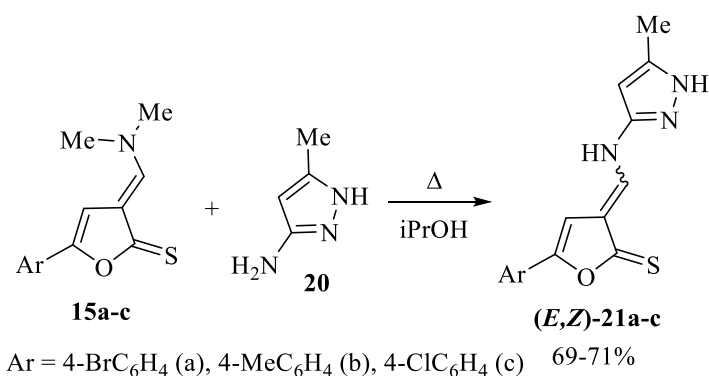


Схема 13

С помощью ЯМР ¹H спектров, зарегистрированных в ДМСО-*d*₆, установлено, что полученные соединения существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении практически 1:1. На рисунке 31 показано соотнесение сигналов соответствующих *Z*- и *E*-форме изомеров, сделанное на примере 3-(((5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **21c**.

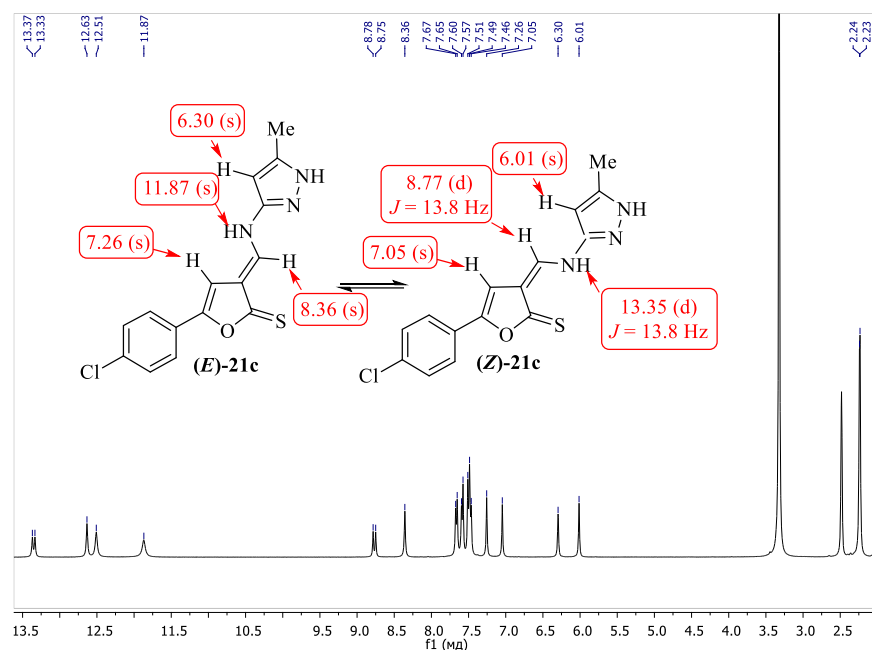


Рисунок 31. ЯМР ^1H спектр 3-(((5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **21c** (ДМСО- d_6)

В реакцию введен вторичный циклический амин-морфолин. Взаимодействие диметиламинометиленовых производных 5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **15b,c** с морфолином **22** проводили при термической активации реакционной смеси, что приводит к формированию 3-(морфолинометилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **23b,c**.

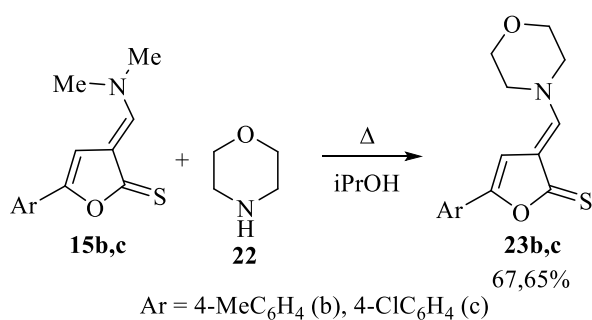


Схема 14

Таким образом, изучена реакция селективного тионирования реагентом Лавессона енаминированных производных 5-арилфуран-2(3*H*)-онов. Тионовые аналоги были введены в переаминирование с различными аминами. Проведение переаминирования открыли возможность использования не только ароматических аминов, содержащих электроноакцепторные заместители, но и имеющие в своем

составе электронодонорные заместители, что определяет преимущество данного типа реакций.

2.3 Реакции *S*-алкилирования в ряду 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов

Аминометиленовые производные фуран-2(3*H*)-тионов, синтез которых описан выше, имеют несколько реакционных центров, в связи с чем возникает возможность модифицировать их по нескольким направлениям. Одним из наиболее перспективных направлений выступают реакции алкилирования такого реакционного центра, как C=S тиолактонного фрагмента. Кроме того, известно, что серусодержащие органические соединения являются ключевым элементом многих фармацевтических препаратов, а функционализация по центру C=S позволит повысить их биологическую активность.

Впервые осуществлено алкилирование 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **19a-h** с помощью ДМФА-ДМА. Наиболее часто применяемым растворителем для проведения превращения, является толуол. Наличие аминогруппы выступает конкурентным активным центром в реакциях алкилирования, поэтому ожидалось образование продукта метилирования как по амино-группе, так и по C=S фрагменту.

Так, кипячение 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **19a-c,e-g** с эквимолярным количеством ДМФА-ДМА в среде толуола приводит к образованию только продуктов *S*-метилирования - 1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)-*N*-(арил)метаниминов **24a-f**, что вероятно, может быть связано с формированием в данном случае устойчивой ароматической системы.

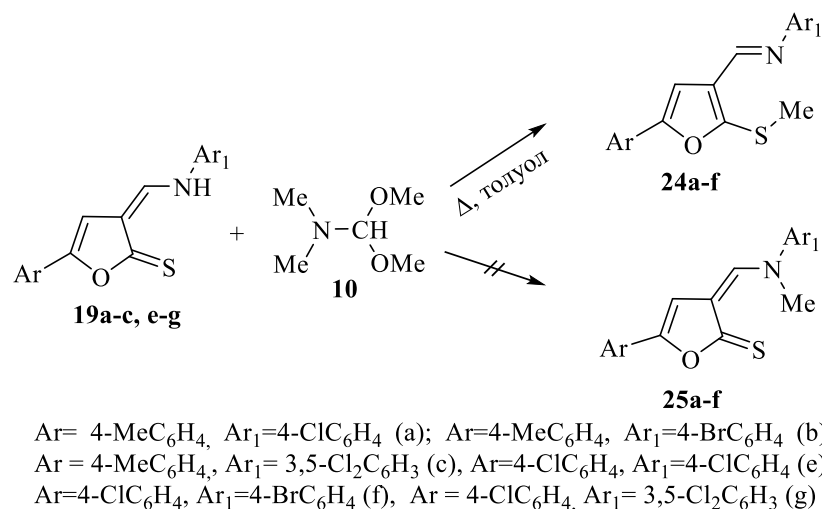


Схема 15

Осуществить *S*-метилирование аминотилиденовых систем также можно с помощью использования иодметана в присутствии основания. Реакцию осуществляли при комнатной температуре поэтапно с использованием в качестве растворителя этанола. Превращение протекает через первоначальное взаимодействие исходных субстратов **19a-c, e-g** с основанием KOH, которое сопровождается образованием сульфид-аниона **A**, с последующим добавлением иодметана.

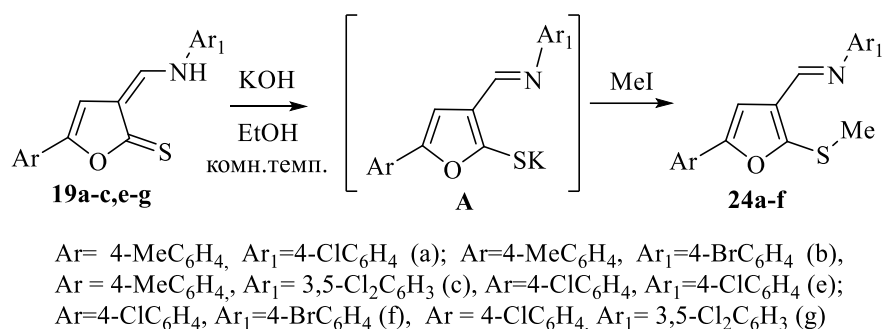


Схема 16

С целью выявления наиболее эффективных условий нами проведено сравнение времени протекания реакции и выходов продуктов (табл. 10) реакции *S*-метилирования с помощью реагента ДМФА-ДМА (**1 способ**) и системы иодметан-KOH (**2 способ**). Показано, что наиболее быстрым и эффективным способом выступает применение в качестве алкилирующего реагента ДМФА-ДМА.

Таблица 10. Сравнение времени реакции и выходов продуктов реакции *S*-метилирования разными способами

№ соед.	1 способ		2 способ	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
24a	3	80	12	69
24b	2	79	11	64
24c	4	81	13	61
24e	5	76	12	59
24f	3	74	13	62
24g	3	78	13	65

Также преимуществами в качестве использования ДМФА-ДМА как алкилирующей системы состоит в том, что данный способ не предполагает традиционной обработки тиолактонов основанием с последующим алкилированием *in situ* образующегося сульфид-аниона. Вероятно, метилирование по атому серы происходит за счет образования положительно заряженных частиц **10'**, включающих сдвиг неподеленной электронной пары на атоме азота с потерей метоксид-аниона. Метоксид-анион депротонирует атом азота аминометилиденфуран-2(3*H*)-тионов **19**. Образовавшийся таким образом сульфид-анион **19'** может атаковать катион иминия по метильной группе, образуя продукт *S*-метилирования с формированием молекулы диметилформаида.

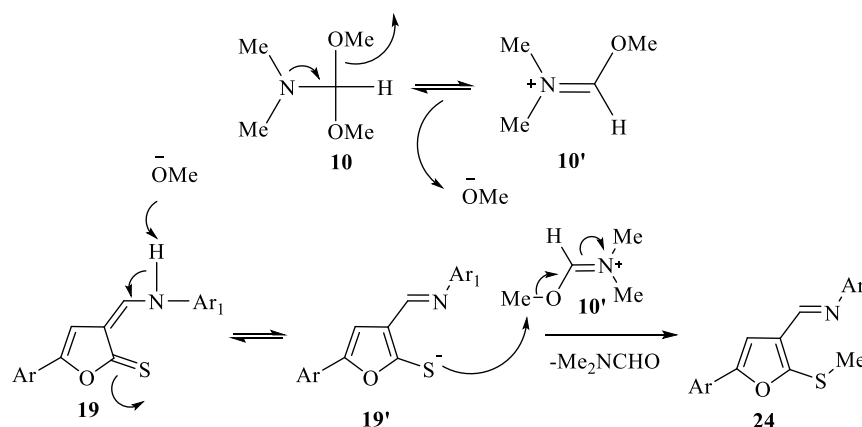


Схема 17

Структура полученных *S*-метилированных систем установлена с помощью ИК- и ЯМР спектроскопии на примере *N*-(4-бромфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимина **24a**.

В ИК спектре *N*-(4-хлорфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимина **24a** присутствуют полосы поглощения связи C-S при 796 см^{-1} и 806 см^{-1} , двойной связи C=C отвечает полоса поглощения при 1626 см^{-1} , а полоса поглощения при 1715 см^{-1} относится к фрагменту C=N.

В ЯМР ^1H спектре соединения **24a** наблюдаются сигналы двух метильных групп, которые проявляются в виде синглетов при 2.32 м.д., и 2.58 м.д, отвечающие толильному и алкилированному фрагменту соответственно. Винильный протон фуран-2(3*H*)-тионового фрагмента проявляется в виде синглета при 7.31 м.д. Ароматическим протонам отвечает мультиплет при 7.22-7.27 м.д. и два дублета при 7.44 и 7.68 м.д. Сигнал в виде синглета при 8.44 м.д. соответствует протону при двойной C=N связи. Отсутствие сигнала NH группы в слабых полях показывает, что алкилирование прошло по атому серы.

Отнесение метильных групп произведено с помощью спектра двумерной корреляции НМВС. Так, в спектре НМВС присутствует кросс-пик 2.33/129.93 м.д., показывающий корреляцию между протонами CH_3 -группы и атомами углерода ароматического кольца. Соответствующий кросс-пик 2.58/152.09 м.д. отвечает корреляции между протонами второй CH_3 -группы и атомом углерода C-S-CH_3 фрагмента (рис. 32).

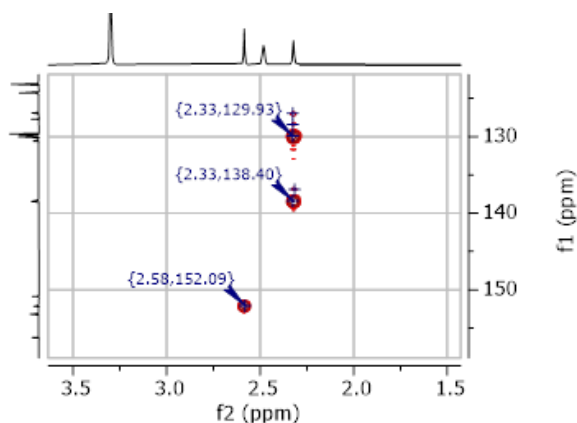


Рисунок 32. Фрагмент НМВС спектра соединения **24a**

Дополнительным доказательством в пользу алкилированной структуры является отсутствие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала атома углерода тиолактонной функции (рис. 33) и появление нового сигнала, который соответствует фрагменту C-S-CH_3 при 152.09 м.д.

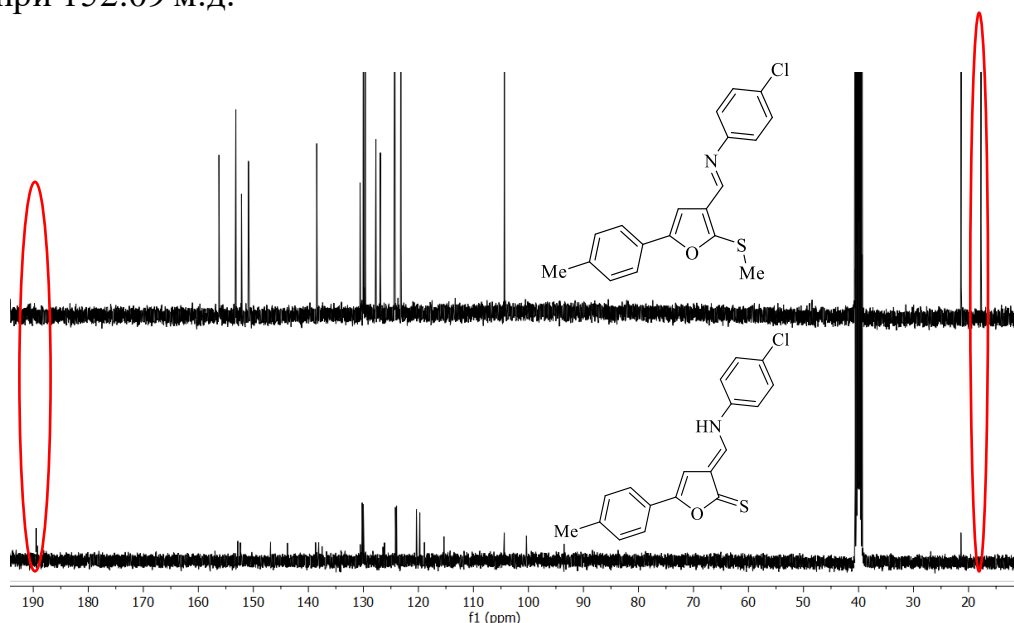


Рисунок 33. ЯМР ^{13}C спектры продукта **24a** (верхний спектр) и исходного субстрата **19a** (нижний спектр) в сравнении

Проведено алкилирование аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионов **19d,h**, содержащих карбоксильную группу в ароматическом кольце енаминового фрагмента в аналогичных вышеописанных условиях. Провести реакцию при эквимолярном соотношении исходных реагентов не удалось. В связи с плохой растворимостью субстрата превращение проведено с использованием двукратного избытка алкилирующего агента ДМФА-ДМА. Показано, что наличие ОН-группы в карбоксильном фрагменте создает дополнительный реакционный центр для проведения алкилирования. Продуктами реакции являются метил 4-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метил)амино)бензоаты **26a,b**.

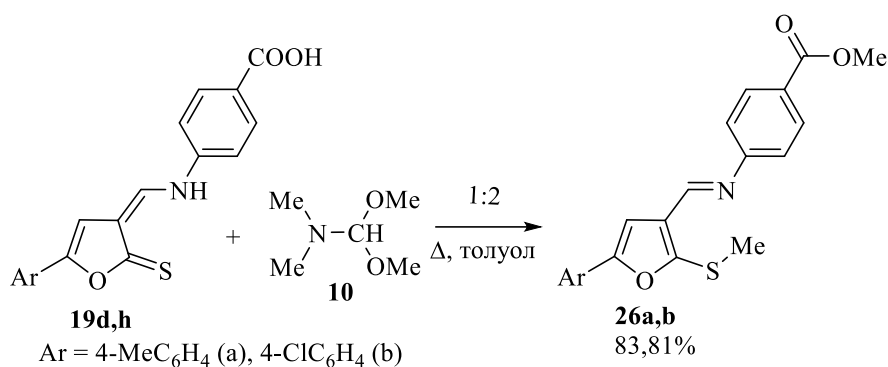


Схема 18

Опираясь на данные, полученные анализом спектров ЯМР ^1H , установлено строение метиленаминобензоатов на примере метил 4-(((2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метиленамино)бензоата **26b**. Показано отсутствие в области слабых полей сигнала протона, относящегося к ОН-группе карбоксильного фрагмента и появление в области более сильных полей синглета при 3.84 м.д., отвечающего ОСН₃-группе. Протон фуран-2(3*H*)-тионового цикла и ароматические протоны проявляются в виде триплета при 7.50 м.д. Сигнал при 8.45 м.д. относится к протону при двойной С=N связи.

Исследовано алкилирование аминотилиденовых производных, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, с ДМФА-ДМА. Установлено, что алкилирование 3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17b,c** имеет особенности протекания реакции и отличия от вышеописанных превращений. Так, смешение исходных реагентов при комнатной температуре с последующим кипячением в среде толуола приводит к образованию смеси соединений - продукта *S*-алкилирования **27** и продукта ретро-реакции диметиламинотилиденового производного фуран-2(3*H*)-тиона **15**.

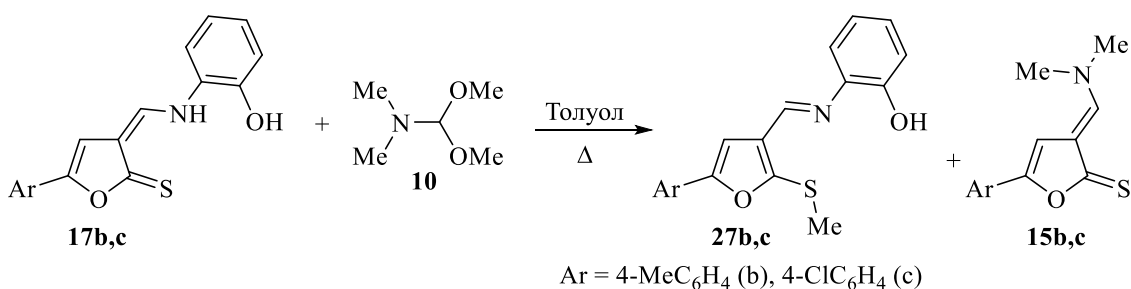


Схема 19

Разделить продукты на индивидуальные вещества удалось с помощью перекристаллизации смеси из толуола. При охлаждении смеси формируются кристаллы продукта ретро-реакции, а алкилированную систему удастся выделить при выпаривании растворителя.

Первоначальное нагревание субстратов - 3-[[2-(2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17b,c** до кипения в среде толуола с последующим постепенным добавлением ДМФА-ДМА **10** дает единственный продукт *S*-алкилирования - 2-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метилен)амино)фенолы **27**.

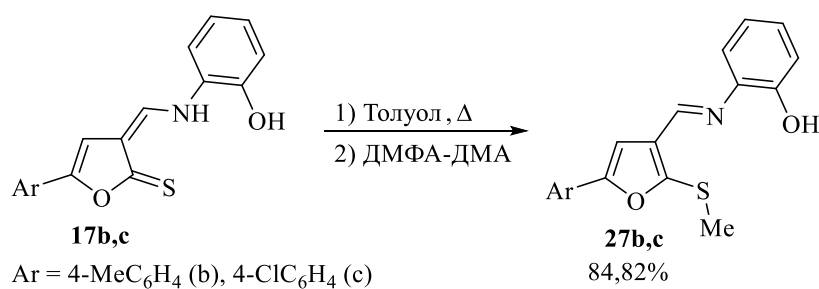


Схема 20

Осуществление взаимодействия 3-[[2-(2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **17b,c** с ДМФА-ДМА **10** в эквимольном соотношении в среде полярного растворителя – изопропилового спирта и при кипячении реакционной смеси, происходит ретро-реакция, сопровождающаяся образованием 5-арилзамещённых 3-[[диметиламино]метилен]фуран-2(3*H*)-тионов **15b,c**.

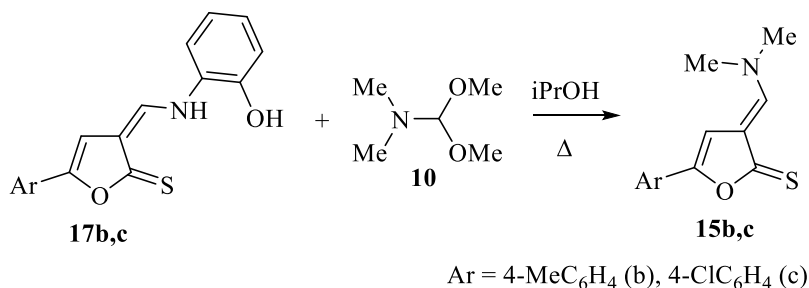


Схема 21

Для объяснения получения енамина **15b,c**, была предложена вероятная схема образования 3-[[диметиламино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онон. Первый этап включает в себя атаку атома азота соединения **17b,c** на *sp*³-гибридизованный атом углерода ДМФА-ДМА **10**, что приводит к образованию промежуточного

соединения **A**, которое подвергается внутримолекулярной перегруппировке с образованием енамина **15b,c** и бензоксазола **C**.

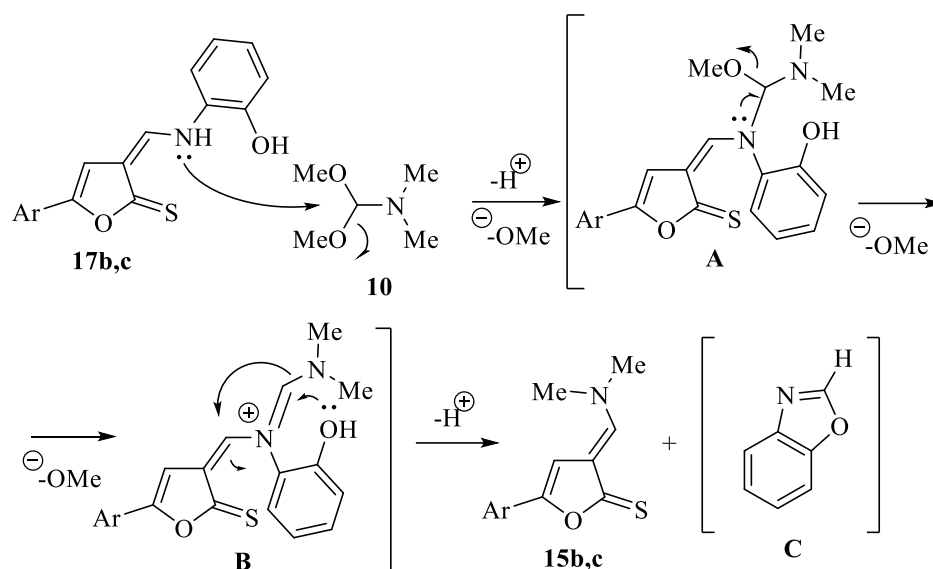


Схема 22

С помощью данных, полученных с использованием спектральных методов, установлено строение полученных продуктов реакции. В ИК спектре 2-(((5-(4-хлорфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)метилен)амино)фенола **27c** присутствуют основные полосы поглощения, отвечающие связи C–S при 734 см^{-1} и 747 см^{-1} , двум двойным связям C=C в области 1474 см^{-1} и 1600 см^{-1} , C=N отвечает полоса поглощения в области 1622 см^{-1} , а OH-группе соответствует полоса поглощения 3371 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре 2-(((5-(4-хлорфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)метилен)амино)фенола **27c** ключевыми сигналами являются винильный протон фуран-2(3H)-тионового цикла, проявляющийся в виде синглета при 7.62 м.д., протону экзоциклической двойной связи C=C отвечает дублет при 8.59 м.д. Показано смещение сигнала протона OH группы в более сильное поле 8.95 м.д. по сравнению с исходным соединением 10.63 м.д.

Установлено, что алкилирование 3-[[[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **21b,c** с помощью ДМФА-ДМА **10** в условиях аналогичных проведению алкилирования енаминов, содержащих ароматическое кольцо с электроноакцепторными заместителями, приводит к

образованию *N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метаниминов **28a,b** с выходами 82,88%.

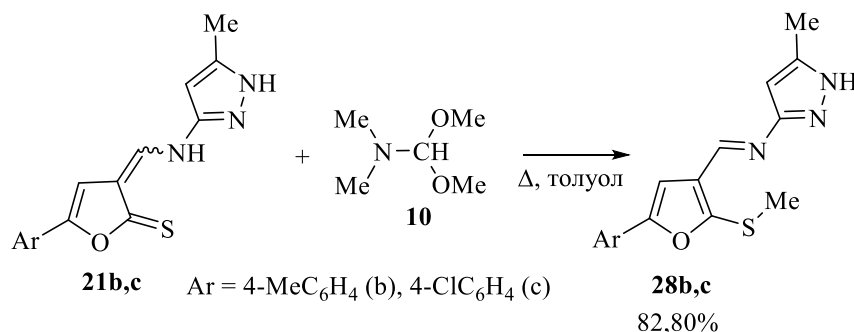


Схема 23

Наличие свободной эндоциклической амино группы создает возможность дополнительного алкилирования. Однако проведение превращения как в избытке ДМФА-ДМА, так и осуществления взаимодействия выделенного продукта *S*-метилирования с ДМФА-ДМА не дало результатов.

Реакции алкилирования являются мощнейшим инструментом в создании биологически активных молекул, а также новых реакционных центров с перспективой функционализации. Так, в качестве алкилирующего агента нами был использован бензилхлорид. Взаимодействие проводили в условиях комнатной температуры в этаноле с добавлением эквимолярного количества основания – КОН. Превращение протекает аналогично использованию системы иодметан–КОН.

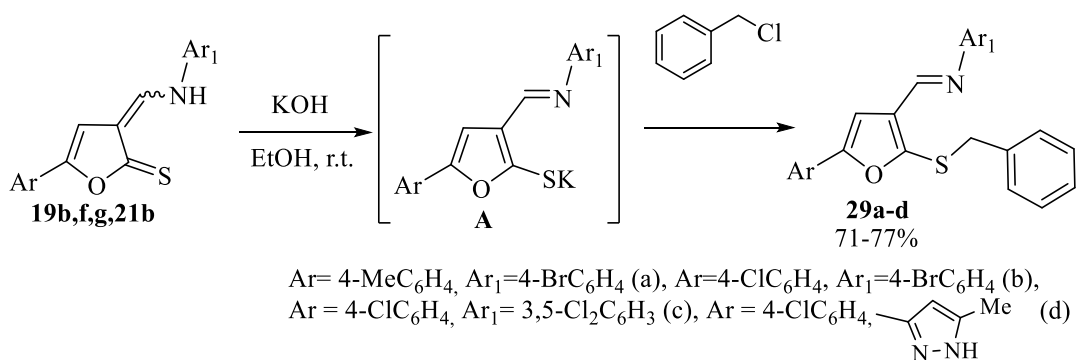


Схема 24

На рисунке 34 представлены ключевые сигналы в ЯМР ^1H спектре 1-(2-(бензилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)-*N*-(4-бромфенил)метанимина **29d**,

зарегистрированного в ДМСО- d_6 , доказывающие структуру алкилированных продуктов, содержащих бензильный фрагмент. Так, сигнал CH_2 -группы проявляется в области сильных полей в виде синглета при 4.21 м.д. Синглет винильного протона фуранового кольца при 7.37 м.д. Синглет при 5.96 м.д. относится к протону пиразольного цикла. Протону при $\text{C}=\text{N}$ связи отвечает сигнал при 8.32 м.д. В области слабых полей отмечается отсутствие сигнала амино группы, характерного для исходного субстрата **21c**, что выступает в качестве дополнительного обоснования алкилирования по фрагменту $\text{C}=\text{S}$. Отмечено проявление в слабопольной области протон амино группы пиразольного фрагмента при 12.39 м.д (рис. 34).

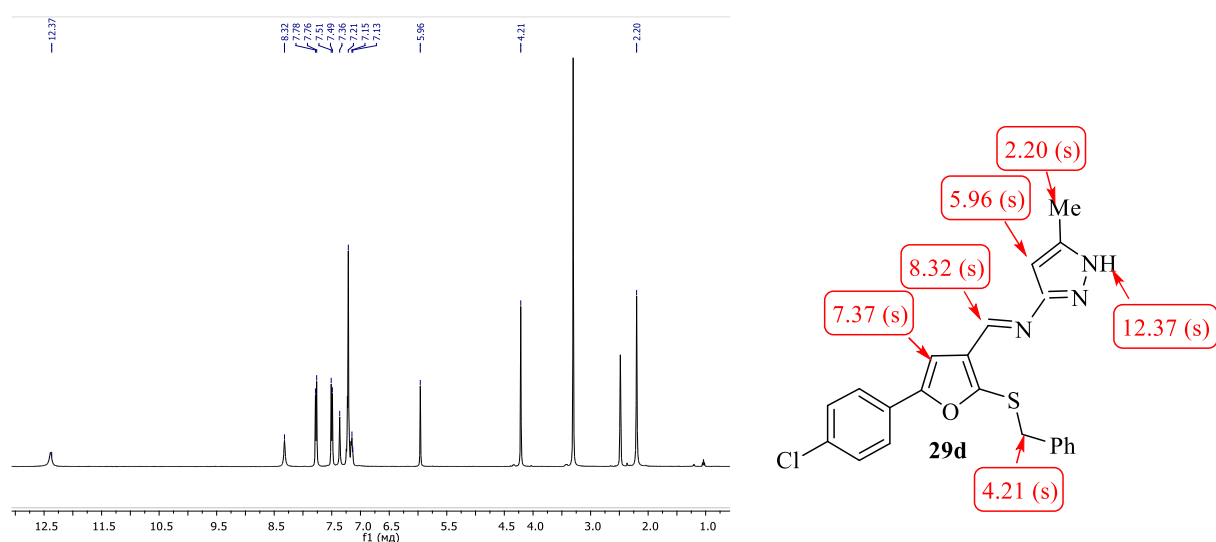


Рисунок 34. ЯМР ^1H спектр 1-(2-(бензилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метанимина **29d** (ДМСО- d_6)

Таким образом, изучены препаративные возможности синтезированных аминометилиденфуран-2(3*H*)-тионовых систем на примере реакций *S*-алкилирования. Установлены особенности протекания превращений с использованием различных алкилирующих реагентов, некоторые из которых зависят от условий проведения реакции, а также доказано строение алкилированных продуктов реакции.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO* ВПЕРВЫЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

По статистике Здравоохранения РФ ежегодно порядка 2000-5000 человек переносят различные бактериальные инфекции. В настоящее время одной из проблем здравоохранения является снижение активности многих антибактериальных препаратов в связи с формированием лекарственной резистентности, одной из причин возникновения которой является неконтролируемое применение антибиотиков среди людей, что вызывает мутации бактерий, что в свою очередь приводит к устойчивости. В связи с этим фармакологические компании постоянно проводят поиск и разработки новых оригинальных препаратов. Так, разработка новых универсальных антибактериальных препаратов является актуальной задачей. Создание новых классов соединений, обладающих антибактериальной активностью, позволит пополнить библиотеку эффективных и доступных антибактериальных отечественных препаратов. Таким образом, произведена оценка антибактериальной активности *in vitro* синтезированных соединений. Работа выполнена на базе Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук».

Антибактериальную активность гибридных соединений на основе фуран-2(3*H*)-тионов и ароматического кольца, содержащего заместители, а также алкилированных производных, определяли на жидких питательных средах методом серийных разведений. В качестве препарата сравнения взято широко применяемое в медицинской практике средство группы нитрофуранов – фурадонин, который является близким структурным аналогом заявляемых соединений (рис. 35).

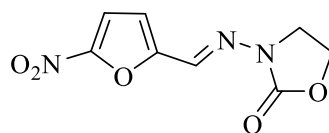


Рисунок 35. Структура фурадонина

В 96-луночный плоскодонный планшет для культивирования клеток было внесено 0,300 мл среды LB и 0,012 мл раствора анализируемого соединения в ДМСО с концентрацией 10 мг/мл (раствор готовили путем растворения 2,0 мг исследуемого соединения в 0,2 мл ДМСО). Затем был сделан ряд из двукратных разведений по 0,150 мл в диапазоне концентраций от 0,0004 мг/мл до 0,8 мг/мл. В каждую лунку планшета было внесено по 0,150 мл бактериальной суспензии (10⁶ кл/мл). В работе использованы штаммы *Escherichia coli* К-12 (IBPPM 204; получен из Коллекции ризосферных микроорганизмов ИБФРМ РАН), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (В-6643; получен из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт») и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (В-8172; получен из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт»). В результате добавления бактериальной суспензии конечный диапазон исследуемых концентраций составил от 0,0002 до 0,400 мг/мл.

Планшет инкубировали в течение 6 часов при 37 °С. Измеряли оптическую плотность растворов на микропланшетном ридере Multiskan Ascent (Thermo, Финляндия) при длине волны 595 нм (OD₅₉₅) сразу после внесения бактерий и после 6 часов инкубирования. Контролем служили лунки с бактериальной культурой без внесения растворов исследуемого соединения. По окончании инкубирования рассчитывали изменение OD₅₉₅ в каждой лунке. За проявление антибактериальной активности принималось более низкое повышение OD₅₉₅, чем в контрольных лунках.

Сравнение соединений по антибактериальной активности проводили по показателю EC₅₀ (концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование роста бактериальной культуры), которую рассчитывали графически – по

пересечению прямой, соответствующей 50% средней OD контрольных лунок, графиком зависимости процента ингибирования исследуемого соединения от его концентрации.

Первоначально оценку антибактериальной активности проводили на 3-[[[(2-гидроксифенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионах **17a-h**.

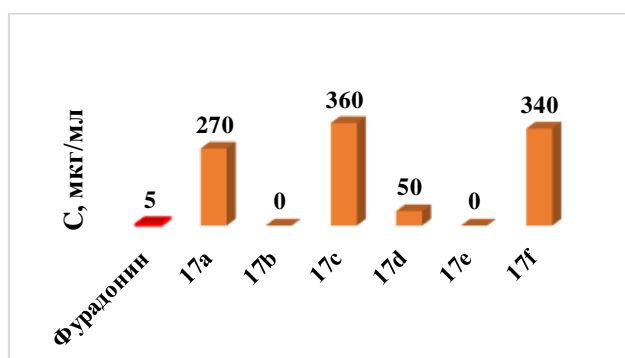
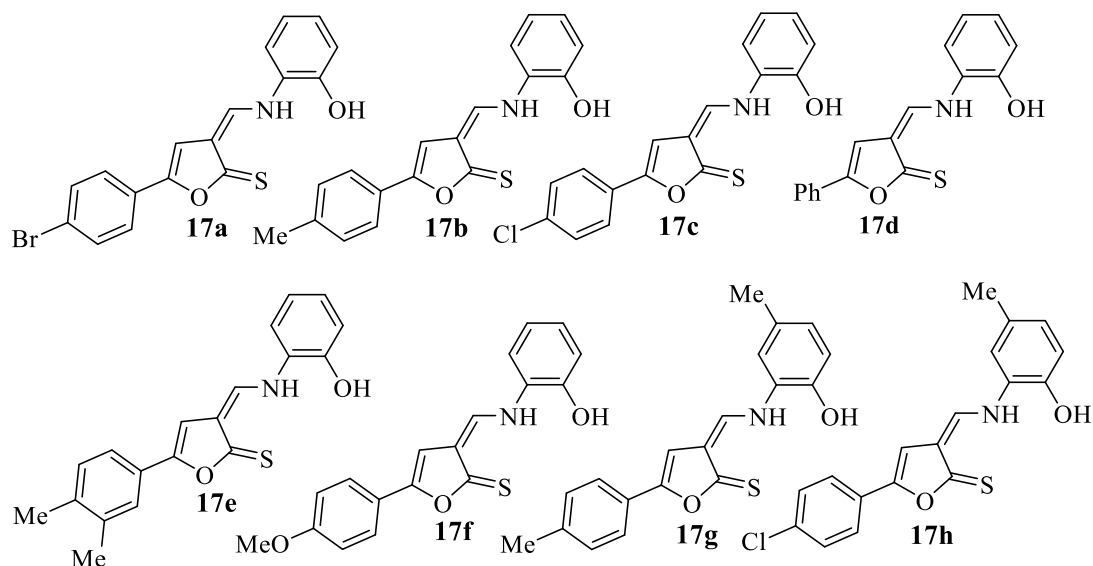


Диаграмма 1. Антибактериальная активность соединений **17a-f** в отношении *Escherichia coli*

Показано, что в отношении штамма *Escherichia coli* К-12 умеренную антибактериальную активность проявило соединение **17d**, не содержащее заместителя в ароматическом кольце арилфуран-2(3H)-тионового фрагмента. Остальные соединения **17a-c,e,f** либо не проявили активности, либо проявляли, но были менее активны препарата сравнения – фурадонина .

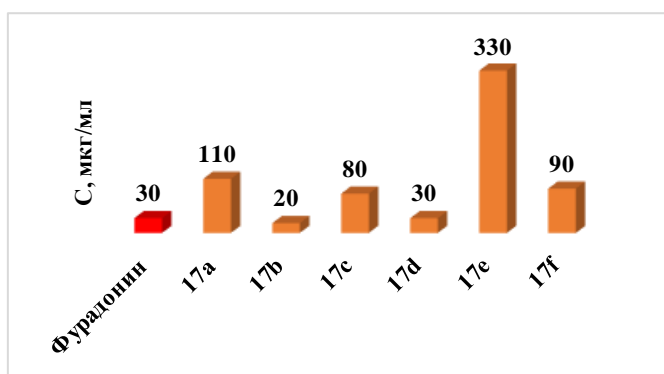


Диаграмма 2. Антибактериальная активность соединений **17a-f** в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

Наибольшую активность по отношению к грамотрицательной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 проявляют аминометилиденные соединения **17b,d**. Умеренную активность по сравнению с фуразолином проявили соединения, содержащие в качестве заместителя в ароматическом кольце ОСН₃-группу и атом Cl.

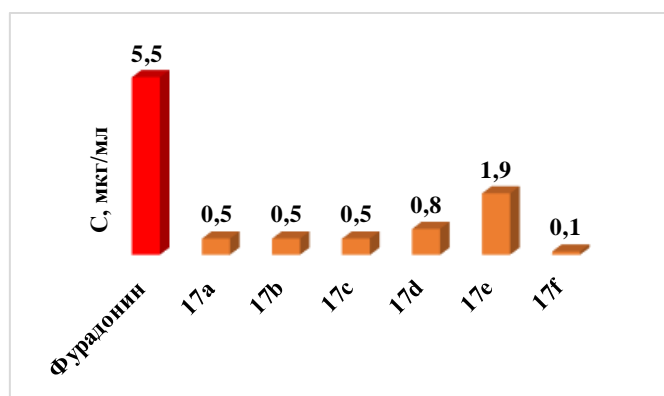


Диаграмма 3. Антибактериальная активность соединений **17a-f** в отношении *Staphylococcus aureus*

Из представленной диаграммы видно, что все исследуемые 3-[[[(2-гидроксифенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионы **17a-f** обладают высоким антибактериальным действием в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 в диапазоне концентраций 0.1-1.9 мкг/мл, в 2-10 раз более активнее препарата сравнения – фуразолина.

С помощью нового эксперимента была исследована антибактериальная активность 3-(((2-гидрокси-5-метилфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)- и -(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тионов **17g,h**. Установлено, что данные системы проявили наилучший результат в отношении трех модельных бактериальных культур.

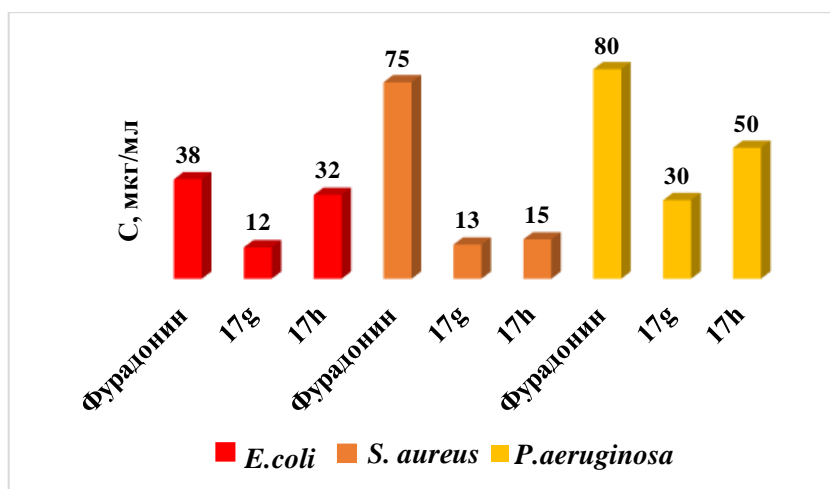
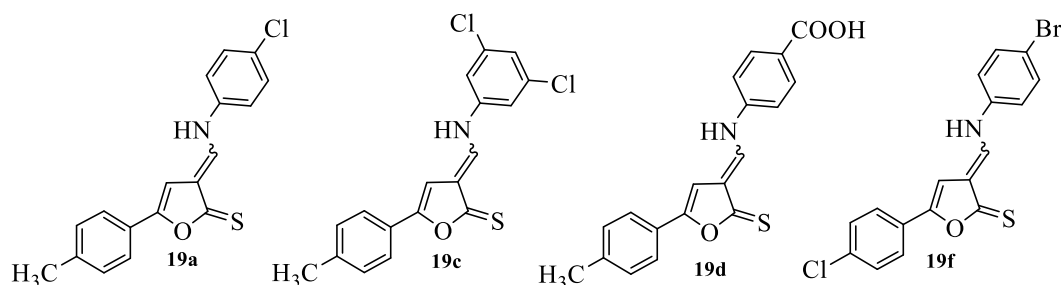


Диаграмма 4. Антибактериальная активность соединений **17g,h** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*

С целью выявления корреляции «структура-свойства» произведена оценка антибактериальной активности ариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-тионов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце енаминового фрагмента, в отношении тех же бактериальных культур.



Анализ полученных данных показал, что соединения **19a,f**, содержащие в качестве электроноакцепторных заместителей атомы Cl и Br, проявляют слабую антибактериальную активность при $C > 400$ мкг/мл в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Умеренная антибактериальная активность отмечена для **19c** в отношении *E. coli* и *S. aureus* в концентрациях 95 мкг/мл и 100 мкг/мл соответственно. В случае *P. aeruginosa*

антибактериальная активность соизмерима с фурадоном $C = 80$ мкг/мл. Для 4-(((2-тиоксо-5-(*n*-толил)фуран-3(2*H*)-илиден)метил)амино)бензойной кислоты **19d** наблюдается умеренная антибактериальная активность в сравнении с препаратом сравнения в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В отношении *E. coli* соединение **19d** активнее препарата сравнения – фурадоина.

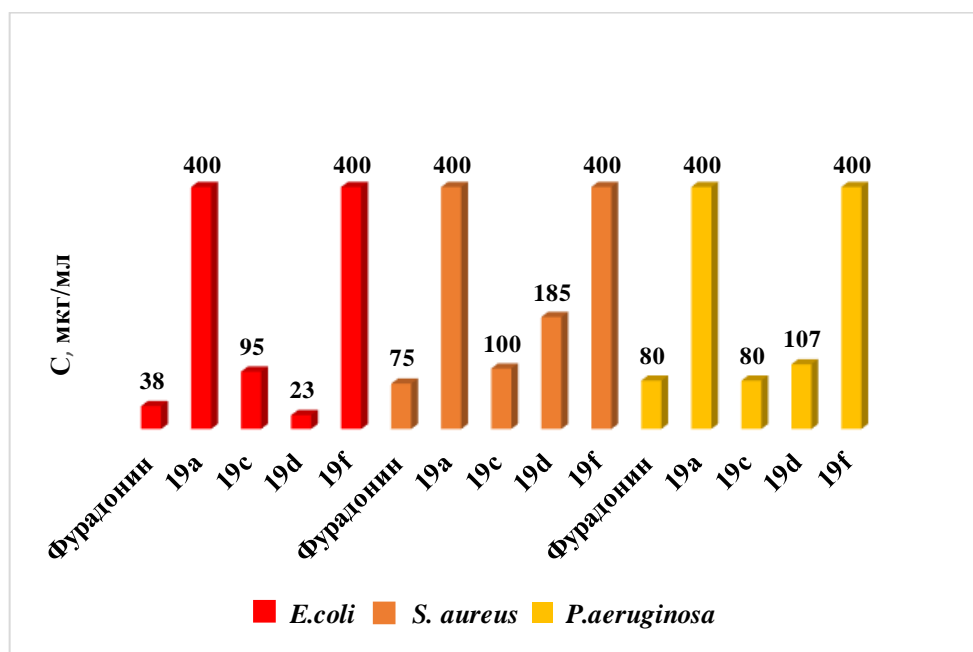
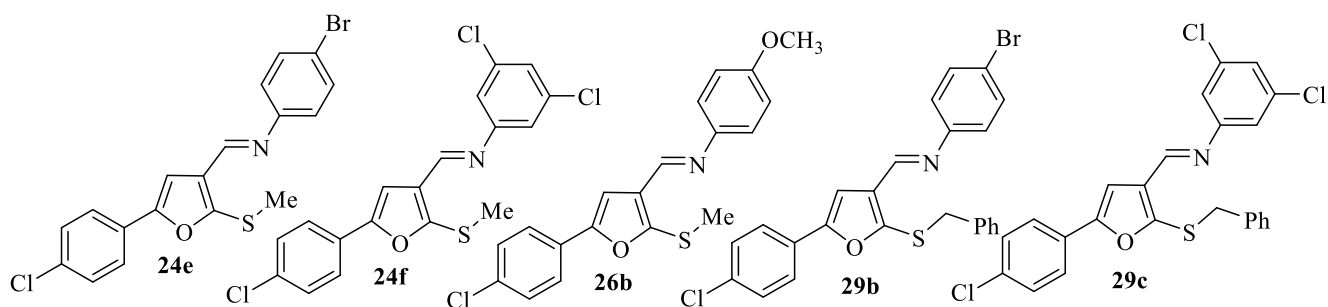


Диаграмма 5. Антибактериальная активность соединений **19a,c,d,f** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*

Особый интерес для изучения антибактериальной активности представляют синтезированные алкилированные производные, что связано с наличием фуранового кольца, которое является основой многих коммерческих антибактериальных препаратов. Изучена бактериальная активность небольшой группы алкилированных производных.



Установлено, что соединения **29b,c** не проявляют антибактериальной активности в отношении исследуемых бактериальных культур. 1-(5-(4-Хлорфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)-*N*-(3,5-дихлорфенил)метанимин **24f** проявляет слабый антибактериальный эффект в отношении бактериальной культуры *E.coli* относительно препарата сравнения. Показано, что высокий антибактериальный эффект достигается веществами **24e,f** и **26b** в отношении *S.aureus* и умеренный в отношении *P.aeruginosa*.

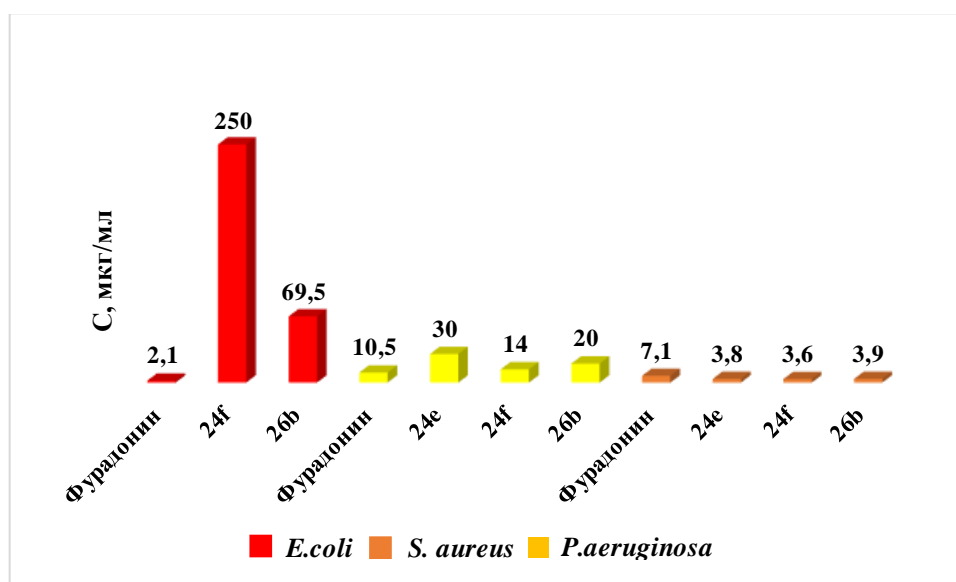


Диаграмма 6. Антибактериальная активность соединений **24e,f, 26b, 29b,c** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S.aureus*

Таким образом, соединения, содержащие в ароматическом кольце енаминового фрагмента электронодонорный заместитель (ОН-группа), определяет высокую антибактериальную активность как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных бактерий. Следует отметить, что введение дополнительного донорного заместителя (СН₃-группа) повышает антибактериальную активность и соединения активнее фурадонина (препарат сравнения) в несколько раз.

Показано, что среди исследуемых алкилированных производных, антибактериальной активностью в отношении трех модельных бактериальных культур, проявляют *S*-метилированные производные. Наилучший

антибактериальный эффект достигается в отношении грамположительной бактерии *S.aureus*. S-Бензильные структуры не проявили антибактериальной активности.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе

Контроль за ходом реакций, определение состава реакционных смесей, индивидуальности выделенных продуктов и их идентификацию выполняли с использованием методом ТСХ, ИК, ЯМР и УФ спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа. Анализ методом ТСХ проводили на пластинах «Silufol» UV-254, элюент – гексан–этилацетат–ацетон (3 : 2 : 1), проявитель – УФ-облучатель. ИК спектры зарегистрированы в таблетках KBr на ИК-Фурье-спектрофотометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США) в диапазоне 4000-40 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C веществ зарегистрированы на спектрометре «Varian (Agilent) 400» в ацетоне-*d*₆ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Рабочая частота ЯМР-спектрометров для ядер ¹H – 400 МГц, для ядер ¹³C – 100 МГц. Элементный анализ выполнен на C,H,N,S-анализаторе «Elementar Vario MICRO Cube». Температуры плавления определены на приборе Stuart™ SMP10 в открытых капиллярах.

Спектры в УФ и видимом диапазоне исследуемых растворов регистрировали на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 в кюветах с толщиной оптического слоя 1 см и шагом сканирования 1 нм. Рабочие растворы готовили по точной навеске соединений и растворяли в соответствующем растворителе.

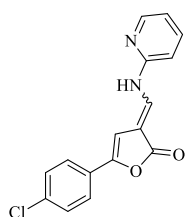
Рентгеноструктурные исследования выполнены на дифрактометре «Agilent New Xcalibur Ruby», оснащенном CCD-детектором. Поправки на поглощение с помощью программы CrysAlis PRO («Agilent Technologies») версии 1.171.37.33. Эмпирические поправки на поглощение внесены с использованием сферических гармоник, реализованных в программе SCALE3 ABSPACK [87]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью программы SHELXS [88] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [89] с графическим интерфейсом OLEX2 [90].

Синтезы соединений **11a-f** проводили в реакторе «Monowave 50» (Anton Paar, Австрия). Виала представляла собой толстостенный флакон из боросиликатного стекла объемом 10 мл, с магнитной мешалкой с покрытием и ПТФЭ (тефлона), который герметично закрыт силиконовой крышкой с тефлоновой мембраной.

4.2 (Z,E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(гетариламино)метилен]фуран-2(3H)-оны ба-с,f (общая методика)

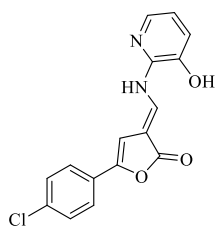
Смесь 1 ммоль 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она **1с**, 9 ммоль триэтилортоформиата **2** и 1 ммоль соответствующего гетероциклического амина **5a-c,f** (2-аминопиридин, 3-гидрокси-2-аминопиридин, 4-аминоантипирин, диаминофенилимидазол) кипятили в 7 мл абсолютного изопропилового спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, перекристаллизовывают из ДМФА и сушат.

4.2.1 (Z,E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(пиридин-2-иламино)метилен]фуран-2(3H)-он ба



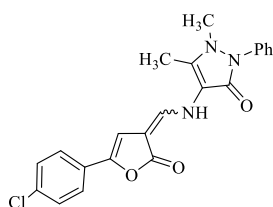
Желтые кристаллы, выход 0.22 г (75%), т.пл. 275-276 °С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3265-3223 (NH), 1722 (C=O), 1637 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 6.96 (с, 0.13H, Fu), 7.06-7.06 (м, 2H, Py), 7.10 (с, 0.87H, Fu), 7.49 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.56 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.75-7.79 (т, 1H, Py), 8.30 (д, 1H, $J = 4.0$, Py), 8.35 (д, 0.87H, $J = 12.0$, =CH), 8.54 (д, 0.13H, $J = 12.0$, =CH), 10.35 (д, 0.13H, $J = 12.0$, NH), 10.86 (д, 0.87H, $J = 12.0$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 100.83 (4-Fu), 110.00 (3-Fu), 112.06 (Py), 119.49 (Py), 125.34, 125.70, 125.75, 128.28, 129.59, 133.27, 135.12 (C=C_{экзо}), 139.42 (Py), 146.85 (5-Fu), 148.85 (Py), 151.76 (Py), 170.16 (C=O); Вычислено, %: C: 64.33; H: 3.71; N: 9.38; Cl: 11.87. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Найдено, %: C: 64.75; H: 3.98; N: 9.82; Cl: 12.06.

4.2.2 (Z)-5-(4-Хлорфенил)-3-[[3-гидроксипиридин-2-ил)амино]- метилен}фуран-2(3H)-он 6b



Желтые кристаллы, выход 0.25 г (80%), т.пл. 258-260 °С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (ОН), 3289 (NH), 1774 (C=O), 1689 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 6.99 (т, 1H, $J = 8.0$, Py), 7.02 (с, 1H, Fu), 7.24 (д, 1H, $J = 8.0$, Py) 7.53 (д, 2H, $J = 8.6$, Ar), 7.60 (д, 2H, $J = 8.7$, Ar), 7.82 (д, 1H, $J = 4.8$, Py) 8.57 (д, 1H, $J = 12.7$, =CH), 10.39 (д, 1H, $J = 12.8$, NH), 10.92 (с, 1H, ОН). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 101.2 (4-Fu), 104.2 (3-Fu), 120.9, 121.3, 121.7, 122.2, 126.0, 128.3, 132.6, 137.4 (C=C_{экзо}), 138.7 (Py), 141.0 (C-OH), 146.2, 155.2 (Py), 170.1 (C=O); Вычислено, %: С: 61.06; Н: 3.52; N: 8.90; Cl: 11.26. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С: 61.55; Н: 3.98; N: 9.15; Cl: 11.78.

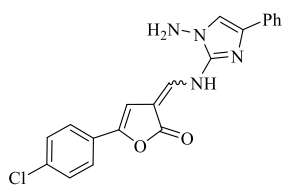
4.2.3 (Z,E)-4-[[5-[4-Хлорфенил]-2-оксофуран-3[2H]-илиден)метил]амино]-1,5- диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он 6с



Желтые кристаллы, выход 0.25 г (81%), т.пл. 229-239 °С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3414 (NH), 1751 (C=O), 1685 (C=C), 1649 (C=O); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.31 (д, 3H, $J = 8.0$, CH_3), 3.05 (д, 3H, $J = 4.0$, CH_3), 6.86 (с, 0.14H, Fu), 7.10 (с, 0.86H, Fu), 7.33-7.56 (м, 4H, Ar), 7.88 (с, 0.86H, $J = 12.0$, =CH), 8.06 (д, 0.14H, $J = 16.0$, =CH), 9.54 (д, 0.14H, $J = 12.0$, NH), 9.69 (д, 0.86H, $J = 12.0$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 10.79 (CH_3), 36.40 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 101.13 (4-Fu), 111.10 (3-Fu), 124.48, 124.99, 125.23, 127.26, 128.82, 129.92, 129.49, 129.64, 129.67, 132.44, 134.96, 143.22 (C=C_{экзо}), 144.48, 146.62 (5-Fu), 160.31 (C=O), 170.03 (C=O); Вычислено, %: С: 64.79%; Н: 4.45%; N: 10.30%; Cl: 8.69. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Найдено, %: С: 65.08%; Н: 4.13%; N: 9.98%; Cl: 9.13.

4.2.4 (Z,E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[[1-амино-4-фенил-1H-имидазол-2- ил)амино]метилен}фуран-2(3H)-он 6f

Желтые кристаллы, выход 0.16 г (59%), т.пл. 246-248 °С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327 (NH_2), 3267 (NH), 1713 (C=O), 1653 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$,

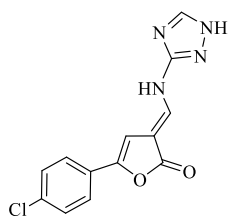


ДМСО-*d*₆): 6.04 (с, 2H, NH₂), 6.14 (с, 2H, NH₂), 7.00 (с, 0.54H, Fu), 7.20 (с, 0.46H, Fu), 7.16 (с, 0.46H, CH_{имидазол}), 7.18 (с, 0.54H, CH_{имидазол}), 8.03 (с, 0.54H, =CH), 8.24 (с, 0.46H, =CH), 10.40 (с, 0.46H, NH), 10.69 (с, 0.54H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 100.98 (4-Fu), 103.63, 109.39 (3-Fu), 116.45 (C_{имидазол}), 124.34, 125.42, 125.66, 128.39, 128.79, 129.37, 129.54, 134.89, 138.27 (C=C_{экзо}), 145.31 (5-Fu), 156.71, 169.44 (C=O); Вычислено, %: С: 63.41; Н: 3.99; N: 14.79; Cl: 9.36. C₂₀H₁₅ClN₄O₂. Найдено, %: С: 63.86; Н: 4.13; N: 14.58; Cl: 9.13.

4.3 (E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(гетариламино)метилен]фуран-2(3H)-оны **6d,e** (общая методика)

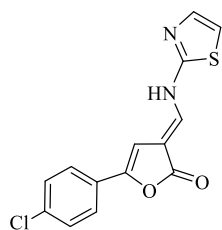
Смесь 1 ммоль 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-она и 9 ммоль триэтилортоформиата нагревают 30 минут в 7 мл абсолютного изопропилового спирта, затем соответствующий гетероциклический амин (1H-1,2,4-триазол, 2-аминотиазол) добавляют порциями в течение 1 часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, перекристаллизовывают из ДМФА и сушат.

4.3.1 (E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(1H-1,2,4-триазол-3-амино)метилен]фуран-2(3H)-он **6d**



Коричневые кристаллы, выход 0.19 г (65%), т.пл. 255-256 °С; ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435 (NH), 3346 (NH), 1738 (C=O), 1650 (C=C); ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 7.17 (с, 1H, Fu), 7.46-7.54 (м, 4H, Ar), 7.92 (д, 1H, J = 12.0, =CH), 8.46 (с, 1H, CH_{триазол}), 11.31 (д, 1H, J = 12.0, NH), 13.82 (с, 1H, NH_{триазол}). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 100.92 (4-Fu), 113.74 (3-Fu), 125.64, 127.78, 128.35, 129.57, 130.27, 133.15, 137.53 (C=C_{экзо}), 144.26, 146.16 (5-Fu), 159.05 (C_{триазол}), 170.14 (C=O); Вычислено, %: С: 54.09; Н: 3.14; N: 19.41; Cl: 12.28. C₁₃H₉ClN₄O₂. Найдено, %: С: 53.92; Н: 3.24; N: 19.61; Cl: 11.93.

4.3.2 (E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(тиазол-2-иламино)метилен]фуран-2(3H)-он **6e**

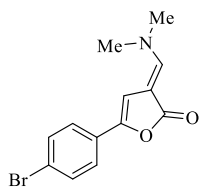


Коричневые кристаллы, выход 0.18 г (60%), т.пл. 256-257 °С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3265 (NH), 1726 (C=O), 1662 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 7.05 (с, 1H, Fu), 7.24 (д, 1H, $J = 4.0$, =CH_{тиазол}), 7.42 (д, 1H, $J = 4.0$, =CH_{тиазол}), 7.51 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.58 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.90 (с, 1H, =CH), 11.84 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 100.42 (4-Fu), 103.48 (3-Fu), 113.99 (C_{тиазол}), 125.86, 126.00, 127.96, 129.43, 129.62, 133.68, 134.94 (C=C_{экзо}), 140.00 (C_{тиазол}), 147.49 (5-Fu), 162.12 (C_{тиазол}), 169.78 (C=O); Вычислено, %: C: 55.18; H: 2.98; N: 9.19; Cl: 11.73; S: 10.52. C₁₄H₉ClN₂O₂S. Найдено, %: C: 54.99; H: 3.16; N: 9.50; Cl: 12.02; S: 10.87.

4.4 3-[(Диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-оны **11a-f** (общая методика)

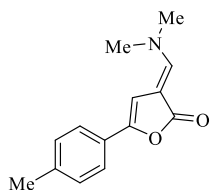
Виаллу, снабженную магнитной мешалкой и содержащую 1 ммоль соответствующего 5-арилфуран-2(3H)-она **1a-f**, 1 ммоль ДМФА-ДМА **10** и 5 мл толуола помещают в реактор герметичных сосудов Monowave 50 Anton Paar и нагревают при 130 °С в течение 6 минут. Выпавшие при охлаждении кристаллы промывают холодным толуолом, перекристаллизовывают из этанола и сушат.

4.4.1 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-(бромфенил)фуран-2(3H)-он **11a**



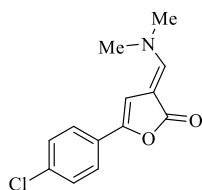
Красные кристаллы, выход 0.21 г (91%), т.пл. 224-225 °С; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (C=O), 1637 (C=C), 1421 (CH₃), 1182 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.32 (с, 6H, CH₃), 7.09 (с, 1H, Fu), 7.28 (с, 1H, =CH), 7.50-7.55 (м, 4H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 45.94, 38.97, 95.08, 101.62, 119.87, 124.80, 129.73, 131.59, 143.68, 147.59 (C-N), 170.83 (C=O); Вычислено, %: C: 53.08; H: 4.11; N: 4.76; Br: 27.16. C₁₃H₁₂BrNO₂. Найдено, %: C: 53.43; H: 4.28; N: 4.31; Br: 27.66.

4.4.2 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-он 11b



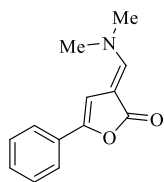
Желтые кристаллы, выход 0.18 г (82%), т.пл. 215-216 °С; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1711 (C=O), 1633 (C=C), 1421 (CH₃), 1181 (C-N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., *J*/Гц, ацетон-*d*₆): 2.31 (с, 3Н, CH₃), 3.31 (с, 6Н, CH₃), 6.93 (с, 1Н, Fu), 7.18 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar), 7.22 (с, 1Н, =CH), 7.69 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 20.54, 38.73, 45.70, 95.39, 99.61, 123.10, 127.83, 129.15, 136.6, 145.08, 146.78 (C-N), 171.16 (C=O); Вычислено, %: С: 73.34; Н: 6.59; N: 6.11. C₁₄H₁₅NO₂. Найдено, %: С: 73.72; Н: 6.92; N: 6.65.

4.4.3 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-(хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он 11с



Желтые кристаллы, выход 0.22 г (90%), т.пл. 210-211 °С; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O), 1636 (C=C), 1424 (CH₃), 1179 (C-N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., *J*/Гц, ацетон-*d*₆): 3.33 (с, 6Н, CH₃), 7.07 (с, 1Н, Fu), 7.28 (с, 1Н, =CH), 7.38 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar), 7.60 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 38.97, 45.67, 95.22, 101.45, 124.53, 128.61, 131.48, 143.67, 147.56, 170.03 (C=O); Вычислено, %: С: 62.53; Н: 4.84; N: 5.61; Cl: 14.20. C₁₃H₁₂ClNO₂. Найдено, %: С: 62.75; Н: 4.98; N: 5.82; Cl: 14.06.

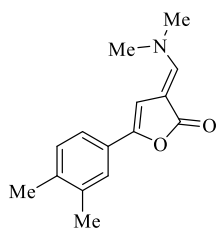
4.4.4 3-[(Диметиламино)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-он 11d



Желтые кристаллы, выход: 0.18 г (85%), т.пл. 206-207 °С; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O), 1630 (C=C), 1420 (CH₃), 1180 (C-N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., *J*/Гц, ацетон-*d*₆): 3.32 (с, 6Н, CH₃), 7.01 (с, 1Н, Fu), 7.21-7.25 (м, 2Н, Ar + 1Н, =CH), 7.36 (т, 2Н, *J* = 8.0, Ar), 7.61 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 38.80, 45.79, 95.24, 100.49, 123.07, 127.05, 128.51, 130.53, 131.09, 144.89, 147.15 (C-N), 171.09 (C=O); Вычислено, %: С: 72.54; Н: 6.09; N: 6.51. C₁₃H₁₃NO₂. Найдено, %: С: 71.99; Н: 5.87; N: 6.02.

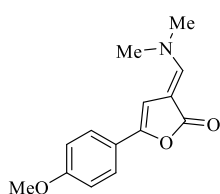
4.4.5 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(3,4-(диметилфенил)фуран-2(3*H*)-он 11е

Желтые кристаллы, выход 0.20 г (84%), т.пл. 207-209 °С; ИК-спектр, ν , cm^{-1} :



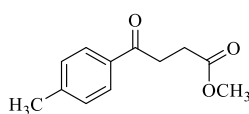
1711 (C=O), 1633 (C=C), 1424 (CH₃), 1177 (C-N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 2.24 (д, 6H, *J* = 4.0, CH₃), 3.30 (с, 6H, CH₃), 6.90 (с, 1H, Fu), 7.11 (д, 1H, *J* = 8.0, Ar), 7.21 (с, 1H, =CH), 7.33 (д, 1H, *J* = 8.0, Ar), 7.40 (с, 1H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 18.66, 18.90, 38.73, 45.70, 95.40, 99.31, 120.74, 124.80, 128.21, 129.70, 135.61, 136.52, 145.35, 146.56 (C-N), 171.18 (C=O); Вычислено, %: С: 74.05; Н: 7.04; N: 5.76. C₁₅H₁₇NO₂. Найдено, %: С: 74.45; Н: 7.42; N: 5.82.

4.4.6 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-(метоксифенил)фуран-2(3H)-он 11f



Коричневые кристаллы, выход 0.21 г (87%), т.пл. 186-187 °С; ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1708 (C=O), 1640 (C=C), 1422 (CH₃), 1179 (C-N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 3.30 (с, 6H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 6.83 (с, 1H, Fu), 6.94 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar), 7.19 (с, 1H, =CH); 7.55 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 38.73, 45.70, 54.68, 95.46, 98.30, 114.01, 123.32, 124.59, 129.22, 145.16, 146.33 (C-N), 171.20 (C=O); Вычислено, %: С: 68.56; Н: 6.16; N: 5.71. C₁₄H₁₅NO₃. Найдено, %: С: 69.01; Н: 6.13; N: 5.99.

4.5 Метил 4-оксо-(*n*-толил)бутаноат 13b

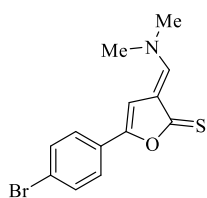


В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль *n*-толилоксобутановой кислоты **12b**, 1 ммоль ДМФА-ДМА **10** и 10 мл толуола. Реакцию проводят при кипячении, затем реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе и остаток затирают в воде, выпавший порошок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Порошок бежевого цвета, выход 0.16 г (80%), т.пл. 53-54 °С; ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.69 (т, 2H, *J* = 8.0, CH₂), 3.32 (т, 2H, *J* = 8.0, CH₂), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 7.34 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar), 7.92 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar); Вычислено, %: С: 69.89; Н: 6.84. C₁₂H₁₄O₃. Найдено, %: С: 69.31; Н: 6.15.

4.6 3-[(Диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионы 15a-f (общая методика)

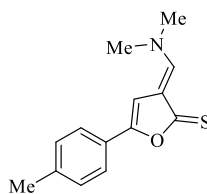
Смесь 1 ммоль 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-она **11a-f**, 1 ммоль реагента Лавессона в 10 мл бензола помещают в плоскодонную колбу, снабженную дефлегматором, и нагревают при температуре 80 °С при постоянном перемешивании в течение 30 минут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом и очищают перекристаллизацией из EtOH.

4.6.1 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-бромфенил)фуран-2(3H)-тион 15a



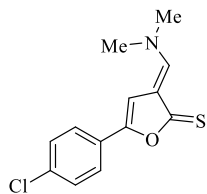
Желтые кристаллы, выход 0.21 г (68%), т. пл. 201-203°С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1621 (C=C), 1341 (CH_3), 1210 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон- d_6): 3.51 (с, 3H, CH_3), 3.58 (с, 3H, CH_3), 7.30 (с, 1H, Fu), 7.45 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.72 (д, 2H, $J = 12.0$, Ar), 8.11 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 39.92 (CH_3), 47.83 (CH_3), 102.81 (4-Fu), 114.53 (3-Fu), 125.01, 128.90, 150.13 (5-Fu), 155.10 (C=C_{экзо}), 198.73 (C=S); Вычислено, %: C: 50.33; H: 3.90; N: 4.52; S: 10.33; Br: 25.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOSBr}$. Найдено, %: C: 50.85; H: 4.31; N: 5.03; S: 10.85; Br: 26.21.

4.6.2 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3H)-тион 15b



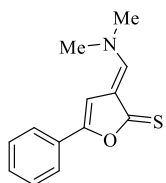
Желтые кристаллы, выход 0.21 г (86%), т. пл. 199-200°С; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=C), 1347 (CH_3), 1215 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон- d_6): 2.33 (с, 3H, CH_3 _{толил}), 3.47 (с, 3H, CH_3), 3.54 (с, 3H, CH_3), 7.12 (с, 1H, Fu), 7.21 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.58 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 8.05 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 20.31 (CH_3 _{толил}), 39.72 (CH_3), 47.42 (CH_3), 100.92 (4-Fu), 114.61 (3-Fu), 123.48, 127.06, 129.27, 137.32, 151.64 (5-Fu), 154.56 (C=C_{экзо}), 198.79 (C=S); Вычислено, %: C: 68.54; H: 6.16; N: 5.71; S: 13.07. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}$. Найдено, %: C: 68.03; H: 6.44; N: 6.11; S: 13.55.

4.6.3 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 15c



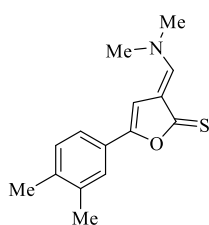
Желтые кристаллы, выход 0.23 г (90%), т. пл. 190-191°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1623 (C=C), 1343 (CH_3), 1213 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.49 (с, 3H, CH_3), 3.57 (с, 3H, CH_3), 7.27 (с, 1H, Fu), 7.42 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.69 (д, 2H, $J = 12.0$, Ar), 8.09 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 39.85 (CH_3), 47.72 (CH_3), 102.75 (4-Fu), 114.49 (3-Fu), 124.99, 128.81, 150.10 (5-Fu), 155.09 (C=C_{экзо}), 198.66 (C=S); Вычислено, %: C: 58.75; H: 4.55; N: 5.27; S: 12.96; Cl: 13.34. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$. Найдено, %: C: 58.59; H: 4.05; N: 5.73; S: 13.21; Cl: 12.94.

4.6.4 3-[(Диметиламино)метилен]-5-фенилфуран-2(3H)-тион 15d



Желтые кристаллы, выход 0.19 г (84%), т. пл. 158-160°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=C), 1350 (CH_3), 1209 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.48 (с, 3H, CH_3), 3.55 (с, 3H, CH_3), 7.19 (с, 1H, Fu), 7.25-7.28 (м, 1H, Ar) 7.37-7.41 (м, 2H, Ar), 7.68-7.70 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 8.07 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 39.76 (CH_3), 47.45 (CH_3), 101.82 (4-Fu), 114.58 (3-Fu), 123.46, 127.42, 128.63, 129.75, 151.34 (5-Fu), 154.76 (C=C_{экзо}), 198.88 (C=S); Вычислено, %: C: 67.50; H: 5.67; N: 6.06; S: 13.86. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$. Найдено, %: C: 67.85; H: 6.05; N: 6.43; S: 14.05

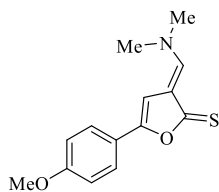
4.6.5 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(3,4-диметилфенил)фуран-2(3H)-тион 15e



Желтые кристаллы, выход 0.21 г (82%), т. пл. 214-215°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1629 (C=C), 1340 (CH_3), 1215 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 2.26 (д, 6H, $J = 8.0$, CH_3), 3.47 (с, 3H, CH_3), 3.54 (с, 3H, CH_3), 7.10 (с, 1H, Fu), 7.15 (д, 1H, $J = 8.0$, Ar), 7.40 (д, 1H, $J = 8$, Ar), 7.48 (д, 1H, $J = 8.0$, Ar), 8.05 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 18.69 (CH_3), 39.73 (CH_3), 47.44 (CH_3), 54.83 (CH_3), 100.77 (4-Fu), 114.65 (3-Fu), 121.09, 124.61, 127.41, 129.84, 136.06, 136.76, 151.75 (5-Fu), 154.49 (C=C_{экзо}), 198.69

(C=S); Вычислено, %: C: 69.46; H: 6.61; N: 5.40; S: 12.36. C₁₅H₁₇NOS. Найдено, %: C: 69.89; H: 6.07; N: 5.91; S: 12.82.

4.6.6 3-[(Диметиламино)метилен]-5-(4-метоксифенил)фуран-2(3H)-тион **15f**

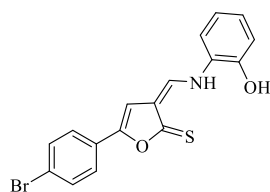


Желтые кристаллы, выход 0.20 г (77%), т. пл. 215-217°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1631 (C=C), 1345 (CH₃), 1211 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 3.44 (с, 3H, CH₃), 3.52 (с, 3H, CH₃), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 7.10 (с, 1H, Fu), 7.15 (д, 1H, *J* = 8.0, Ar), 7.40 (д, 1H, *J* = 8, Ar), 7.48 (д, 1H, *J* = 8.0, Ar), 8.05 (с, 1H, =CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 39.81 (CH₃), 47.27 (CH₃), 54.79 (CH₃), 55.21 (OCH₃), 100.80 (4-Fu), 114.67 (3-Fu), 121.11, 124.63, 127.40, 129.87, 136.12, 136.80, 151.79 (5-Fu), 154.51 (C=C_{экс}), 198.72 (C=S); Вычислено, %: C: 64.34; H: 5.79; N: 5.36; S: 12.27. C₁₄H₁₅NO₂S. Найдено, %: C: 64.86; H: 6.31; N: 5.97; S: 12.79.

4.7 (Z)-3-(((2-R-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3H)-тионы **17a-j** (общая методика)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тиона **15a-f**, 1 ммоль соответствующего ароматического амина **16** (2-аминофенол, 1,2-фенилендиамин, 2-амино-4-метилфенол) и 10 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 40 минут, по окончании реакции растворитель упаривают на роторном испарителе и затирают остаток в воде, осадок отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией в толуоле.

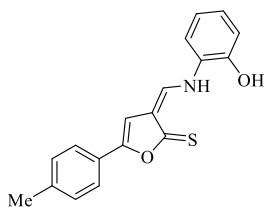
4.7.1 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-(4-бромфенил)фуран-2(3H)-тион **17a**



Красные кристаллы, выход 0.22 г (58%), т. пл. 215-217°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3478 (NH), 3395 (OH), 1642 (C=C), 1096 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 6.90–7.02 (м, 2H, Ar), 7.05 (с, 1H, Fu), 7.11 (т, 1H, *J* = 7.7 Ar), 7.62–7.68 (м, 4H, Ar), 7.69 (д, 1H, *J* = 8.1, Ar), 8.94 (д, 1H, *J* = 12.6, =CH), 10.68 (с, 1H, OH), 13.25 (д, 1H, *J* = 12.6, NH). ЯМР ¹³C

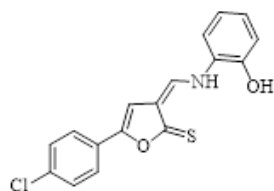
(100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 106.62 (4-Fu), 115.44 (3-Fu), 116.54, 116.90, 120.52, 121.05, 125.75, 126.53, 127.38, 128.60, 132.36, 145.73 (C=C_{экзо}), 147.79 (C-OH), 150.38 (5-Fu), 188.40 (C=S); Вычислено, %: C: 54.56; H: 3.23; N: 3.74; S: 8.57; Br: 21.35. C₁₇H₁₂NO₂SBr. Найдено, %: C: 54.93; H: 3.81; N: 4.23; S: 8.95; Br: 21.79.

4.7.2 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3H)-тион 17b



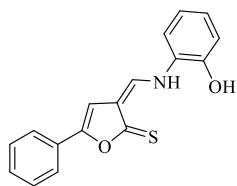
Красные кристаллы, выход 0.24 г (78%), т. пл. 219-221°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3471 (NH), 3416 (OH), 1635 (C=C), 1093 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 2.31 (с, 3H, CH₃), 6.88–6.97 (м, 2H, Ar+Fu), 6.98 (д,д, 1H, $J = 8.1, 1.4$, Ar), 7.05–7.14 (м, 1H, Ar), 7.24 (д, 2H, $J = 7.9$, Ar), 7.56 (д, 2H, $J = 7.8$, Ar), 7.67 (д, 1H, $J = 8.1$, Ar), 8.91 (д, 1H, $J = 14.0$, =CH), 10.62 (с, 1H, OH), 13.19 (д, 1H, $J = 14.1$, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.32 (CH₃), 104.67 (4-Fu), 115.53 (3-Fu), 116.49, 116.73, 120.51, 123.82, 126.66, 126.74, 127.16, 129.99, 137.81, 145.16 (C=C_{экзо}), 147.69 (C-OH), 151.77 (5-Fu), 188.42 (C=S); Вычислено, %: C: 69.88; H: 4.89; N: 4.53; S: 10.36. C₁₈H₁₅NO₂S. Найдено, %: C: 70.13; H: 5.14; N: 4.91; S: 10.82.

4.7.3 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 17c



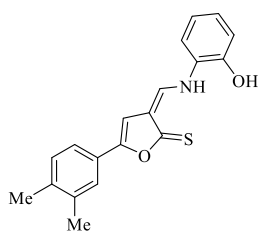
Красные кристаллы, выход 0.25 г (76%), т. пл. 220-221°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3473 (NH), 3412 (OH), 1639 (C=C), 1091 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 6.90-7.02 (м, 2H, Ar), 7.04 (с, 1H, Fu), 7.11 (т, 1H, $J = 7.7$, Ar), 7.48 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 7.69 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 8.95 (д, 1H, $J = 14.1$, =CH), 10.65 (уш. с, 1H, OH), 13.24 (д, 1H, $J = 14.2$, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 106.53 (4-Fu), 115.42 (3-Fu), 116.52, 116.90, 120.52, 125.52, 126.53, 127.38, 128.27, 129.48, 132.52, 145.73 (C=C_{экзо}), 147.78 (C-OH), 150.34 (5-Fu), 188.38 (C=S); Вычислено, %: C: 61.91; H: 3.67; N: 4.25; S: 9.72; Cl: 10.75. C₁₇H₁₂NO₂SCl. Найдено, %: C: 62.39; H: 4.07; N: 4.78; S: 11.21.

4.7.4 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-фенилфуран-2(3H)-тион 17d



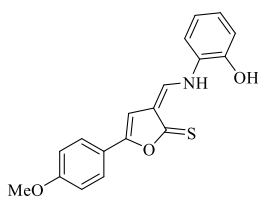
Красные кристаллы, выход 0.22 г (77%), т. пл. 213-215°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (NH), 3306 (OH), 1640 (C=C), 1098 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 6.94-7.10 (м, 5H, Ar+Fu), 7.30-7.67 (м, 5H, Ar), 8.94 (д, 1H, $J = 14.1$, =CH), 10.63 (с, 1H, OH), 13.22 (д, 1H, $J = 14.1$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 105.64 (4-Fu), 115.45 (3-Fu), 116.48, 116.80, 120.52, 123.80, 126.58, 127.27, 128.28, 129.44, 145.48 (C=C_{экзо}), 147.72 (C-OH), 151.50 (5-Fu), 188.39 (C=S); Вычислено, %: C: 69.13; H: 4.44; N: 4.74; S: 10.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Найдено, %: C: 69.50; H: 4.97; N: 5.11; S: 11.21.

4.7.5 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-(3,4-диметилфенил)фуран-2(3H)-тион 17e



Красные кристаллы, выход 0.23 г (74%), т. пл. 222-224°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3474 (NH), 3307 (OH), 1638 (C=C), 1097 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3), 6.95 (т, 2H, $J = 8.0$, Ar), 6.93 (т, 1H, $J = 8.0$, Ar), 7.55 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.67 (д, 1H, $J = 8.0$, Ar), 7.09 (с, 1H, Fu), 8.90 (д, 1H, $J = 16.0$, =CH), 10.63 (с, 1H, OH), 13.18 (д, 1H, $J = 16.0$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 19.21 (CH_3), 20.25 (CH_3), 104.73 (4-Fu), 115.50 (3-Fu), 116.55, 116.71, 120.53, 123.81, 126.42, 127.10, 130.04, 137.80, 145.11 (C=C_{экзо}), 146.94 (C-OH), 151.77 (5-Fu), 188.40 (C=S); Вычислено, %: C: 66.44; H: 4.65; N: 4.30; S: 9.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 66.99; H: 5.07; N: 4.81; S: 10.21.

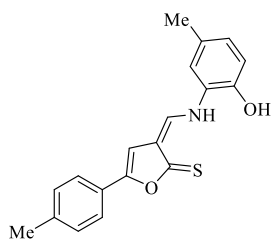
4.7.6 (Z)-3-(((2-Гидроксифенил)амино)метилен)-5-(4-метоксифенил)фуран-2(3H)-тион 17f



Красные кристаллы, выход 0.25 г (76%), т. пл. 220-221°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3470 (NH), 3305 (OH), 1638 (C=C), 1094 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 3.82 (с, 3H, CH_3), 6.89-7.01 (м, 2H, Ar), 7.09-7.13 (т, 1H, $J = 16.0$, Ar), 7.47 (д, 2H,

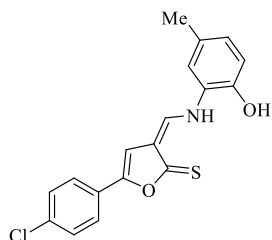
$J = 8.3$, Ar), 7.72-7.65 (м, 3H, Ar), 8.95 (д, 1H, $J = 14.0$, =CH), 10.67 (с, 1H, OH), 13.25 (д, 1H, $J = 14.1$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 55.3 (OCH₃), 104.61 (4-Fu), 115.55 (3-Fu), 116.41, 116.73, 120.50, 123.84, 126.48, 127.19, 130.01, 137.85, 145.11 (C=C_{экзо}), 147.21 (C-OH), 151.83 (5-Fu), 187.98 (C=S); Вычислено, %: C: 66.44; H: 4.65; N: 4.30; S: 9.85. C₁₈H₁₅NO₃S. Найдено, %: C: 66.99; H: 5.07; N: 4.81; S: 10.21.

4.7.7 (Z)-3-(((2-гидрокси-5-метилфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3H)-тион 17g



Красные кристаллы, выход 0.22 г (70%), т.пл. 205-206°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3473 (NH), 3211 (OH), 1642 (C=C), 1319 (CH₃), 1100 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 6.85-6.91 (м, 3H, Ar+Fu), 7.23 (д, 2H, $J = 7.8$, Ar), 7.49–7.59 (м, 3H, Ar), 8.89 (д, 1H, $J = 14.0$, =CH), 10.35 (с, 1H, OH), 13.16 (д, 1H, $J = 14.0$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 20.86 (CH₃), 21.33 (CH₃), 104.66 (4-Fu), 115.47 (3-Fu), 116.34, 116.96, 123.81, 126.24, 126.74, 127.63, 129.48, 129.98, 133.65, 137.77, 144.99 (C=C_{экзо}), 145.43 (C-OH), 151.71 (5-Fu), 188.20 (C=S); Вычислено, %: C: 70.56; H: 5.30; N: 4.33; S: 9.91. C₁₉H₁₇NO₂S. Найдено, %: C: 69.98; H: 5.87; N: 4.91; S: 10.22.

4.7.8 (Z)-3-(((2-гидрокси-5-метилфенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 17h

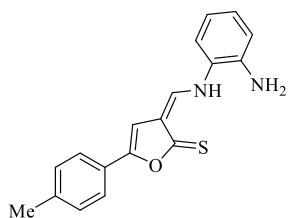


Красные кристаллы, выход 0.25 г (74%), т. пл. 209-210°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3469 (NH), 3225 (OH), 1650 (C=C), 1326 (CH₃), 1092 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.26 (с, 3H, CH₃). 6.85-6.92 (м, 2H, Ar), 7.02 (с, 1H, Fu), 7.47 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 7.53 (с, 1H, Ar), 7.68 (д, 2H, $J = 8.1$, Ar), 8.95 (д, 1H, $J = 14.1$, =CH), 10.40 (с, 1H, OH), 13.21 (д, 1H, $J = 14.2$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 20.84 (CH₃), 106.51 (4-Fu), 115.37 (3-Fu), 116.39, 117.12, 125.50, 126.12, 127.86, 128.27, 129.46, 129.50, 132.48, 145.54 (C=C_{экзо}), 150.29 (5-Fu), 188.20 (C=S); Вычислено, %:

C: 62.88; H: 4.10; N: 4.07; S: 9.32; Cl: 10.31. C₁₈H₁₄NO₂SCl. Найдено, %: C: 63.21; H: 4.59; N: 4.61; S: 9.82; Cl: 10.85.

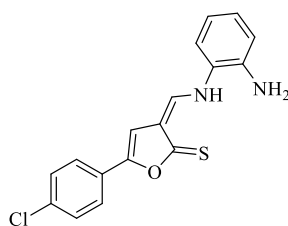
4.7.9 (Z)-3-(((2-аминофенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион

17i



Красные кристаллы, выход 0.22 г (72%), т.пл. 200-202°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390 (NH₂), 3280 (NH), 1657 (C=C), 1316 (CH₃), 1090 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.32 (с, 3H, CH₃). 5.11 (с, 2H, NH₂), 6.78 (т, 1H, *J* = 7.6, Ar), 6.92 (д, 2H, *J* = 7.5, Ar+Fu), 7.06 (т, 1H, *J* = 7.4, Ar), 7.25 (т, *J* = 7.9, 2H, Ar), 7.48 (д,д, 2H, *J* = 11.4, 8.0, Ar), 7.56 (д, 2H, *J* = 7.9, Ar), 8.83 (д, 1H, *J* = 11.7, =CH), 13.11 (д, 1H, *J* = 11.6, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 21.33 (CH₃), 104.67 (4-Fu), 115.45 (3-Fu), 116.58, 117.54, 118.87, 119.03, 123.77, 123.89, 125.93, 126.78, 127.78, 130.16, 137.75, 139.89, 147.62 (C=C_{экзо}), 149.31 (C-NH₂), 151.68 (5-Fu), 187.52 (C=S); Вычислено, %: C: 70.10; H: 5.23; N: 9.08; S: 10.42. C₁₈H₁₆N₂OS. Найдено, %: C: 70.64; H: 5.77; N: 9.59; S: 10.82.

4.7.10 (Z)-3-(((2-аминофенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тион 17j

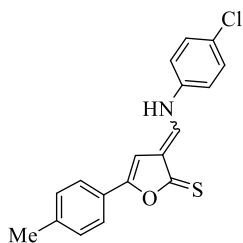


Красные кристаллы, выход 0.25 г (76%), т.пл. 219-221°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3394 (NH₂), 3282 (NH), 1655 (C=C), 1095 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 5.13 (с, 2H, NH₂), 6.78 (т, 1H, *J* = 7.7, Ar), 6.92 (д, 1H, *J* = 7.9, Ar), 7.03-7.08 (м, 2H, Ar+Fu), 7.46-7.52 (м, 3H, Ar), 7.69 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar) 8.87 (д, 1H, *J* = 12.0, =CH), 13.16 (д, 1H, *J* = 12.0, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 106.53 (4-Fu), 115.36 (3-Fu), 118.88, 119.20, 125.47, 125.63, 125.84, 128.20, 129.50, 139.92, 148.17 (C=C_{экзо}), 150.24 (5-Fu), 187.70 (C=S); Вычислено, %: C: 62.10; H: 3.99; N: 8.52; S: 9.75. C₁₇H₁₃N₂OSCl. Найдено, %: C: 62.60; H: 4.52; N: 8.93; S: 10.34.

4.8 (*E,Z*)-3-(((*R*-(гет)арил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы 19а-н (общая методика)

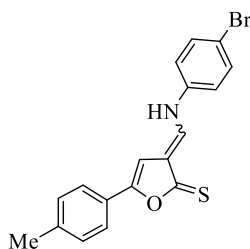
В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тиона **15b,c**, 1 ммоль соответствующего ароматического **18** или гетероциклического амина **20** (4-хлоранилин, 4-броманилин, 3,5-дихлоранилин, 4-аминобензойная кислота, 3-амино-5-метилпиразол) и 10 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 10-15 минут, по окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, сушат.

4.8.1 (*E,Z*)-3-(((4-Хлорфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион 19а



Красные кристаллы, выход 0.24 г (76%), т.пл. 205-207°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3286 (NH), 1642 (C=C), 1104 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.32 (д, 6H, $J = 4.7$), 6.90 (с, 0.54H, Fu), 7.18 (с, 0.46H, Fu), 7.26 (д.д, 2H, $J = 13.0, 7.9$, Ar), 7.41–7.61 (м, 11H, Ar), 8.22 (д, $J = 13.9, 0.46\text{H}$, =CH), 8.92 (д, $J = 13.5, 0.54\text{H}$, =CH), 11.34 (д, $J = 13.8, 0.46\text{H}$, NH), 13.33 (д, $J = 13.6, 0.54\text{H}$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.38 (CH₃), 100.35 (4-Fu), 104.39 (4-Fu), 115.35 (3-Fu), 119.74 (3-Fu), 120.35, 123.97, 124.18, 126.45, 130.02, 130.20, 130.23, 130.35, 130.56, 138.69, 143.80 (C=C_{экзо}), 146.87 (C=C_{эндо}), 152.37 (5-Fu), 152.83 (5-Fu), 189.28 (C=S), 198.66 (C=S); Вычислено, %: С: 65.95; Н: 4.30; N: 4.27; S: 9.78; Cl: 10.81. С₁₈Н₁₄НОSCl. Найдено, %: С: 66.42; Н: 4.78; N: 4.61; S: 10.29; Cl: 11.08.

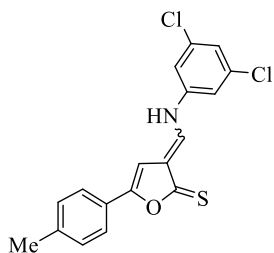
4.8.2 (*E,Z*)-3-(((4-Бромфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион 19б



Красные кристаллы, выход 0.26 г (72%), т.пл. 209-210°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3282 (NH), 1648 (C=C), 1103 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.32 (д, 3H, $J = 4.6$, CH₃), 6.89 (с, 0.56H, Fu), 7.18 (с, 0.44H, Fu), 7.26 (д.д, 4H, $J = 13.4, 7.9$, Ar), 7.35–7.42 (м, 2H, Ar), 7.46–7.69 (м, 8H, Ar), 8.22 (с, 0.44H, =CH), 8.91 (д, 0.56H, $J = 13.5$,

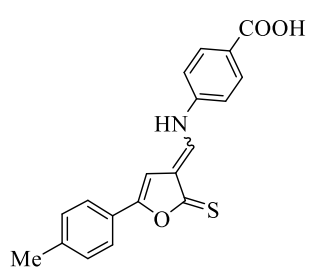
=CH), 11.30 (с, 0.44Н, NH), 13.31 (д, $J = 13.5$, 0.56Н, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.35 (CH₃), 100.40 (4-Fu), 104.30 (4-Fu), 115.31 (3-Fu), 117.66 (3-Fu), 118.59, 119.06, 120.07, 120.63, 123.97, 124.15, 126.33, 130.09, 133.06, 133.25, 137.81, 143.64 (C=C_{экзо}), 146.61 (C=C_{экзо}), 152.81 (5-Fu), 152.35 (5-Fu), 189.38 (C=S), 198.75 (C=S); Вычислено, %: С: 58.07; Н: 3.79; N: 3.76; S: 8.61; Br: 21.46. C₁₈H₁₄NOSBr. Найдено, %: С: 58.51; Н: 4.04; N: 4.10; S: 8.97; Br: 21.98.

4.8.3 (*E,Z*)-3-(((3,5-Дихлорфенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион 19с



Красные кристаллы, выход 0.24 г (68%), т.пл. 215-216°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3285 (NH), 1650 (C=C), 1105 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.33 (с, 6Н, CH₃), 6.87 (с, 0.53Н, Fu), 7.14 (с, 0.47Н, Fu), 7.27 (т, 4Н, $J = 10.3$, Ar), 7.38 (с, 1Н, Ar), 7.45 (с, 1Н, Ar), 7.47-7.56 (м, 4Н, Ar), 7.59 (д, 2Н, $J = 7.8$, Ar), 7.69 (с, 2Н, Ar), 8.21 (с, 0.53Н, =CH), 8.92 (д, $J = 13.1$, 0.47Н, =CH), 11.13 (с, 0.53Н, NH), 13.08 (д, 0.4Н, $J = 13.3$, NH); Вычислено, %: С: 59.68; Н: 3.62; N: 3.87; S: 8.85; Cl: 19.57. C₁₈H₁₃NOSCl₂. Найдено, %: С: 59.89; Н: 3.97; N: 4.09; S: 8.99; Cl: 19.83.

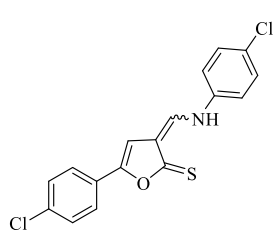
4.8.4 (*E,Z*)-3-(((4-Карбоксифенил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион 19d



Красные кристаллы, выход 0.25 г (76%), т.пл. 252-254°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280 (NH), 1679 (C=O); 1652 (C=C), 1110 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.32 (д, 6Н, $J = 5.1$, CH₃), 6.92 (с, 0.53Н, Fu), 7.20-7.32 (м, 4Н, Ar+0.47Н, Fu), 7.51 (д.д, 4Н, $J = 12.3$, 8.2, Ar), 7.60 (д.д, $J = 12.1$, 8.2, 3Н, Ar), 7.99 (т, 3Н $J = 7.7$, Ar), 8.28 (с, 0.53Н, =CH), 9.00 (д, 0.47Н, $J = 13.4$, =CH), 11.39 (с, 0.47Н, NH), 12.93 (с, 1Н, OH), 13.34 (д, 0.53Н, $J = 13.5$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.39 (CH₃), 100.32 (4-Fu), 104.28 (4-Fu), 117.48 (3-Fu), 118.22 (3-Fu), 119.68, 124.06, 124.28, 127.21, 130.03, 130.22, 131.73, 131.77, 138.88, 142.70, 143.42 (C=C_{экзо}), 146.14 (C=C_{экзо}), 152.70 (5-Fu), 153.21 (5-Fu), 166.99 (C=O), 167.11 (C=O),

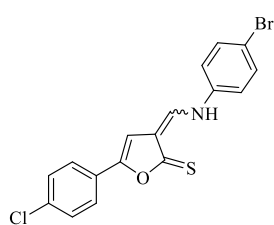
190.18 (C=S), 199.48 (C=S); Вычислено, %: C: 67.64; H: 4.48; N: 4.15; S: 9.50. C₁₉H₁₅NO₃S. Найдено, %: C: 67.99; H: 4.83; N: 4.89; S: 9.97.

4.8.5 (E,Z)-3-(((4-Хлорфенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 19e



Красные кристаллы, выход 0.26 г (75%), т.пл. 202-203°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3291 (NH), 1647 (C=C), 1092 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 7.03 (с, 0.54H, Fu), 7.28 (с, 0.46H, Fu), 7.47-7.63 (м, 7H, Ar), 7.70 (д, 1H, *J* = 8.0, Ar), 8.25 (с, 0.54H, =CH), 8.96 (д, 0.46H, *J* = 12.0, =CH), 11.45 (с, 0.46H, NH), 13.37 (д, 0.54H, *J* = 12.0, NH); Вычислено, %: C: 58.63; H: 3.18; N: 4.02; S: 9.21; Cl: 20.36. C₁₇H₁₁NOSCl₂. Найдено, %: C: 59.09; H: 3.67; N: 4.63; S: 9.72; Cl: 20.85.

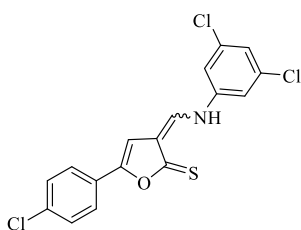
4.8.6 (E,Z)-3-(((4-Бромфенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 19f



Красные кристаллы, выход 0.28 г (73%), т.пл. 206-207°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3292 (NH), 1648 (C=C), 1094 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 7.04 (с, 0.52H, Fu), 7.28 (с, 0.48H, Fu), 7.52 (д, д, 3H, *J* = 13.4, Ar), 7.62 (д, 2H, *J* = 8.3, Ar), 7.64-7.74 (м, 2H, Ar), 8.26 (с, 0.48H, =CH), 8.97 (д, 0.52H, *J* = 13.6, =CH), 11.45 (с, 0.48H, NH), 13.35 (д, 0.52H, *J* = 13.6, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 102.06 (4-Fu), 106.21 (4-Fu), 115.31 (3-Fu), 117.89 (3-Fu), 118.83, 125.63, 125.63, 127.97, 129.61, 132.89, 133.13, 137.81, 138.99, 144.57 (6-Fu), 147.39 (6-Fu), 150.94 (5-Fu), 151.41 (5-Fu), 189.38 (C=S), 198.52 (C=S); Вычислено, %: C: 52.00; H: 2.82; N: 3.57; S: 8.16; Cl: 9.03; Br: 20.35. C₁₇H₁₁NOSClBr. Найдено, %: C: 52.49; H: 3.2; N: 3.92; S: 8.64; Cl: 9.57; Br: 20.84.

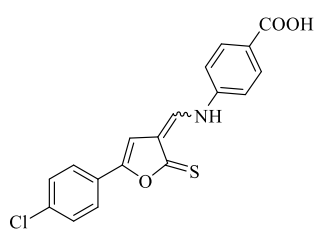
4.8.7 (E,Z)-3-(((3,5-Дихлорфенил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 19g

Красные кристаллы, выход 0.25 г (67%), т.пл. 237-238°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3293 (NH), 1648 (C=C), 1095 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 7.00 (с, 0.57H, Fu), 7.24 (с, 0.43H, Fu), 7.40 (с, 1H, Ar), 7.46-7.54 (м, 3H, Ar), 7.63 (д, 1H,



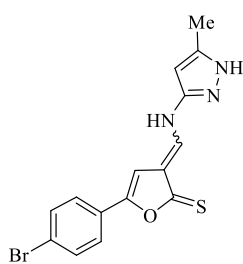
$J = 8.0$, Ar), 7.71 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 8.25 (с, 0.43H, =CH), 8.97 (д, 0.57H, $J = 12.0$, =CH), 11.27 (с, 0.43H, NH), 13.11 (д, 0.57H, $J = 12.0$, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 101.82 (4-Fu), 105.99 (4-Fu), 116.01 (3-Fu), 116.86 (3-Fu), 117.58, 124.62, 125.51, 125.84, 126.02, 127.81, 129.50, 129.73, 133.51, 135.54, 135.71 (Ar), 141.07, 142.19, 143.97 (6-Fu), 146.87 (6-Fu), 151.38 (5-Fu), 151.88 (5-Fu), 190.75 (C=S), 199.22 (C=S); Вычислено, %: С: 53.36; Н: 2.63; N: 3.66; S: 8.38; Cl: 27.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NOSCl}_3$. Найдено, %: С: 53.81; Н: 3.19; N: 4.12; S: 8.87; Cl: 28.37.

4.8.8 (E,Z)-3-[[4-(4-Карбоксифенил)амино]метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 19h



Красные кристаллы, выход 0.27 г (78%), т.пл. 272-274°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3277 (NH), 1677 (C=O), 1650 (C=C), 1098 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 7.03 (с, 0.55H, Fu), 7.30 (с, 0.45H, Fu), 7.44-7.54 (м, 3H, Ar), 7.57-7.65 (м, 2H, Ar), 7.69 (д, 1H, $J = 8.3$, Ar), 7.99 (д.д, 2H, $J = 8.5, 5.0$, Ar), 8.30 (с, 0.55H, =CH), 9.02 (д, 0.45H, $J = 13.5$, =CH), 11.51 (уш. с., 0.45H, NH), 12.96 (с, 2H, OH), 13.36 (д., $J = 13.5$ Гц, 0.55H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 102.00 (4-Fu), 106.09 (4-Fu), 115.84 (3-Fu), 117.62 (3-Fu), 118.33, 119.40, 125.74, 125.94, 127.42, 127.56, 127.84, 128.34, 129.48, 129.70, 131.70, 131.75, 132.94, 133.40, 133.71, 143.53 (6-Fu), 146.75 (6-Fu), 151.25 (5-Fu), 151.72 (5-Fu), 166.97 (C=O), 167.09 (C=O), 190.05 (C=S), 199.22 (C=S); Вычислено, %: С: 60.42; Н: 3.38; N: 3.91; S: 8.96; Cl: 9.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SCl}$. Найдено, %: С: 60.93; Н: 3.82; N: 4.51; S: 9.51; Cl: 10.48.

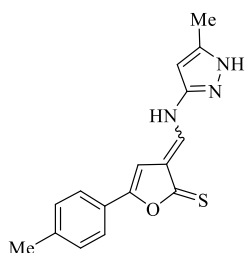
4.8.9 (E,Z)-3-[[5-Метил-1H-пиразол-3-ил]амино]метилен]-5-(4-бромфенил)фуран-2(3H)-тион 21a



Красные кристаллы, выход 0.25 г (70%), т.пл. 229-231°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3273 (NH), 3149 (NH), 1642 (C=C), 1092 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.24 (д, CH_3 , $J = 4.6$, 6H), 6.02 (с, 0.55H, $\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 6.30 (с, 0.45H, $\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 7.07 (с, 0.45H, Fu), 7.27 (с, 0.55H, Fu), 7.24 (т, 4H, $J = 8.9$, Ar), 7.48-7.56 (м, 2H, Ar),

7.57-7.68 (м, 7H, Ar), 8.36 (д, 0.55H, $J = 14.2$, =CH), 8.78 (д, 0.45H, $J = 13.8$, =CH), 11.89 (д, 0.45H, $J = 14.3$, NH_{пиразол}), 12.54 (с, 0.55H, NH), 12.64 (с, 0.55H, NH_{пиразол}), 13.35 (д, $J = 13.8$, 0.45H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 11.15 (CH₃), 21.36 (CH₃), 93.75 (CH_{пиразол}), 93.91 (CH_{пиразол}), 102.26 (4-Fu), 106.53 (4-Fu), 114.38 (3-Fu), 117.42 (3-Fu), 121.60, 125.77, 125.94, 126.09, 128.44, 132.38, 132.55, 137.90, 138.37, 141.33, 141.56, 145.12 (C=C_{экзо}), 147.72 (C=C_{экзо}), 147.89, 148.60, 150.71 (5-Fu), 150.94 (5-Fu), 188.44 (C=S), 197.82 (C=S); Вычислено, %: C: 49.74; H: 3.34; N: 11.60; S: 8.85; Br: 22.06 C₁₅H₁₂N₃OSBr. Найдено, %: C: 50.13; H: 3.71; N: 11.99; S: 9.27.

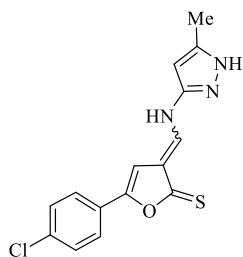
4.8.10 (E,Z)-3-(((5-Метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метилен)-5-(*n*-толил)фуран-2(3H)-тион 21b



Красные кристаллы, выход 0.20 г (69%), т.пл. 205-206°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3274 (NH), 3150 (NH), 1645 (C=C), 1092 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, ДМСО-*d*₆): 2.23 (с, CH₃, 6H), 2.31 (с, CH₃, 6H), 5.99 (с, 0.59H, CH_{пиразол}), 6.28 (с, 0.41H, CH_{пиразол}), 6.91 (с, 0.41H, Fu), 7.15 (с, 0.59H, Fu), 7.24 (т, 4H, $J = 8.9$, Ar), 7.45-7.57 (д,д, 2H, $J = 8.9$, 7.8, Ar), 8.33 (с, 0.59H, =CH), 8.72 (д, $J = 13.6$, 0.41H, =CH), 11.74 (уш.с, 0.41H, NH_{пиразол}), 12.49 (с, 0.59H, NH), 12.62 (с, 0.59H, NH_{пиразол}), 13.31 (д, $J = 13.6$, 0.41H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 11.17 (CH₃), 21.36 (CH₃), 25.94 (CH₃), 39.32 (CH₃), 93.58 (CH_{пиразол}), 93.81 (CH_{пиразол}), 100.45 (4-Fu), 104.51 (4-Fu), 114.53 (3-Fu), 117.69 (3-Fu), 123.83, 124.02, 126.36, 130.00, 130.13, 137.90, 138.37, 141.31, 141.59, 144.49 (C=C_{экзо}), 147.11 (C=C_{экзо}), 148.04, 148.77, 152.11 (5-Fu), 152.37 (5-Fu), 188.43 (C=S), 198.06 (C=S); Вычислено, %: C: 64.62; H: 5.08; N: 14.13; S: 10.78. C₁₆H₁₅N₃OS. Найдено, %: C: 64.97; H: 5.61; N: 14.64; S: 10.34.

4.8.11 (E,Z)-3-(((5-Метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метилен)-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3H)-тион 21c

Красные кристаллы, выход 0.22 г (71%), т.пл. 226-227°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH), 3148 (NH), 1649 (C=C), 1096 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, ДМСО-*d*₆): 2.24 (д, 6H, $J = 4.1$, CH₃), 6.01 (с, 0.55H, CH_{пиразол}), 6.30 (с, 0.45H,

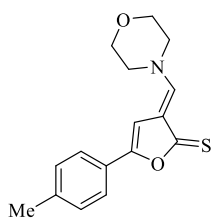


CH_{пирозол}), 7.05 (с, 0.45H, Fu), 7.26 (с, 0.55H, Fu), 7.49 (т, 2H, $J = 9.4$, Ar), 7.59 (д, 1H, $J = 8.3$, Ar), 7.66 (д, 1H, $J = 8.2$, Ar), 8.36 (с, 0.55H, =CH), 8.77 (д, 0.45H, $J = 13.8$, =CH), 11.87 (с, 0.55H, NH_{пирозол}), 12.51 (с, 0.55H, NH), 12.63 (с, 0.45H, NH_{пирозол}), 13.35 (д, 0.45H, $J = 13.8$, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 11.18 (CH₃), 93.72 (CH_{пирозол}), 93.89 (CH_{пирозол}), 102.21 (4-Fu), 106.36 (4-Fu), 114.45 (3-Fu), 117.53 (3-Fu), 125.53, 125.69, 127.92, 128.15, 129.49, 129.64, 132.62, 132.96, 141.40, 141.64, 145.22 (C=C_{экзо}), 147.63 (C=C_{экзо}), 147.94, 150.60 (5-Fu), 150.90 (5-Fu), 188.44 (C=S), 197.82 (C=S); Вычислено, %: С: 56.69; Н: 3.81; N: 13.22; S: 10.09; Cl: 11.16. C₁₅H₁₂N₃OSCl. Найдено, %: С: 57.07; Н: 4.36; N: 13.78; S: 10.57; Cl: 11.71.

4.9 3-(Морфолинометилиден)-5-арилфуран-2(3H)-тионы 23b,c (общая методика)

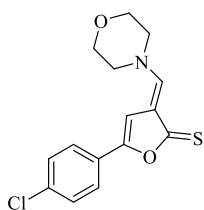
В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-[(диметиламино)метилиден]-5-арилфуран-2(3H)-тиона **19b,c**, 1 ммоль морфолина **22** и 10 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 40 минут, по окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, сушат.

4.9.1 3-(Морфолинометилиден)-5-(*n*-толил)-фуран-2(3H)-тион 23b



Оранжевые кристаллы, выход 0.20 г (67%), т.пл. 221-222°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1621 (C=C), 1082 (C=S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.80 (д.к, 6H, $J = 15.5$, 4.7, CH₂), 3.95 (т, 2H, $J = 4.8$, CH₂), 7.40 (с, 1H, Fu), 7.50 (д, 2H, $J = 8.0$, Ar), 7.67 (д, 2H, $J = 8.1$, Ar), 8.05 (с, 1H, =CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 21.61 (CH₃), 48.70 (CH₂), 55.75 (CH₂), 65.74 (CH₂), 66.83 (CH₂), 103.96 (4-Fu), 113.53 (3-Fu), 125.45, 128.32, 129.39, 131.30, 132.41, 150.15 (5-Fu), 153.87 (C=C_{экзо}), 197.61 (C=S); Вычислено, %: С: 66.87; Н: 5.96; N: 4.87; S: 11.16. C₁₆H₁₇NO₂S. Найдено, %: С: 67.31; Н: 6.43; N: 5.29; S: 11.59.

4.9.2 3-(Морфолинометилиден)-5-(4-хлорфенил)-фуран-2(3H)-тион 23с



Оранжевые кристаллы, выход 0.21 г (65%), т.пл. 239-240°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1623 (C=C), 1086 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 3.79 (д.к, 6H, $J = 15.6, 4.6$, CH_2), 3.93 (т, 2H, $J = 4.9$, CH_2), 7.41 (с, 1H, Fu), 7.48 (д, 2H, $J = 8.1$, Ar), 7.67 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 8.04 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 48.73 (CH_2), 55.77 (CH_2), 65.77 (CH_2), 66.81 (CH_2), 103.98 (4-Fu), 113.54 (3-Fu), 125.44, 128.31, 129.40, 131.32, 132.39, 150.11 (5-Fu), 153.99 (C=C_{экзо}), 197.59 (C=S); Вычислено, %: C: 58.53; H: 4.58; N: 4.55; S: 10.42; Cl: 11.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{SCl}$. Найдено, %: C: 58.96; H: 4.92; N: 4.88; S: 10.89; Cl: 11.87.

4.10 N-Арил-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метанимины 24a-f (общая методика)

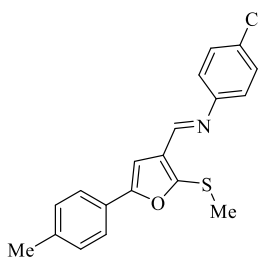
Метод А. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-(((R-фенил)амино)метилиден]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **19a-c,e-g**, 1 ммоль ДМФА-ДМА **10** и 10 мл толуола. Реакционную смесь кипятят в течение 2-5 минут, по окончании реакции реакционную смесь упаривают на роторном испарителе, образовавшийся остаток затирают в гексане.

Метод Б. В плоскодонную колбу, снабженную дефлегматором, помещают 1 ммоль 3-(((R-фенил)амино)метилиден]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **19a-c,e-g**, 1 ммоль КОН 10 мл этилового спирта. Перемешивают смесь до растворения исходного реагента, затем добавляют 1 ммоль иодметана и продолжают перемешивание при комнатной температуре до выпадения осадка конечного продукта (11-13 минут). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают этиловым спиртом.

4.10.1 N-(4-Хлорфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимин 24a

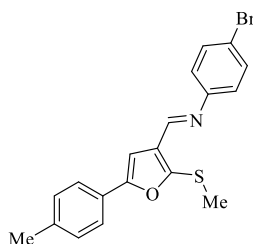
Желтые кристаллы, выход 0.27 г (80%), т.пл. 102-103°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 (C=N), 1604, 1565 (C=C), 818 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-

*d*₆): 2.32 (с, 3Н, CH₃_{ТОЛИЛ}), 2.59 (с, 3Н, CH₃), 7.18-7.29 (м, 4Н, Ar), 7.31 (с, 1Н, Fu), 7.40-7.48 (м, 2Н, Ar), 7.68 (д, 2Н, *J* = 7.9, Ar), 8.44 (с, 1Н, =CH). ЯМР ¹³С (100 МГц, δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 17.72 (CH₃), 21.34 (CH₃), 104.37 (4-Fu), 123.15, 124.29, 126.91, 127.73, 129.63, 129.84, 130.01, 130.59, 138.48, 150.09, 152.15 (C-S), 153.18 (C=C_{ЭКЗО}), 156.25 (5-Fu); Вычислено, %: С: 66.76; Н: 4.72; N: 4.10; S: 9.38; Cl: 10.37. C₁₉H₁₆NOSCl. Найдено, %: С: 67.23; Н: 5.13; N: 4.59; S: 9.76; Cl: 10.81.



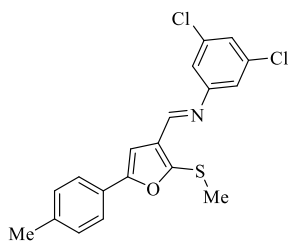
4.10.2 *N*-(4-Бромфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимин 24b

Желтые кристаллы, выход 0.30 г (79%), т.пл. 104-106°C; ИК спектр, ν, см⁻¹: 1620 (C=N), 1600, 1565 (C=C), 820 (C-S); ЯМР ¹Н (400 МГц, δ, м.д., *J*/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.32 (с, 3Н, CH₃_{ТОЛИЛ}), 2.58 (с, 3Н, CH₃), 7.19 (д, 2Н, *J* = 8.3, Ar), 7.25 (д, 2Н, *J* = 7.9, Ar), 7.31 (с, 1Н, Fu), 7.56 (д, 2Н, *J* = 8.5, Ar), 7.68 (д, 2Н, *J* = 7.9, Ar), 8.43 (с, 1Н, =CH). ЯМР ¹³С (100 МГц, δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 17.71 (CH₃), 21.35 (CH₃), 104.36 (4-Fu), 118.88, 123.55, 124.28, 126.89, 127.72, 129.35, 130.00, 132.55, 138.47, 151.27, 152.19 (C-S), 153.18 (C=C_{ЭКЗО}), 156.25 (5-Fu); Вычислено, %: С: 59.07; Н: 4.17; N: 3.63; S: 8.30; Br: 20.68. C₁₉H₁₆NOSBr. Найдено, %: С: 59.40; Н: 4.43; N: 4.02; S: 8.81; Br: 21.01.



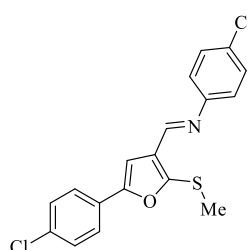
4.10.3 *N*-(3,5-Дихлорфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимин 24c

Желтые кристаллы, выход 0.30 г (81%), т.пл. 105-106°C; ИК спектр, ν, см⁻¹: 1621 (C=N), 1606, 1568 (C=C), 814 (C-S); ЯМР ¹Н (400 МГц, δ, м.д., *J*/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.32 (с, 3Н, CH₃_{ТОЛИЛ}), 2.61 (с, 3Н, CH₃), 7.18-7.32 (м, 5Н, Ar + Fu), 7.25 (д, 2Н, *J* = 7.9, Ar), 7.44 (т, 1Н, *J* = 1.9, Ar), 7.69 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar), 8.44 (с, 1Н, =CH). ЯМР ¹³С (100 МГц, δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 17.44 (CH₃), 21.36 (CH₃), 104.38 (4-Fu), 120.38, 125.35, 126.81, 127.04, 130.03, 134.93, 138.52, 153.21 (C-S), 154.69, 155.47 (C=C_{ЭКЗО}), 156.22



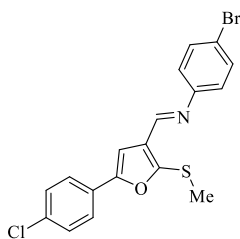
(5-Fu); Вычислено, %: C: 60.65; H: 4.02; N: 3.72; S: 8.52; Cl: 18.84. C₁₉H₁₅NOSCl₂.
Найдено, %: C: 60.99; H: 4.48; N: 4.14; S: 8.96; Cl: 19.10.

4.10.4 N-(4-Хлорфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метанимин 24e



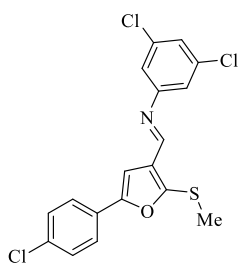
Желтые кристаллы, выход 0.27 г (76%), т.пл. 121-123°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1629 (C=N), 1608, 1567 (C=C), 820 (C-S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.60 (с, 3H, CH₃), 7.25 (д, 2H, *J* = 8.1, Ar), 7.43 (д, 3H, *J* = 8.3, Ar+Fu), 7.49 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar), 7.80 (д, 2H, *J* = 8.0, Ar), 8.43 (с, 1H, =CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 17.44 (CH₃), 106.03 (4-Fu), 123.16, 125.97, 127.39, 128.39, 129.49, 129.63, 130.65, 133.32, 150.77, 152.98 (C-S), 153.02 (C=C_{экзо}), 154.74 (5-Fu); Вычислено, %: C: 59.68; H: 3.62; N: 3.87; S: 8.85; Cl: 19.57. C₁₈H₁₃NOSCl₂. Найдено, %: C: 60.12; H: 3.97; N: 4.19; S: 9.27; Cl: 19.98.

4.10.5 N-(4-Бромфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метанимин 24f



Желтые кристаллы, выход 0.30 г (74%), т.пл. 115-118°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1625 (C=N), 1602, 1561 (C=C), 815 (C-S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.61 (с, 3H, CH₃), 7.19 (д, 2H, *J* = 8.3, Ar), 7.43-7.53 (м, 3H, Ar+Fu), 7.57 (д, 2H, *J* = 8.3, Ar), 7.82 (д, 2H, *J* = 8.3, Ar), 8.43 (с, 1H, =CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 17.38 (CH₃), 106.05 (4-Fu), 118.94, 123.56, 125.88, 125.99, 127.38, 128.41, 129.51, 132.56, 133.24, 151.19 (C-S), 153.04 (C=C_{экзо}), 154.76 (5-Fu); Вычислено, %: C: 53.16; H: 3.22; N: 3.44; S: 7.88; Cl: 8.72; Br: 19.65. C₁₈H₁₃NOSClBr. Найдено, %: C: 53.58; H: 3.79; N: 3.89; S: 8.16; Cl: 9.16; Br: 20.03.

4.10.6 N-(3,5-Дихлорфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метанимин 24g

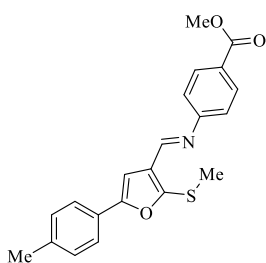


Желтые кристаллы, выход 0.28 г (78%), т.пл. 105-106°C; ИК спектр, ν , см^{-1} : 1624 (C=N), 1603, 1561 (C=C), 810 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.63 (с, 3H, CH₃), 7.30 (д, 3H, $J = 1.8$ Ar), 7.44 (с, 1H, Fu), 7.51 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 7.82 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 8.45 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 17.08 (CH₃), 106.15 (4-Fu), 119.91, 120.44, 125.45, 126.01, 128.40, 129.54, 129.63, 130.64, 133.36, 135.00, 150.76, 153.99 (C-S), 154.69 (5-Fu), 155.33 (C=C_{экзо}); Вычислено, %: C: 54.50; H: 3.05; N: 3.53; S: 8.08; Cl: 26.81. C₁₈H₁₂NOSCl₃. Найдено, %: C: 55.01; H: 3.44; N: 3.94; S: 8.47; Cl: 27.08.

4.11 Метил 4-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метиленамино)-бензоаты 26a,b (общая методика)

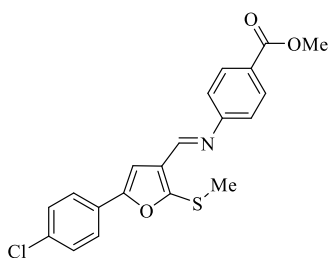
В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-[[[(4-карбоксифенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тиона **19d,h**, 2 ммоль ДМФА-ДМА **10** и 10 мл толуола. Реакционную смесь кипятят в течение 30 минут, по окончании реакции реакционную смесь упаривают на роторном испарителе, образовавшийся остаток затирают в гексане.

4.11.1 Метил 4-(((2-(метилтио)-5-(*p*-толил)фуран-3-ил)метиленамино)-бензоат **26a**



Оранжевые кристаллы, выход 0.30 г (83%), т.пл. 62-64°C; ИК спектр, ν , см^{-1} : 1721 (C=O); 1626 (C=N), 1592, 1489 (2C=C), 766 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.60 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 7.23-7.36 (м, 5H, Ar+Fu), 7.69 (д, 2H, $J = 7.7$, Ar), 7.98 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 8.45 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 17.55 (CH₃), 21.37 (CH₃), 52.59 (OCH₃), 104.39 (4-Fu), 121.65, 124.31, 126.80, 127.27, 129.96, 130.08, 130.95, 131.02, 138.52, 152.81 (C-S-CH₃), 154.20 (C=C_{экзо}), 154.92, 156.33, 166.41 (C=O); Вычислено, %: C: 69.02; H: 5.24; N: 3.83; S: 8.77. C₂₁H₁₉NO₃S. Найдено, %: C: 69.41; H: 5.79; N: 4.15; S: 9.23.

4.11.2 Метил 4-(((2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метилен)амино)-бензоат 26b

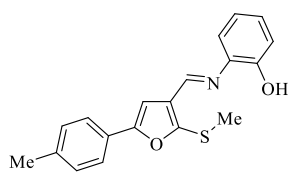


Оранжевые кристаллы, выход 0.31 г (81%), т.пл. 110-111°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O); 1624 (C=N), 1580, 1480 (2C=C), 773 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.62 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 7.31 (д, 2H, $J = 8.1$, Ar), 7.45-7.54 (м, 3H, Ar+Fu), 7.82 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 7.82 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 8.45 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 17.21 (CH₃), 52.51 (OCH₃), 106.11 (4-Fu), 121.55 (3-Fu), 125.34, 125.90, 126.00, 127.07, 127.17, 128.38, 129.52, 130.98, 133.27, 153.62 (C-S-CH₃), 154.04 (C=C_{экзо}), 154.80, 156.24, 166.37 (C=O); Вычислено, %: C: 62.26; H: 4.18; N: 3.63; S: 8.31; Cl: 9.19. C₂₀H₁₆NO₃SCl. Найдено, %: C: 62.87; H: 4.77; N: 4.02; S: 8.64; Cl: 9.69.

4.12 2-(((2-(Метилтио)-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метилен)амино)фенолы 27b,c (общая методика)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль 3-(((2-гидроксифенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3H)-тиона 17b,c и нагревают до кипения в 10 мл толуола, затем порциями добавляют 1 ммоль ДМФА-ДМА 10. Реакционную смесь кипятят в течение 3-5 минут, по окончании реакции реакционную смесь упаривают на роторном испарителе, образовавшийся остаток затирают в гексане.

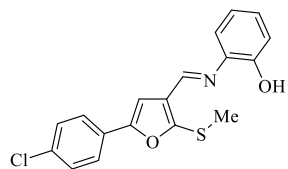
4.12.1 2-(((2-(Метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3(2H)-илиден)метилен)амино)фенол 27b



Красные кристаллы, выход 0.27 г (84%), т. пл. 108-110°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3373 (OH), 1618 (C=N), 1586, 1480 (2C=C), 737 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.48 (с, 3H, CH₃), 6.82 (т, 2H, $J = 8$, Ar), 6.89 (д, 1H, $J = 8$, Ar), 7.06 (т, 1H, $J = 8$, Ar), 7.19 (д, 2H, $J = 8$, Ar), 7.48 (с, 1H, Fu), 7.66 (д, 2H, $J = 8$, Ar), 8.59 (с, 1H, =CH), 8.90 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 18.04 (CH₃), 21.33 (CH₃), 104.87 (4-Fu), 116.35 (3-Fu), 119.68, 119.99, 124.2, 127.09, 127.8, 128.79, 130.0,

138.14, 138.40, 150.92 (C=C_{экзо}), 151.08 (C-OH), 151.48 (C-S), 156.07 (5-Fu);
Вычислено, %: C: 70.56; H: 5.30; N: 4.33; S: 9.91. C₁₉H₁₇NO₂S. Найдено, %: C: 69.93;
H: 5.34; N: 4.22; S: 9.78.

4.12.2 2-(((2-(Метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)метилен)-амино)фенол 27с

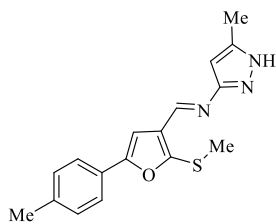


Красные кристаллы, выход 0.32 г (82%), т. пл. 111-115°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3371 (OH), 1622 (C=N), 1600, 1474 (2C=C), 747 (C-S). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.48 (с, 3H, CH₃), 6.78-6.92 (м, 2H, Ar), 7.06 (т, 1H, *J* = 8, Ar), 7.19 (д, 1H, *J* = 8, Ar), 7.37-7.56 (м, 2H, Ar), 7.62 (с, 1H, Fu), 7.79 (д, 2H, *J* = 8, Ar), 8.59 (с, 1H, =CH), 8.97 (с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 17.72 (CH₃), 106.55 (4-Fu), 116.36 (3-Fu), 119.79, 120.00, 121.76, 125.61, 126.13, 127.09, 127.85, 128.52, 128.91, 132.46, 138.06, 150.77 (C=C_{экзо}), 151.47 (C-OH), 151.97 (C-S), 154.65 (5-Fu). Вычислено, %: C: 55.68; H: 3.63; N: 3.61; S: 8.26. C₁₈H₁₄BrNO₂S. Найдено, %: C: 55.89; H: 3.79; N: 3.13; S: 8.15.

4.13 N-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метанимины 28b,c (общая методика)

Аналогично проведению синтеза *N*-арил-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метаниминов 24a-f по методу А.

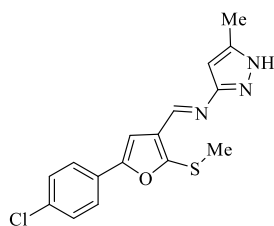
4.13.1 N-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)метанимин 28b



Желтые кристаллы, выход 0.25 г (82%), т. пл. 154-155°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373 (OH), 1618 (C=N), 1586, 1480 (2C=C), 737 (C-S); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.57 (с, 3H, CH₃), 6.11 (с, 1H, CH_{пиразол}), 7.23-7.32 (м, 3H, Ar+Fu), 7.69 (д, 2H, *J* = 7.9, Ar), 8.69 (с, 1H, =CH), 12.38 (с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 18.06 (CH₃), 21.33 (CH₃), 96.25 (CH_{пиразол}), 104.22 (4-Fu), 124.31, 126.27, 128.35, 129.96, 130.08, 138.52, 139.92,

146.92, 150.94 (C-S), 151.26 (C=C_{экзо}), 156.28 (5-Fu); Вычислено, %: С: 65.57; Н: 5.50; N: 13.49; S: 10.30. C₁₇H₁₇N₃OS. Найдено, %: С: 65.96; Н: 5.93; N: 13.91; S: 10.76.

4.13.2 *N*-(5-Метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)метанимин 28с



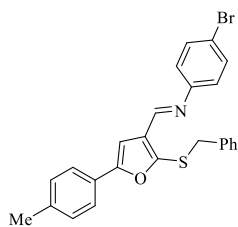
Желтые кристаллы, выход 0.26 г (80%), т. пл. 160-162°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373 (ОН), 1618 (C=N), 1586, 1480 (2C=C), 737 (C-S). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.58 (с, 3H, CH₃), 6.11 (с, 1H, CH_{пиразол}), 7.45 (с, 1H, Fu), 7.50 (д, 2H, *J* = 8.2, Ar), 7.82 (д, 2H, *J* = 8.3, Ar), 8.69 (с, 1H, =CH), 12.38 (с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 11.23 (CH₃), 17.78 (CH₃), 96.33 (CH_{пиразол}), 105.85 (4-Fu), 126.02, 127.35, 128.48, 129.50, 130.34, 131.39, 133.20, 146.40, 150.38 (C=C_{экзо}), 151.88 (C-S), 154.79 (5-Fu); Вычислено, %: С: 57.92; Н: 4.25; N: 13.49; S: 10.30; Cl: 10.68. C₁₆H₁₄N₃OSCl. Найдено, %: С: 58.37; Н: 4.87; N: 13.98; S: 10.87; Cl: 10.91.

4.14 1-(2-(Бензилтио)-5-арилфуран-3-ил)-*N*-(гет)арилметанимины 29а-d (общая методика)

В плоскодонную колбу, снабженную дефлегматором, помещают 1 ммоль 3-[[*(R*-(гет)фенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **19b,f,g** и **21с** 1 ммоль КОН 10 мл этилового спирта. Перемешивают смесь до растворения исходного реагента, затем добавляют 1 ммоль бензилхлорида и продолжают перемешивание при комнатной температуре до выпадения осадка конечного продукта (11-13 минут). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают этиловым спиртом.

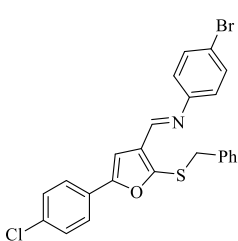
4.14.1 1-(2-(Бензилтио)-5-(*n*-толил)фуран-3-ил)-*N*-(4-бромфенил)метанимин 29а

Белые кристаллы, выход 0.35 г (77%), т. пл. 108-110°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1622 (C=N), 1581, 1483 (2C=C), 788 (C-S). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.33 (с, 3H, CH₃), 4.17 (с, 2H, CH₂), 6.94-7.01 (м, 2H, Ar), 7.11-7.29 (м, 8H, Ar+



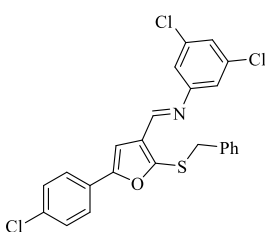
Fu), 7.54 (д, 2H, $J = 12.0$, Ar), 7.66 (д, 2H, $J = 7.8$, Ar), 7.93 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.36 (CH₃), 40.15 (CH₂), 103.96 (4-Fu), 118.90, 123.27, 124.51, 126.84, 127.77, 128.80, 129.43, 130.00, 131.73, 132.48, 138.01, 138.74, 149.70 (C-S), 151.13, 153.34 (C=C_{экзо}), 157.06 (5-Fu); Вычислено, %: С: 64.94; Н: 4.36; N: 3.03; S: 6.93; Br: 17.28. C₂₅H₂₀NOSBr. Найдено, %: С: 65.39; Н: 4.92; N: 3.37; S: 7.41; Br: 17.69.

4.14.2 1-(2-(Бензилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)-N-(4-бромфенил)метанимин 29b



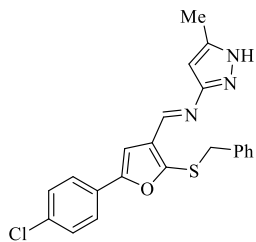
Белые кристаллы, выход 0.36 г (75%), т. пл. 108-110°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1626 (C=N), 1580, 1482 (2C=C), 785 (C-S). ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 4.20 (с, 2H, CH₂), 6.98 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 7.14-7.25 (м, 5H, Ar), 7.40 (с, 1H, Fu), 7.53 (д.д, 4H, $J = 12.7$, 6.8, Ar), 7.80 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 7.95 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 39.87 (CH₂), 105.55 (4-Fu), 118.98, 123.38, 126.26, 127.81, 128.82, 129.44, 129.51, 130.99, 131.04, 131.59, 132.49, 133.54, 137.96, 150.55 (C-S), 151.05, 153.19 (C=C_{экзо}), 155.61 (5-Fu); Вычислено, %: С: 59.70; Н: 3.55; N: 2.90; S: 6.64; Br: 16.55; Cl: 7.34. C₂₄H₁₇NOSBrCl. Найдено, %: С: 56.09; Н: 3.99; N: 3.39; S: 7.13; Br: 16.97; Cl: 7.77.

4.14.3 1-(2-(Бензилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)метанимин 29c



Белые кристаллы, выход 0.34 г (73%), т. пл. 108-110°C; ИК спектр, ν , см⁻¹: 1634 (C=N), 1578, 1563 (2C=C), 933 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 4.21 (с, 2H, CH₂), 7.04 (д, 2H, $J = 1.9$, Ar), 7.13-7.28 (м, 5H, Ar), 7.41 (д, 2H, $J = 17.7$, Ar +Fu), 7.52 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 7.80 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 7.90 (с, 1H, =CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 39.80 (CH₂), 105.55 (4-Fu), 120.16, 125.47, 126.30, 127.80, 128.96, 129.46, 129.11, 131.02, 133.59, 134.77, 138.06, 151.41 (C-S), 151.91, 154.46 (5-Fu). 155.36 (C=C_{экзо}); Вычислено, %: С: 60.97; Н: 3.41; N: 2.96; S: 6.78; Cl: 22.49. C₂₄H₁₆NOSCl. Найдено, %: С: 61.41; Н: 3.93; N: 3.40; S: 7.11; Cl: 22.92

4.14.4 1-(2-(Бензилтио)-5-(4-хлорфенил)фуран-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метанимин 29d



Белые кристаллы, выход 0.28 г (71%), т. пл. 108-110°C; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3215 (NH), 1607 (C=N), 1582, 1482 (2C=C), 779 (C-S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 4.21 (с, 2H, CH_2), 5.96 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 7.10-7.27 (м, 5H, Ar), 7.36 (с, 1H, Fu), 7.50 (д, 2H, $J = 8.2$, Ar), 7.77 (д, 2H, $J = 8.3$, Ar), 8.32 (с, 1H, =CH), 12.39 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 11.15 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 39.91 (CH_2), 105.41 (4-Fu), 120.16, 126.01, 126.20, 127.87, 128.91, 129.16, 129.38, 131.02, 133.36, 137.81, 149.53 (C-S), 150.69 ($\text{C=C}_{\text{экзо}}$), 155.36 (5-Fu), 159.14; Вычислено, %: C: 64.18; H: 4.45; N: 10.30; S: 7.86; Cl: 8.69. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSCl}$. Найдено, %: C: 65.52; H: 4.89; N: 10.70; S: 8.21; Cl: 9.02.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что трехкомпонентные реакции 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она, ортоэфира и аминов гетероциклического ряда как в *one-pot* условиях, так и при последовательном смешении исходных реагентов, протекают с образованием новых 3-гетариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-она;
2. Предложена вероятная схема образования 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов по двум направлениям. В случае использования в качестве аминокомпонента аминотриазола и аминотиазола показано, что превращение протекает через этоксиметиленовый интермедиат;
3. Доказано, что 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-оны существуют в растворе ДМСО в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Определено влияние условий проведения превращения, характера заместителя в аминокомпоненте, а также наличия внутримолекулярных взаимодействий на *E*-/*Z*-соотношение синтезированных соединений;
4. Установлено, что реакция 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с ДМФА-ДМА является эффективным способом получения 3-диметиламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов. С помощью селективного тионирующего реагента Лавессона получены их тиоаналоги;
5. Изучены реакции переаминирования 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с аминами ароматического и гетероциклического рядов, которые протекают как реакция Михаэля, с последующим элиминированием молекулы диметиламина с образованием соответствующих 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов;
6. Разработаны условия и обоснованы схемы реакций алкилирования 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов, протекающие по типу *S*-алкилирования, с ароматизацией фуранонового цикла;
7. Методами ИК-, УФ, ЯМР (в одномерных вариантах ¹H, NOESY 1D, в том числе двумерных корреляционных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY 2D), а также с использованием рентгеноструктурного анализа установлено строение и конфигурационные особенности синтезированных соединений;

8. Выявлены перспективные соединения-лидеры, обладающие антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактериальных культур.

Перспективы дальнейшей разработки темы определяются расширением синтетических возможностей енаминов на основе 5-арилфуран-2(3*H*)-тионов, что позволит нарастить библиотеку разнообразных соединений. Наличие сульфидной группы в *S*-метилованных производных обеспечит дополнительный реакционный центр для формирования фармакофорного фрагмента – сульфоновой группы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Obydenov, D.L., Chernyshova, E.V., Sosnovskikh, V.Y. Acyclic enaminediones in the synthesis of heterocyclic compounds / D.L. Obydenov, E.V. Chernyshova, V.Y. Sosnovskikh // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – Vol. 56. – № 10. – P. 1241–1253. doi:10.1007/s10593-020-02807-0
2. Hughes, D.L. Review of synthetic routes and final forms of integrase inhibitors dolutegravir, cabotegravir, and bictegravir / D.L. Hughes // Org. Proc. Res. Dev. – 2019. – Vol. 23. – P. 716–729. doi:10.1021/acs.oprd.9b00031
3. Schreiner, E., Richter, F., Nerdinger, S. Development of synthetic routes to dolutegravir. Synthesis of heterocycles in contemporary medicinal chemistry / E. Schreiner, F. Richter, S. Nerdinger // Top. Heterocycl. Chem. – 2016. – P. 187–208. doi:10.1007/7081_2016_200
4. Lin, H., Dai, C., Jamison, T.F., Jensen, K.F. A rapid total synthesis of ciprofloxacin hydrochloride in continuous flow / H. Lin, C. Dai, T.F. Jamison, K.F. Jensen // Angew. Chem. – 2017. – Vol. 29. – № 30. – P. 8996–8999. doi:10.1002/ange.201703812
5. Abdulla, R.F., Brinkmeyer, R.S. The chemistry of formamide acetals / R.F. Abdulla, R.S. Brinkmeyer // Tetrahedron. – 1979. – Vol. 35. – № 14. – P. 1675–1735. doi:10.1016/0040-4020(79)88001-1
6. Malešič, M., Krbavčič, A., Golobič, A., Golič, L., Stanovnik, B. The synthesis and transformation of ethyl 2-(2-acetyl-2-benzoyl-1-ethenyl)amino-3-dimethylaminopropenoate. A new synthesis of 2,3,4-trisubstituted pyrroles / M. Malešič, A. Krbavčič, A. Golobič, L. Golič, B. Stanovnik // J. Heterocycl. Chem. – 1997. – Vol. 34. – № 6. – P. 1757–1762. doi:10.1002/jhet.5570340619
7. Svete, J., Čadež, Z., Stanovnik, B., Tišler, M. Methyl 2-Benzoylamino-3-dimethylaminopropenoate in the synthesis of heterocyclic systems. The synthesis of substituted 3-benzoylamino-2*H*-pyran-2-ones / J. Svete, Z. Čadež, B. Stanovnik, M. Tišler // Synthesis. – 1990. – P. 70–72. doi:10.1055/s-1990-26792

8. Breaux, E.J., Zwikelmaier, K.E. An improved general synthesis of 4-aryl-5-pyrimidinecarboxylates / E.J. Breaux, K.E. Zwikelmaier // *J. Heterocycl. Chem.* – 1981. – Vol. 18. – № 1. – P. 183–184. doi:10.1002/jhet.5570180133
9. Abu-Shanab, F.A., Elkholy, Y.M., Elnagdi, M.H. Enaminones as building blocks in organic synthesis: synthesis of new polyfunctional pyridines, condensed pyridines, and penta substituted benzene / F.A. Abu-Shanab, Y.M. Elkholy, M.H. Elnagdi // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 2. – № 22. – P. 3493–3502. doi:10.1081/scc-120014783
10. Abu-Shanab, F.A., Selim, M.R., Wakefield, B.J., Elnagdi, M.H. Synthesis of polysubstituted benzene, pyridine, pyran, and polyfunctionally condensed pyridine derivatives / F.A. Abu-Shanab, M.R. Selim, B.J. Wakefield, M.H. Elnagdi // *J. Sci. Res. Chula. Univ.* – 1998. – Vol.23. – № 2. – P. 117-128.
11. Abu-Shanab, F.A., Aly, F.M., Wakefield, B.J. Synthesis of Substituted Nicotinamides from Enamines Derived from N,N-Dimethylformamide Dimethyl Acetal / F.A. Abu-Shanab, F.M. Aly, B.J. Wakefield // *Synthesis.* – Vol. 1995. – P. 923–925. doi:10.1055/s-1995-4039
12. Abu-Shanab, F.A., Redhouse, A.D., Thompson, J.R., Wakefield, B.J. Synthesis of 2,3,5,6-Tetrasubstituted Pyridines from Enamines Derived from N,N-Dimethylformamide Dimethyl Acetal / F.A. Abu-Shanab, A.D. Redhouse, J.R. Thompson, B.J. Wakefield // *Synthesis.* – 1995. – P. 557–560. doi:10.1055/s-1995-3954
13. Baškovč, J., Bevk, D., Stanovnik, B., Svete, J. Bis-enaminone Based Parallel Solution-Phase Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Derivatives / J. Baškovč, D. Bevk, B. Stanovnik, J. Svete // *J. Comb. Chem.* – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 500–507. doi:10.1021/cc900032c
14. Baškovč, J., Dahmann, G., Golobič, A., Grošelj, U., Kočar, D., Stanovnik, B., Svete, J. Diversity-Oriented Synthesis of 1-Substituted 4-Aryl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamides / J. Baškovč, G. Dahmann, A. Golobič, U. Grošelj, D. Kočar, B. Stanovnik, J. Svete // *ACS Comb Sci.* – 2012. – Vol. 14. – № 9. – P. 513–519. doi:10.1021/co3000709

15. Polikarchuk, V.A., Chertova, Y.V., Potapov, A.Y., Ledenyova, I.V., Kosheleva, Y.A., Krysin, M.Y., Prabhakar, C. Novel variants of the multicomponent reaction for the synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines / V.A. Polikarchuk, Y.V. Chertova, A.Y. Potapov, I.V. Ledenyova, Y.A. Kosheleva, M.Y. Krysin, C. Prabhakar // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – Vol. 56. – № 8. – P. 1054–1061. doi:10.1007/s10593-020-02773-7
16. Kruzhilin, A.A., Polikarchyuk, V.A., Kozaderov, O.A., Shikhaliev, Kh.S., Shevtsov, D.S., Potapov, A.Yu., Zartsyn, I.D., Prabhakar, Ch. New copper corrosion inhibitors in chloride environments based on [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates / A.A. Kruzhilin, V.A. Polikarchyuk, O.A. Kozaderov, 1 Kh.S. Shikhaliev, D.S. Shevtsov, A.Yu. Potapov, I.D. Zartsyn, Ch. Prabhakar // *Int. J. Corros. Scale Inhib.* – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 732–748
17. Vargas, P.S., Rosa, F.A., Buriol, L., Rotta, M., Moreira, D.N., Frizzo, C.P., Martins, M.A.P. Efficient microwave-assisted synthesis of 1-aryl-4-dimethylamino methylenopyrrolidine-2,3,5-triones / P.S. Vargas, F.A. Rosa, L. Buriol, M. Rotta, D.N. Moreira, C.P. Frizzo, M.A.P. Martins // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – № 25. – P. 3131–3134. doi:10.1016/j.tetlet.2012.04.024
18. Campos, P.T., Rodrigues, L.V., Belladonna, A.L., Bender, C.R., Bitencurt, J.S., Rosa, F.A., Martins, M.A.P. Regiochemistry of cyclocondensation reactions in the synthesis of polyazaheterocycles / P.T. Campos, L.V. Rodrigues, A.L. Belladonna, C.R. Bender, J.S. Bitencurt, F.A. Rosa, M.A.P. Martins // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 13. P. 257–266. doi:10.3762/bjoc.13.29
19. Bonacorso, H.G., Lourega, R.V., Wastowski, A.D., Flores, A.F. Zanatta, N., Martins, M.A. β -Alkoxyvinyl trichloromethyl ketones as N-heterocyclic acylating agent. A new access to 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones / H.G. Bonacorso, R.V. Lourega, A.D. Wastowski, A.F. Flores, N. Zanatta, M.A. Martins // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – № 51. – P. 9315–9318. doi:10.1016/s0040-4039(02)02337-7

20. Bonacorso, H.G., Righi, F.J., Rodrigues, I.R., Cechinel, C.A., Costa, M.B., Wastowski, A.D., Zanatta, N. New efficient approach for the synthesis of 2-alkyl(aryl) substituted 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones / H.G. Bonacorso, F.J. Righi, I.R. Rodrigues, C.A. Cechinel, M.B. Costa, A.D. Wastowski, N. Zanatta // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – Vol. 43. – № 1. – P. 229–233. doi:10.1002/jhet.5570430136
21. Jacomini, A.P., Silva, M.J.V., Silva, R.G.M., Gonçalves, D.S., Volpato, H., Basso, E.A., Rosa, F.A. Synthesis and evaluation against *Leishmania amazonensis* of novel pyrazolo[3,4-d]pyridazinone-N-acylhydrazone(bi)thiophene hybrids / A.P. Jacomini, M.J.V. Silva, R.G.M. Silva, D.S. Gonçalves, H. Volpato, E.A. Basso, F.A. Rosa // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 124. – P. 340–349. doi:10.1016/j.ejmech.2016.08.048
22. Da Silva, M.J.V., Silva, R.G.M., Melo, U.Z., Gonçalves, D.S., Back, D.F., Moura, S., Rosa, F.A. Theoretical and experimental investigation of the polyelectrophilic β -enamino diketone: straightforward and highly regioselective synthesis of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles and pyrazolo[3,4-d]pyridazinones / M.J.V. Da Silva, R.G.M. Silva, U.Z. Melo, D.S. Gonçalves, D.F. Back, S. Moura, F.A. Rosa // *RSC Advances.* – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 290–302. doi:10.1039/c5ra12968k
23. Jacomini, A., da Silva, M., Poletto, J., Ribeiro, G., Yokoyama, J., Bidóia, D., Rosa, F. Potential Antileishmanial Activity of 4-N-Acylhydrazone Pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-ones: Synthesis, in vitro Biological Evaluations and Computational Studies / A. Jacomini, M. da Silva, J. Poletto, G. Ribeiro, J. Yokoyama, D. Bidóia, F. Rosa // *J. Brazil. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 2657-2668. doi:10.21577/0103-5053.20180134
24. Souza, T.F., Silva, M.J.V., Silva, R.G.M., Gonçalves, D.S., Simon, P.A., Jacomini, A.P., Rosa, F.A. Regiochemical Control of Pyrazoles by Solvent and β -Enamino Diketone Structure: Regioselective Synthesis of 4,5-Disubstituted N -Phenylpyrazoles / T.F. Souza, M.J.V. Silva, R.G.M. Silva, D.S. Gonçalves, P.A. Simon, A.P. Jacomini, F.A. Rosa // *Asian J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 6. – № 5. – P. 627–633. doi:10.1002/ajoc.201700048

25. Martins, M., Rosa, F., Machado, P., Vargas, P., Bonacorso, H., Zanatta, N. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pyrazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones / M. Martins, F. Rosa, P. Machado, P. Vargas, H. Bonacorso, N. Zanatta // *Synlett.* – 2008. – № 11. – P. 1673–1678. doi:10.1055/s-2008-1078482
26. Martins, M., Rosa, F., Machado, P., Fiss, G., Vargas, P., Fernandes, T., Zanatta, N. Synthesis of Ethyl Pyrimidine-4-carboxylates from Unsymmetrical Enamino Diketones and Their Application in the First Synthesis of Pyrimido[4,5-d]pyridazin-8(7H)-ones / M. Martins, F. Rosa, P. Machado, G. Fiss, P. Vargas, T. Fernandes, N. Zanatta // *Synthesis.* – 2008. – № 22. – P. 3639–3648. doi:10.1055/s-0028-1083202
27. Stanovnik, B., Svete, J. Synthesis of Heterocycles from Alkyl 3-(Dimethylamino)propenoates and Related Enaminones / B. Stanovnik, J. Svete // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – № 5. – P. 2433–2480. doi:10.1021/cr020093y
28. Grošelj, U., Žorž, M., Golobič, A., Stanovnik, B., Svete, J. α -Amino acid derived enaminones and their application in the synthesis of N-protected methyl 5-substituted-4-hydroxypyrrole-3-carboxylates and other heterocycles / U. Grošelj, M. Žorž, A. Golobič, B. Stanovnik, J. Svete // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – № 52. – P. 11092–11108. doi:10.1016/j.tet.2013.11.008
29. Elmaa, T.A., Said, S., Elentin, N.A., Sofan, M., Khodeir, N. 1-(N,N-Dimethylamino)-2-(N-phenylcarbamoyl)-1-buten-3-one as a Building Block for the Synthesis of Heterocyclic Compounds / T.A. Elmaa, S. Said, N.A. Elentin, M. Sofan, N. Khodeir // *Pol. J. Chem.* – 2002. – Vol. 76. – № 7. – P. 945–952.
30. Ding, C., Zhang, R., Gao, B., Dong, D., Zhang, J., Dong, C., Liang, Y. (2011). A Facile One-Pot Synthesis of Substituted Thieno[2,3-b]pyridines from Enaminones / C. Ding, R. Zhang, B. Gao, D. Dong, J. Zhang, C. Dong, Y. Liang // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 02. – P. 201–206. doi:10.1055/s-0031-1289633
31. Elmaati, T.M.A., El-Taweel, F.M.A. Studies with Alkylheterocycles: Novel Synthesis of Functionally Substituted Isoquinoline and Pyridopyridines Derivatives / T.M.A.

Elmaati, F.M.A. El-Taweel // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 49. – №. 6. – P. 1045–1050. doi:10.1002/jccs.200200150

32. Zhang, Q., Liu, X., Xin, X., Zhang, R., Liang, Y., Dong, D. Formal [4+2]-annulation of enaminones and cyanomethyl sulfur ylide: one-pot access to polysubstituted pyridin-2(1*H*)-ones / Q. Zhang, X. Liu, X. Xin, R. Zhang, Y. Liang, D. Dong // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – № 97. – P. 15378–15380. doi:10.1039/c4cc06665k

33. Ghorab, M.M., Soliman, A.M., Alsaïd, M.S., Askar, A.A. Synthesis, antimicrobial activity and docking study of some novel 4-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)methylamino derivatives carrying biologically active sulfonamide moiety / M.M. Ghorab, A.M. Soliman, M.S. Alsaïd, A.A. Askar // *Arab. J. Chem.* – 2017. doi:10.1016/j.arabjc.2017.05.022

34. Al-Mousawi, S., John, E., Abdelkhalik, M.M., Elnagdi, M.H. Enaminones as building blocks in heterocyclic syntheses: A new approach to polyfunctionally substituted cyclohexenoazines / S. Al-Mousawi, E. John, M.M. Abdelkhalik, M.H. Elnagdi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2003. – Vol. 40. – № 4. – P. 689–695. doi:10.1002/jhet.5570400421

35. Peet, N.P., LeTourneau, M.E. Synthesis of Angular Benzodipyrzoles and Related Systems / N.P. Peet, M.E. LeTourneau // *Heterocycles.* – 1991. – Vol. 32. – № 1. – P. 41–72. doi:10.3987/com-90-5594

36. Molteni, V., Hamilton, M.M., Mao, L., Crane, C.M., Termin, A.P., Wilson, D.M. Aqueous One-Pot Synthesis of Pyrazoles, Pyrimidines and Isoxazoles Promoted by Microwave Irradiation / V. Molteni, M.M. Hamilton, L. Mao, C.M. Crane, A.P. Termin, D.M. Wilson // *Synthesis.* – 2002. – №.12. – P. 1669–1674. doi:10.1055/s-2002-33650

37. Benhaoua, C. Kasmi, S. Rahmouni, M. Bazureau, J.P. Synthesis of some enaminone derivatives under solvent-free process / C. Benhaoua, S. Kasmi, M. Rahmouni, J.P. Bazureau // *J. Mar. Chim. Heterocycl.* – 2018. – Vol. 17. – No. 2.

38. Schenone, P., Mosti, L., Menozzi, G. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. I. Synthesis of 1,5-disubstituted 4-acylpyrazoles / P.

Schenone, L. Mosti, G. Menozzi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1982. – Vol. 19. – № 6. – P. 1355–1361. doi:10.1002/jhet.5570190620

39. Abu Elmaati, T.M., Said, S.B., Abu Elenein, N.S., Khodeir, N.M., Sofan, M.M. 3-(phenylhydrazono)-indan-1-one and 2-dimethylaminomethylene-3-(phenylhydrazono)-indan-1-one as useful synthons for the construction of new heterocyclic systems / T.M. Abu Elmaati, S.B. Said, N.S. Abu Elenein, N.M., Khodeir, M.M. Sofan // *J. Heterocycl. Chem.* – 2003. – Vol. 40. – №. 3. – P. 481–486. doi:10.1002/jhet.557040031

40. Jalani, H.B., Pandya, A.N., Pandya, D.H., Sharma, J.A., Sudarsanam, V., Vasu, K.K. A concise, greener, solvent-free novel one-pot synthesis of trisubstituted thiophenes / M.M. Ghorab, A.M. Soliman, M.S. Alsaïd, A.A. Askar // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – № 51. – P. 6927–6930. doi:10.1016/j.tetlet.2012.10.022

41. Yadav, U., Sakla, A.P., Tokala, R., Nyalam, S.T., Khurana, A., Digwal, C.S., Kamal, A. Design and Synthesis of 5-Morpholino-Thiophene-Indole/Oxindole Hybrids as Cytotoxic Agents / U. Yadav, A.P. Sakla, R. Tokala, S.T. Nyalam, A. Khurana, C.S., Digwal, A. Kamal // *ChemistrySelect.* – 2020. – Vol. 5. – № 14. – P. 4356–4363. doi:10.1002/slct.201904845

42. Heyde, C., Zug, I., Hartmann, H. A Simple Route to N,N-Dialkyl Derivatives of 2-Amino-5-thiophenecarboxylates / C. Heyde, I. Zug, H. Hartmann // *Eur. J. Org. Chem.* 2000. – № 19. – P. 3273–3278. doi:10.1002/1099-0690(200010)2000:19<3273::aid-ejoc3273>3.0.co;2-g .

43. Al-Zaydi, K.M., Al-Shiek, M.A.A., Hafez, E.A.A. Enaminonitriles in heterocyclic synthesis: new routes for the synthesis of some novel azolo[1,5-a]pyrimidine, pyrimido[1,2-a]benzimidazole, pyrido[1,2-a]benimidazole, pyrazolo[3,4-b]pyridine, pyrazole and pyrimidine derivatives / K.M. Al-Zaydi, M.A.A. Al-Shiek, E.A.A. Hafez // *J. Chem. Res.* – 2000. – № 1. – P. 13–15. doi:10.3184/030823400103165716

44. Shaaban, M.R., Saleh, T.S., Mayhoub, A.S., Mansour, A., Farag, A.M. Synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of fused heterocyclic ring systems incorporating phenylsulfonyl moiety / M.R. Shaaban, T.S. Saleh, A.S. Mayhoub, A. Mansour, A.M.

Farag // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – № 12. – P. 6344–6352. doi:10.1016/j.bmc.2008.05.011

45. Mekky, A.E.M., Sanad, S.M.H., Ahmed, A.A.M. Microwave Assisted Three Component One-pot Synthesis of Bis(aminoazolo[1,5-a]pyrimidines) and Bis(aminoazino[1,2-a]benzimidazoles) Bearing Thiazole Moiety / A.E.M. Mekky, S.M.H. Sanad, A.A.M. Ahmed // ChemistrySelect. – 2019. – Vol. 4. – № 33. – P. 9710–9715. doi:10.1002/slct.201902828

46. Obydenov, D.L., Nigmatova, D.I., Shirinkin, A.S., Melnikov, O.E., Fedin, V.V., Usachev, S.A., Simbirtseva, A.E., Kornev, M.Y., Sosnovskikh, V.Y. 2-(2-(Dimethylamino)vinyl)-4H-pyran-4-ones as Novel and Convenient Building-Blocks for the Synthesis of Conjugated 4-Pyrone Derivatives / D.L. Obydenov, D.I. Nigmatova, A.S. Shirinkin, O.E. Melnikov, V.V. Fedin, S.A. Usachev, A.E. Simbirtseva, M.Y. Kornev, V.Y. Sosnovskikh // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 24. – P. 8996. doi:10.3390/molecules27248996

47. Elnagdi, M.H. Studies with heteroaromatic amines. A new route to 2-azolylamino-2-thiazolin-4-ones / M.H. Elnagdi // J. Chem. Res. – 2006. – № 6. – P. 408–411. doi:10.3184/030823406777946671

48. Al-Zaydi, K., Borik, R., Elnagdi, M. 2-Arylhydrazonopropanals as Building Blocks in Heterocyclic Chemistry: Microwave Assisted Condensation of 2-Arylhydrazonopropanals with Amines and Active Methylene Reagents / K. Al-Zaydi, R. Borik, M. Elnagdi // Molecules. – 2003. – Vol. 8. – № 12. – P.910–923. doi:10.3390/81200910

49. Al-Zaydi, K.M. A study of the reaction of 2-thiazolin-4-ones with some electrophiles under microwave irradiation versus conventional condition / K.M. Al-Zaydi // J. Saudi Chem. Soc. – 2010. – Vol. 14. – № 1. – P. 91–95. doi:10.1016/j.jscs.2009.12.014

50. Gautam, P., Chaudhary, R.P. Facile synthesis of substituted dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazoles through enaminones of 4-thiazolidinones / P. Gautam, R.P.

Chaudhary // Heterocycl. Commun. – 2014. – Vol. 24. – № 4. – P. 233-237.
doi:10.1515/hc-2014-0007

51. Gautam, P., Gautam, D., Chaudhary, R.P. Regioselective synthesis of new 2,5,6-trisubstituted 5,6-dihydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles from 5-dimethylaminoethylene-thiazolidin-4-thiones / P. Gautam, D. Gautam, R.P. Chaudhary // J. Sulfur Chem. – 2014. – Vol. 35. – № 6. – P. 628–640. doi:10.1080/17415993.2014.944912

52. Behbehani, H., Ibrahim, H.M. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / H. Behbehani, H.M. Ibrahim // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – № 6. – P. 6362–6385. doi:10.3390/molecules17066362

53. Bondock, S., Fadaly, W., Metwally, M.A. Enaminonitrile in heterocyclic synthesis: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrazole, isoxazole and pyrimidine derivatives incorporating a benzothiazole moiety / S. Bondock, W. Fadaly, M.A. Metwally // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – № 12. – P. 4813–4818. doi:10.1016/j.ejmech.2009.07.024

54. Fadda, A.A., Soliman, N.N., Fekri, A. Convenient route synthesis of some new benzothiazole derivatives and their pharmacological screening as antimicrobial agents / A.A. Fadda, N.N. Soliman, A. Fekri // Ann. Adv. Chem. – 2017. – Vol. 1. – P. 032-046. doi: 10.29328/journal.aac.1001004

55. Bruno, O., Schenone, S., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcone, G., Mazzeo, F. Antiinflammatory agents: new series of N-substituted amino acids with complex pyrimidine structures endowed with antiphlogistic activity / O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, F. Bondavalli, W. Filippelli, G., Falcone, F. Mazzeo // Il Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – № 1-2. – P. 95–100. doi:10.1016/s0014-827x(98)00109-8

56. Abbas, E.M.H., Gomha, S.M., Farghaly, T.A. Multicomponent reactions for synthesis of bioactive polyheterocyclic ring systems under controlled microwave irradiation / E.M.H. Abbas, S.M. Gomha, T.A. Farghaly // Arab. J. Chem. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 623–629. doi:10.1016/j.arabjc.2013.11.036

57. Ramalingam, K., Thyvelikakath, G.X., Berlin, K.D., Chesnut, R.W., Brown, R.A., Durham, N.N., Van der Helm, D. Synthesis and biological activity of some derivatives of thiochroman-4-one and tetrahydrothiapyran-4-one / K. Ramalingam, G.X. Thyvelikakath, K.D. Berlin, R.W. Chesnut, R.A. Brown, N.N. Durham, D. Van der Helm // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – № 6. – P. 847–850. doi:10.1021/jm00216a024
58. Al-Zaydi, K. Microwave Assisted Synthesis, Part 1: Rapid Solventless Synthesis of 3-Substituted Coumarins and Benzocoumarins by Microwave Irradiation of the Corresponding Enaminones / K. Al-Zaydi // *Molecules.* – 2003. – Vol. 8. – № 7. – P. 541–555. doi:10.3390/80700541
59. El-Taweel, F.M.A.A., Elnagdi, M.H. Studies with enaminones: synthesis of new coumarin-3-yl azoles, coumarin-3-yl azines, coumarin-3-yl azoloazines, coumarin-3-yl pyrone and coumarin-2-yl benzo[b]Furans / // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 38. – № 4. – P. 981–984. doi:10.1002/jhet.5570380428,
60. Srikrishna, F.D., Kumar, D.P. Stepwise and Diversity Oriented Synthesis of 3-(2-Oxo-2H-Chromen-3-yl)-1-Phenyl-1H-Pyrazole-4-Carbaldehydes / F.D., Srikrishna, D.P. Kumar // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 99-108
61. Azab, I., Break, L., El-Zahrani, Z. Syntheses of Enaminone-Based Heterocyclic Compounds and Study their Biological Activity / I. Azab, L. Break, Z. El-Zahrani // *Orient. J. Chem.* – 2016. – Vol. 32. – № 5. – P. 2435–2449. doi:10.13005/ojc/320514
62. Doumbia, M.L., Ballo, D., Hamou Ahbchane, N., El Bakri, Y., Misbahi, K., Kandri Rodi, Y., Essassi E.M. Synthesis of new benzimidazole derivatives from 1,5-benzodiazepines through a new rearrangements in the presence of DMF-DMA and hydrazine hydrate / M.L. Doumbia, D. Ballo, N. Hamou Ahbchane, Y. El Bakri, K. Misbahi, Y. Kandri Rodi, E.M. Essassi // *Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique.* – 2022. – Vol. 21. – №. 3. – P. 59-66.
63. Chen, W.-Y., Gilman, N.W. Synthesis of 7-phenylpyrimido[5,4-d][1]benzazepin-2-ones / W.-Y. Chen, N.W. Gilman // *J. Heterocycl. Chem.* – 1983. – Vol. 20. – № 3. – P. 663–666. doi:10.1002/jhet.5570200330

64. Al-Saleh, B., El-Asary, M.A., Abdel-Aziz, R.S., Elnagdi, M.H. Enaminones in heterocyclic synthesis: Synthesis and chemical reactivity of 3-anilino-1-substituted-2-propene-1-one / B. Al-Saleh, M.A. El-Asary, R.S. Abdel-Aziz, M.H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 42. – № 4. – P. 563–566. doi:10.1002/jhet.5570420414 .
65. Kunick, C., Tolle, N., Dunkel, U., Oehninger, L., Ott, I., Preu, L., Kubbutat, M. Synthesis and Structure of Fluorescent Chelate Boron Complexes of 4-Anilinomethylidene-1-benzazepine-2,5-dione Ligands / C. Kunick, N. Tolle, U. Dunkel, L. Oehninger, I. Ott, L. Preu, M. Kubbutat // Synthesis. – 2011. – № 17. – P. 2848–2858. doi:10.1055/s-0030-1260165
66. Olivera, R., SanMartin, R., Domínguez, E. A Combination of Tandem Amine-Exchange/Heterocyclization and Biaryl Coupling Reactions for the Straightforward Preparation of Phenanthro[9,10-d]pyrazoles / R. Olivera, R. SanMartin, E. Domínguez // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65. – № 21. – P. 7010–7019. doi:10.1021/jo000609i
67. Dawood, K.M. Synthesis of spiro-pyrazole-3,3'-thiopyrano[2,3-b]pyridines and azolo[a]pyrido[2',3':5,6]thiopyrano[3,4-d]pyrimidines as new ring systems with antifungal and antibacterial activities / K.M. Dawood // J. Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 42. – № 2. – P. 221–225. doi:10.1002/jhet.5570420207
68. Tonkikh, N.N., Ryzhanova, K.V., Petrova, M.V., Strakovs, A. 4,5-Dihydropyrazolo[3,4-f]quinazolines / N.N. Tonkikh, K.V. Ryzhanova, M.V. Petrova, A. Strakovs // Chem. Heterocycl. Compd. – 2003. – Vol. 39. – № 5. – P. 651–653. doi:10.1023/a:1025158518680
69. Kohfeld, S., Jones, P.G., Totzke, F., Schächtele, C., Kubbutat, M.H.G., Kunick, C. 1-Aryl-4,6-dihydropyrazolo[4,3-d][1]benzazepin-5(1*H*)-ones: A new class of antiproliferative agents with selectivity for human leukemia and breast cancer cell lines / S. Kohfeld, P.G. Jones, F. Totzke, C. Schächtele, M.H.G., Kubbutat, C. Kunick // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – № 11-12. – P. 1317–1324. doi:10.1016/j.ejmech.2007.02.007

70. Tarasiuk, T.M., Volovnenko, T.A., Popov, K.S., Medviediev, V.V., Shishkin, O.V., Volovenko, Y.M. Reactions of 4,5-Dihydro-1,4-Benzothiazepin-3(2H)-one 1,1-Dioxide and 1,5-Dihydro-4,1-Benzothiazepin-2(3H)-one 4,4-Dioxide Derivatives with Vilsmeier Reagent and DMFDMA / T.M. Tarasiuk, T.A. Volovnenko, K.S. Popov, V.V. Medviediev, O.V. Shishkin, Y.M. Volovenko // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 51. – № 3. – P. 755–759. doi:10.1002/jhet.1906
71. Tarasiuk, T.M., Volovnenko, T.A., Volovenko, Y.M., Medviediev, V.V., Shishkin, O.V. Dimethylaminomethylene derivatives of S,S-dioxides of 1,4-benzothiazepin-3(2H)-one and 4,1-benzothiazepin-2(3H)-one: comparison of interaction with nucleophiles / T.M. Tarasiuk, T.A. Volovnenko, Y.M. Volovenko, V.V. Medviediev, O.V. Shishkin // *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly.* – 2014. – Vol. 145. – № 12. – P. 1987–1997. doi:10.1007/s00706-014-1290-x
72. Kumar, L.J., Vijayakumar, V. An efficient solvent-free synthesis of 3-acetyl-4-arylquinoline-based enaminones and its derivatives using DMFDMA reagent / L.J. Kumar, V. Vijayakumar, // *Chem. Papers.* – 2018. – Vol. 72. – № 8. – P. 2001–2012. doi:10.1007/s11696-017-0375-5
73. Kumar, L.J., Sarveswari, S., Vijayakumar, V. DMFDMA catalyzed synthesis of 2-((Dimethylamino)methylene)-3,4-dihydro-9-arylacridin-1(2H)-ones and their derivatives: in-vitro antifungal, antibacterial and antioxidant evaluations / L.J. Kumar, S. Sarveswari, V. Vijayakumar // *Open Chemistry.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 1077–1088. doi:10.1515/chem-2018-0110
74. Kleinpeter, E., Klod, S., Rudorf, W.-D. Electronic state of Push–Pull alkenes: An experimental dynamic NMR and theoretical ab Initio MO study / E. Kleinpeter, S. Klod, W.-D. Rudorf // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 4317–4329.
75. Obydenov, D.L., Chernyshova, E.V., Sosnovskikh, V.Y. Acyclic enaminodiones in the synthesis of heterocyclic compounds / D.L. Obydenov, E.V. Chernyshova, V.Y. Sosnovskikh // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – Vol. 56. – P. 1241–1253.

76. Osipov, A.K., Anis'kov, A.A., Yegorova, A.Y. Synthesis and configuration of (arylamino)methylidene-3*H*-furan-2-ones / A.K. Osipov, A.A. Anis'kov, A.Y. Yegorova // *Rus. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 210–214.
77. Osipov, A.K., Anis'kov, A.A., Grinev, V.S., Yegorova, A.Y. Study of *E/Z* isomerization of (arylamino)methylidene-furan-2(3*H*)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents / A.K. Osipov, A.A. Anis'kov, V.S. Grinev, A.Y. Yegorova // *Magn. Reson. Chem.* – 2017. – Vol. 55. – № 3. – P.730–737.
78. Lei, Y., Li, H., Pan, H., Han, S. Structures and hydrogen bonding analysis of N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylformamide-water mixtures by molecular dynamics simulations / Y. Lei, H. Li, H. Pan, S. Han // *J. Phys. Chem. A.* – 2003. – Vol. 107. – № 10. – P. 1574–1583.
79. Luzara, A., Chandler, D. Structure and hydrogen bond dynamics of water-dimethyl sulfoxide mixtures by computer simulations / A. Luzara, D. Chandler // *J. Chem. Phys.* – 1993. – Vol. 98. – № 10. – P. 8160–8173.
80. Trofimov, B.A., Schmidt, E.Y., Ushakov, I.A., Zorina, N.V., Skital'tseva, E.V., Protsuk, N.I., Mikhaleva, A.I. Base-catalyzed stereoselective vinylation of ketones with arylacetylenes: A new C(sp³)-C(sp²) bond-forming reaction / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, N.V. Zorina, E.V. Skital'tseva, N.I. Protsuk, A.I. Mikhaleva // *Chem.—A Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – № 28. – P. 8516–8521.
81. Juaristi, E., dos Passos Gomes, G., Terent'ev, A.O., Notario, R., Alabugin, I.V. Stereoelectronic Interactions as a Probe for the Existence of the Intramolecular α -Effect / E. Juaristi, G. dos Passos Gomes, A.O. Terent'ev, R. Notario, I.V. Alabugin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139. – № 31. – P. 10799–10813.
82. Babudri, F., Fiandanese, V., Marchese, G., Punzi, A. A general and straightforward approach to α,ω -ketoesters / F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52. – № 42. – P. 13513–13520. doi:10.1016/0040-4020(96)00805-8

83. Greenhill, J.V. Enaminones / J. V. Greenhill // Chem. Soc. Rev. – 1977. – Vol. 6. – № 3. – P. 277–294. doi:10.1039/cs9770600277
84. Romeiro, G.A., Ribeiro, C.M.R., Wardell, S.M.S.V., Wardell, J.L., Ng, S.W., Tiekink, E.R.T. 4-[(Dimethylamino)methylidene]-2-(4-nitrophenyl)-1,3-oxazol-5(4*H*)-one / G.A. Romeiro, C.M.R. Ribeiro, S.M.S.V. Wardell, J.L. Wardell, S.W. Ng, E.R.T. Tiekink // Acta Crystallogr. Sec. E. – 2010. – Vol. 66. – № 6. – P. o1450–o1451. doi:10.1107/s1600536810018635
85. Курковская, Л.Н., Шапетько, Н.Н., Соколова, Н.Б., Квитко, И.Я. Синтез и строение аминометилиденовых производных 2-фенил-5-пирролона, 2-фенил-5-фуранона и 2-фенил-5-тиенона, их сернистых и селенистых аналогов / Л.Н. Курковская, Н.Н. Шапетько, Н.Б. Соколова, И.Я. Квитко // Журн. орган. химии. – 1975. – Том 11. – Вып. 5. – С. 1091–1101.
86. Grinev, V.S., Osipov, A.K., Yegorova, A.Y. (*Z*)-3-[(3,5-Dichloroanilino)methylidene]-5-(4-methylphenyl)furan-2(3*H*)-one / V.S. Grinev, A.K. Osipov, A.Y. Yegorova // IUCrData. – 2018. – Vol. 3. – P. x181224.
87. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
88. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – Vol. 64. – № 1. – P. 112-122. doi: 10.1107/S0108767307043930
89. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2015. – Vol. C71. – № 1. – P. 3-8. doi: 10.1107/S2053229614024218.
90. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // J. Appl. Crystallogr. – 2009. – Vol. 42. – № 2. – P. 339-341. doi: 10.1107/S0021889808042726.