

*На правах рукописи*



Арзамова Екатерина Михайловна

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ТРАНСФОРМАЦИИ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР,  
СОЧЕТАЮЩИХ ХРОМЕНОНОВЫЙ И  
ФУРАН/ОКСАЗОЛ(ИЗОКСАЗОЛ)ОНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата химических наук

Саратов - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

**Научный руководитель:**

**Егорова Алевтина Юрьевна**

доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой органической  
и биоорганической химии

**Официальные оппоненты:**

**Великородов Анатолий Валериевич**

доктор химических наук, профессор,  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Астраханский государственный университет  
имени В.Н. Татищева», профессор кафедры  
фундаментальной и прикладной химии

**Потапов Андрей Юрьевич**

доктор химических наук, доцент,  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный университет»,  
доцент кафедры органической химии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки «Институт органической  
химии имени Н.Д. Зелинского Российской  
Академии Наук»

Защита состоится «25» июня 2025 г. в 12 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского» по адресу 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, СГУ, корп. 1, Институт химии

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-arzyamova-e-m>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.392.03  
Доктор химических наук, доцент

Русанова Татьяна Юрьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Гибридные молекулы представляют собой системы с двумя или более фармакофорными фрагментами с различными химическими свойствами, фармакотерапевтические характеристики которых способствуют расширению спектра их применения, снижению побочных эффектов и резистентности к ним. При этом, фрагменты, входящие в состав гибридной молекулы, могут действовать как на одну биологическую мишень, так и на разные, что обуславливает интерес к синтезу различных сложнопостроенных гибридных систем.

Повышенный интерес в рамках создания гибридных молекул представляют хромен-4(4*H*)-оны, химия которых активно развивается на протяжении последних лет. Среди производных хромен-4(4*H*)-онов обнаружены разнообразные соединения, обладающие противовоспалительными, антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами. Данные молекулы также могут проявлять фотосенсибилизирующие свойства и использоваться в качестве флуоресцентных красителей. Наличие в таких соединениях нескольких реакционных центров делает их привлекательными субстратами в органическом синтезе и драг-дизайне. В связи с этим поиск способов комбинирования этого фармакофорного фрагмента с другими гетероциклами является важной задачей синтетической органической химии, которая открывает перспективы для построения новых систем с практически значимыми свойствами.

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют данные о синтезе гибридных структур, сочетающих хромен-4-оновый и фуран-2-оновый/оксазол(изоксазол)-5-оновые фрагменты, механизмах их образования, конфигурации и данных об их реакционной способности, что определяет **актуальность** данного исследования.

**Цель диссертационной работы** заключалась в разработке методов синтеза гибридных структур, включающих хромен-4-оновый и другие гетероциклы; определении роли и реакционных центров каждого из фрагментов в реализации направленного синтеза новых гетероциклических систем; изучении строения и схем образования; возможности практического применения. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка рациональных подходов к синтезу 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов;
2. Разработка условий тионирования 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов селективным реагентом Лавессона;
3. Определение химической активности гетероциклических фрагментов 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в реакции с гидразином и определение конфигурации полученных соединений;
4. Модификация 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с помощью каскадной сульфо-Михаэль/альдольной реакции;
5. Установление строения и конфигурации полученных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопии (в одномерных вариантах NOESY 1D, а также с привлечением двумерных корреляционных экспериментов NOESY 2D, HSQC, HMBC), а также с использованием рентгеноструктурного анализа и дифференциально-термического анализа;
6. Анализ данных биологической активности синтезированных веществ.

**Научная новизна.** Разработан подход к синтезу 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов на основе конденсации 5-арилфуран-2(3*H*)-онов и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида. Детально рассмотрена предполагаемая схема реакции. Совокупностью спектральных и расчетных данных, данных РСА, установлено образование 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов в виде изомера с *E*-конфигурацией экзоциклической двойной С=С связи.

Разработаны подходы и осуществлен синтез 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов. Рассмотрены предполагаемые пути протекания реакций. Совокупностью спектральных и расчетных данных подтверждено образование 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в виде изомера с *Z*-конфигурацией экзоциклической двойной С=С связи.

Изучена возможность селективного тионирования реагентом Лавессона 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в различных условиях. Показано, что направление взаимодействия определяется взаимным влиянием хромен-4-онового и фуран-2-он/оксазол(изоксазол)-5-онового фрагментов. Выявлены закономерности протекания реакции изучаемых соединений с реагентом Лавессона, получены новые гибридные системы - 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны, 3-[(2-фенил-5-тиоксооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он, 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]оксазол-5(4*H*)-тион, 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он, определено их строение. Обсуждены схемы реакций и природа спироциклических переходных состояний.

Исследованы особенности протекания реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином. Установлено, что наиболее реакционноспособным в данном взаимодействии является хромен-4-оновый фрагмент, присоединение гидразина к которому сопровождается его раскрытием и формированием пиразольного цикла; фуран-2-оновый, изоксазол-5-оновый фрагменты не участвуют в данном взаимодействии.

Изучена возможность модификации 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с помощью 1,4-дитиан-2,5-диола по экзоциклической кратной С=С связи с формированием новых спиросоединений с одним спироузлом, включающих тетрагидротиофеновый фрагмент.

Среди синтезированных гибридных систем обнаружены соединения, проявляющие высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактериальных культур - *E. coli*, *P. aeruginosa*. Для некоторых соединений обнаружена цитотоксическая активность в отношении раковой опухоли шейки матки человека (HeLa), альгицидная активность в отношении культуры микроводорослей *D. salina*.

**Практическая значимость.** Предложены эффективные способы получения гибридных систем, сочетающих хроменоновый и фуран/оксазол(изоксазол)оновые фрагменты. Разработаны на их основе препаративные методы синтеза новых гибридных соединений с различной комбинацией гетероатомов. В ходе первичного биоскрининга *in vitro* в числе синтезированных соединений выявлены системы, обладающие антибактериальной активностью в отношении культур *E. coli*, *P. aeruginosa*, а также цитотоксической активностью по отношению к раковой опухоли шейки матки человека (HeLa). Выявлена альгицидная активность некоторых полученных соединений в отношении культуры микроводорослей *D. salina*. Приоритет закреплен 4 патентами РФ. Определены соединения-лидеры, перспективные для дальнейших испытаний *in vivo*.

**Методология и методы исследования.** Для проведения исследований использованы классические приемы и методы органического синтеза. Структуру и чистоту полученных

соединений устанавливали с привлечением комплекса физико-химических методов анализа. Строение некоторых соединений дополнительно доказано с помощью рентгеноструктурного анализа и дифференциально-термического анализа. Фотофизические свойства охарактеризованы методом электронной УФ-спектроскопии.

**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 подходов и синтез 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов, изучение их строения и путей образования.
2. Тионирование 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с применением реагента Лавессона, определение профиля реакции, обсуждение путей образования и реакционной способности каждого из гетероциклических фрагментов гибридных молекул в изучаемой реакции.
3. Изучение химического поведения 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в реакции с гидразином, определение роли структурных компонентов в молекуле.
4. Трансформация 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов под действием 1,4-дитиан-2,5-диола в новые спиросоединения, включающие тетрагидротиофеновый фрагмент.
5. Объяснение возможных схем реакций, установление строения и конфигурации вновь синтезированных гибридных соединений с использованием современных физико-химических методов анализа, квантово-химических расчетов, встречных синтезов.
6. Изучение биологической активности впервые синтезированных гибридных соединений.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы доложены (с опубликованием тезисов) на Всероссийских и Международных конференциях: XV Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Саратов, 2021 г.), VIII Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022» (г. Воронеж, 2022 г.), VIII, IX Всероссийских (заочных) молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2023, 2024 гг.), VII, VIII Всероссийских молодежных конференциях «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2023, 2024 гг.), 27<sup>th</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Испания, 2023 г.), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (г. Москва, 2024 г.), XXXIV Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2024 г.).

**Степень достоверности результатов.** Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертации, подтверждены данными рентгеноструктурного анализа, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК- и УФ-спектроскопии, элементного анализа и дифференциально-термического анализа.

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 4 патента РФ и 11 тезисов и материалов конференций.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований («Разработка подходов к скаффолд-ориентированному синтезу новых биологически активных соединений, содержащих 2H-пиран(хромен)-2-оновый фрагмент»; грант № 20-03-00446) и Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере («Разработка технологии получения противоопухолевых и антибактериальных препаратов нового поколения» победителя конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»); грант № 18695ГУ/2023).

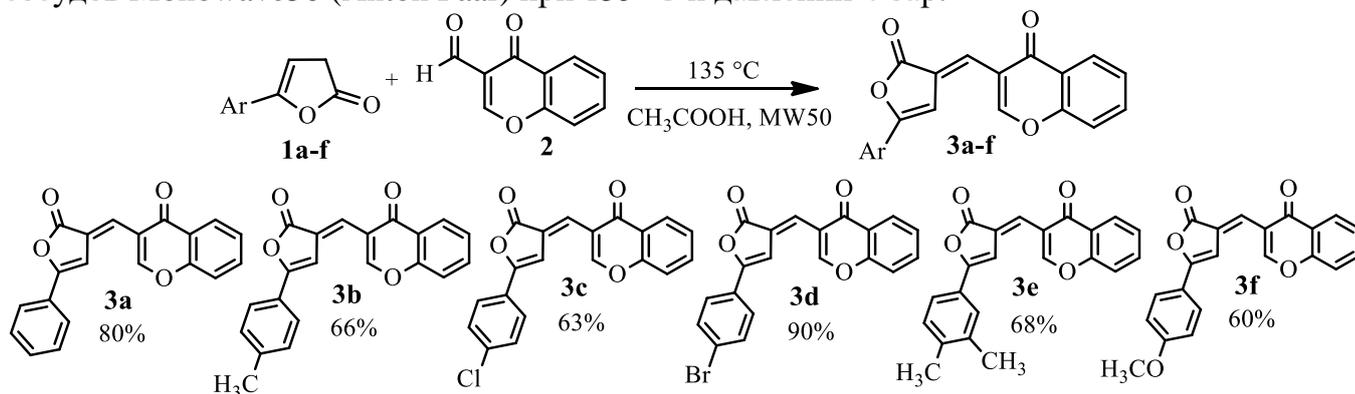
**Личный вклад соискателя.** Автор осуществляла поиск, анализ и систематизацию литературных данных с привлечением современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys, SciFinder, Web of Science. Соискатель реализовывала постановку целей и задач исследования, планирование и проведение работ по синтезу новых соединений, выполняла интерпретации полученных спектральных данных. Принимала участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций по результатам исследования.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, включая список сокращений и условных обозначений, введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 156 наименований, 81 схем, 20 таблиц, 37 рисунков, 3 диаграмм.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1.1 Синтез, строение и конфигурация гибридных структур – 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3H)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4H)-онов

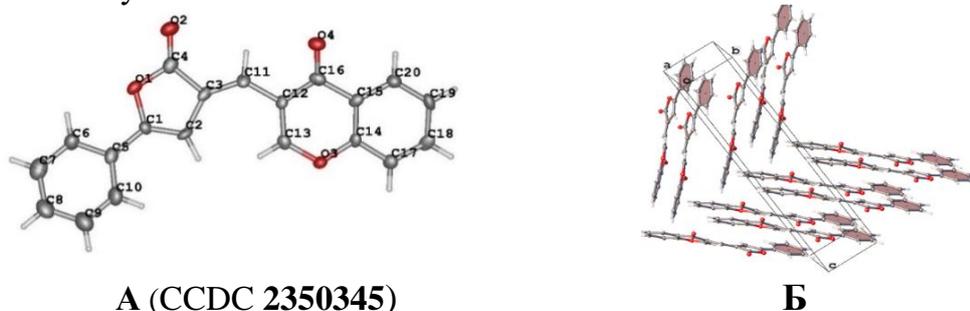
Предложен оптимальный способ получения 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-онов (**3a-f**), основанный на взаимодействии эквимольных количеств 5-арилфуран-2(3H)-онов (**1a-f**) и 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида (**2**), в ледяной уксусной кислоте с выходами 60-90%. Найдено, что высокий выход продуктов **3a-f** и короткое время превращения достигаются с использованием реактора герметичных сосудов Monowave50 (Anton Paar) при 135 °C и давлении 4 бар.



На основании данных ЯМР-спектроскопии, в том числе при помощи эксперимента NOESY, показано, что соединения **3a-f** существуют в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> в виде *E*-изомеров. Доказательством этого служит отсутствие дублирования ключевых сигналов в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах полученных структур **3a-f**, а также наличие в спектрах NOESY 2D соответствующего кросс-пика. Дополнительным подтверждением *E*-конфигурации **3a-f**

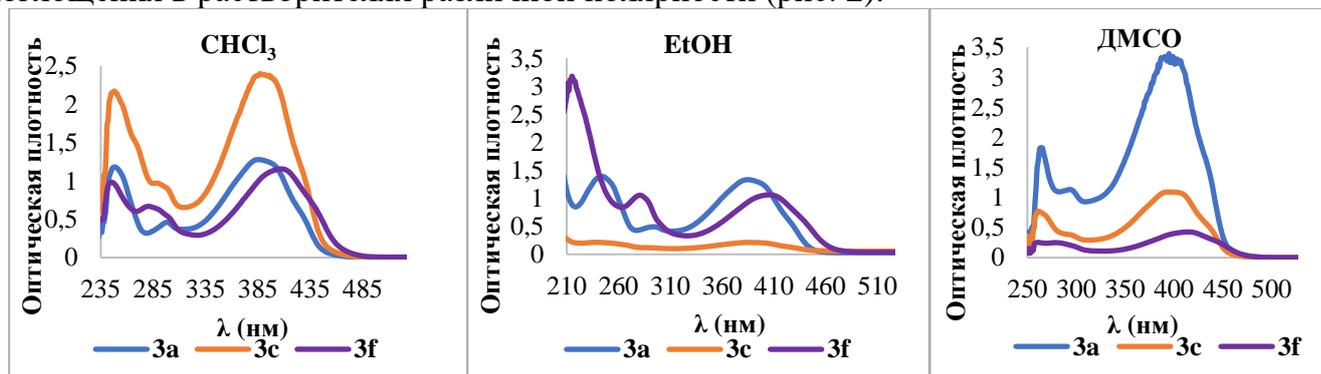
является отсутствие пространственной корреляции между протоном экзоциклической двойной связи C=C и винильным протоном фуран-2-онового фрагмента.

С помощью данных рентгеноструктурного анализа окончательно доказано строение гибридных структур на примере 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**). Кристаллическая структура соединения **3a** с маркировкой атомов представлена на рисунке **1A**. Установлено, что соединение **3a** находится в кристалле в *E*-форме. Кристаллическая упаковка **3a** изображена на рисунке **1B**, согласно которой минимальное расстояние между двумя молекулами, ориентированными параллельно друг другу, составляет 4,97 Å, что указывает на отсутствие эффективного межмолекулярного взаимодействия по типу стекингового.



**Рисунок 1.** Общий вид соединения **3a** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ( $p = 50\%$ ) (A); фрагмент упаковки соединения **3a** (B)

Для соединений **3a**, **3c**, **3f**, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители и имеющих различные ауксохромы, записаны электронные спектры поглощения в растворителях различной полярности (рис. 2).



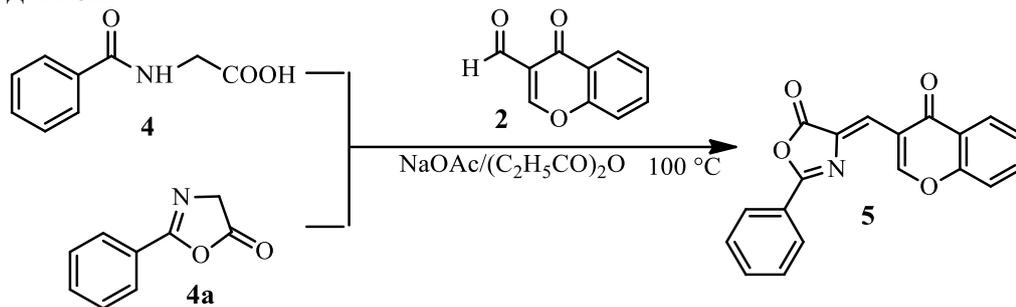
**Рисунок 2.** Электронные спектры поглощения соединений **3a**, **3c**, **3f**

Вне зависимости от полярности выбранного растворителя и строения ароматического заместителя фуран-2-онового фрагмента, продукты **3a**, **3c**, **3f** демонстрируют в растворе три полосы (хлороформ, этанол), соответствующие  $\pi \rightarrow \pi^*$  и  $n \rightarrow \pi^*$  переходам при 215-248 нм, 281-298 нм и 384-408 нм соответственно. В растворе ДМСО наблюдаются не три, а две полосы (связано с границей пропускания ДМСО) при 280-296 нм и 396-416 нм. Полосы поглощения при 215-248 нм (отсутствует в ДМСО) и 280-298 нм отвечают фуран-2-оновому и хромен-4-оновому фрагментам. Появление новой полосы поглощения в длинноволновой области связано с образованием единой системы сопряжения, включающей оба фрагмента.

Таким образом, по совокупности спектральных данных, а также данных РСА, доказано образование 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) в виде изомера с *E*-конфигурацией двойной C=C связи.

Расширяя методы конструирования гибридных молекул, содержащих в своем составе несколько фармакофорных фрагментов с различной комбинацией гетероатомов, нами получен изоструктурный аналог 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов – азалактон **5**. (*Z*)-4-[(4-Оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**5**)

получен наиболее препаративно удобной конденсацией 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) с гиппуровой кислотой (**4**) в присутствии пропионового ангидрида и безводного ацетата натрия с выходом 82%.



Подтверждением факта образования *Z*-изомера соединения **5** является смещение сигнала винильного протона экзоциклической связи в спектре ЯМР <sup>1</sup>H, который в случае формирования *E*-изомера проявляется в более слабом поле, по сравнению с *Z*-изомером, за счет реализации внутримолекулярной водородной связи.

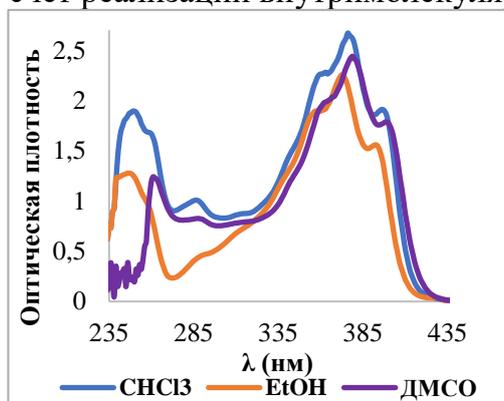
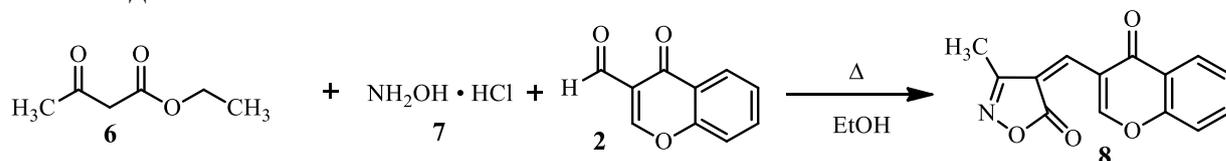


Рисунок 3. Электронные спектры поглощения азалактона **5**

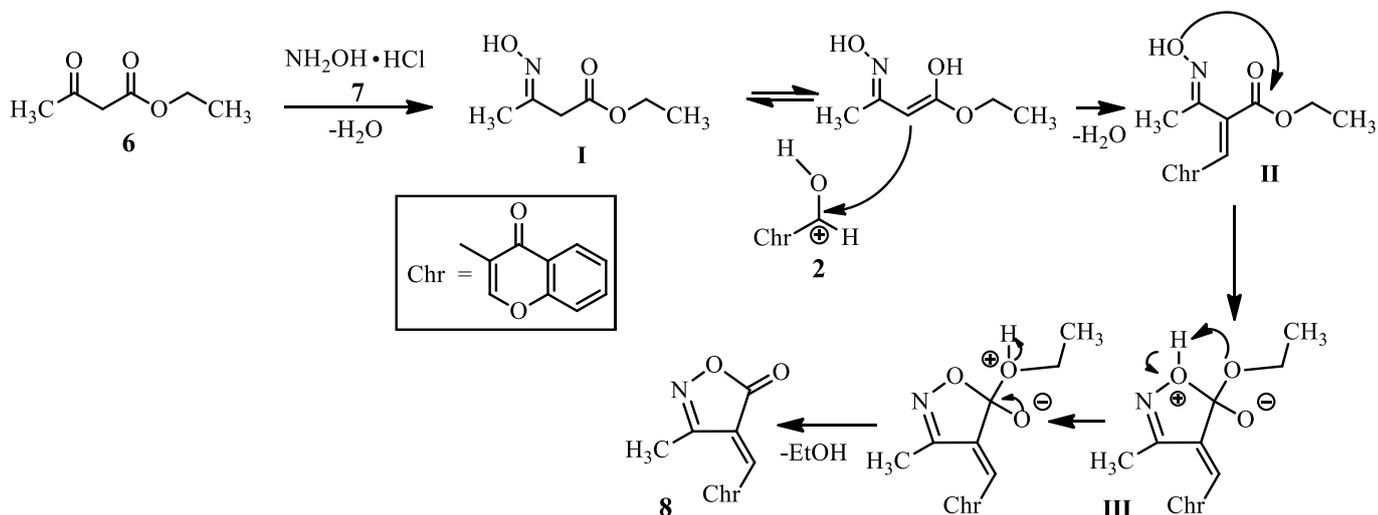
Для 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5**) записаны электронные спектры поглощения в растворителях различной полярности (рис. 3). В спектрах поглощения наблюдается тонкая структура основной полосы в диапазоне 372-381 нм, которая соотносится с  $n \rightarrow \pi^*$  переходами единой системы сопряжения.

Таким образом, на основании совокупности спектральных данных установлено, что 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**5**) образуется в виде изомера с *Z*-конфигурацией двойной C=C связи.

Как было показано ранее, создание гибридных структур, объединяющих важные скаффолды в одной молекуле, является актуальной задачей как в теоретическом, так и в прикладном аспекте. В связи с этим, осуществлена замена 2-фенилоксазол-5(4*H*)-онового фрагмента субстрата **5** на 3-метилизоксазол-5(4*H*)-оновый фрагмент. 3-Метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]изоксазол-5(4*H*)-он (**8**) получен последовательным смешением ацетоуксусного эфира (**6**), гидроксиламин гидрохлорида (**7**) и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) при нагревании в этиловом спирте с выходом 87%.



Вероятная схема образования продукта **8** может быть представлена следующим образом: первоначально ацетоуксусный эфир (**6**) взаимодействует с гидроксиламин гидрохлоридом (**7**), образуя оксим **I**, который вступает в конденсацию Кневенагеля с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом (**2**), формируя промежуточный интермедиат **II**. Внутримолекулярная циклизация последнего приводит к образованию интермедиата **III**, теряющего молекулу EtOH и приводящего к 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]изоксазол-5(4*H*)-ону (**8**).



На основании спектральных данных установлено, что продукт **8** существует в виде *Z*-изомера, конфигурация которого подтверждается экспериментами NOESY. Так, в спектре NOESY 2D 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**8**) наблюдается кросс-пик, который обусловлен NOE-контактом между протоном экзоциклической C=C связи и протонами CH<sub>3</sub>-группы. Установлено отсутствие пространственной корреляции между протоном положения C-2 хромен-4-онового фрагмента и протонами CH<sub>3</sub>-группы. Стабильность *Z*-формы соединения **8**, вероятно, также обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода оксогруппы изоксазол-5-онового кольца и атомом водорода при C-2 хромен-4-онового фрагмента, о чем свидетельствует смещение в область 10.43 м.д. сигнала протона хромен-4-онового фрагмента в спектре ЯМР <sup>1</sup>H, по сравнению с таковым для систем **3a-f** (9.06-9.10 м.д.).

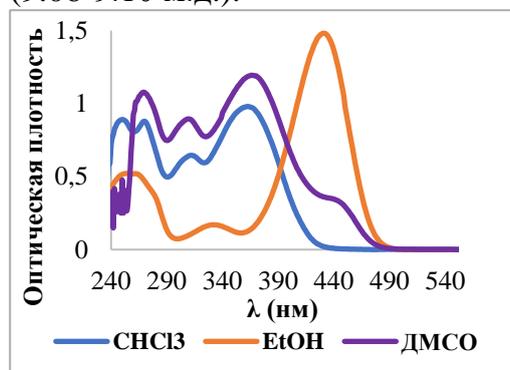


Рисунок 4. Электронные спектры поглощения соединения **8**

Исследованы электронные спектры поглощения 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**8**) (рис. 4). Установлено, что соединение **8**, при использовании в качестве растворителя – хлороформ, имеет максимум полосы поглощения при длине волны 366 нм ( $A = 0.974$ ), соответствующий  $n \rightarrow \pi^*$  переходу. При переходе от хлороформа к этанолу, являющегося донором электронной пары, наблюдается значительный батохромный сдвиг полосы ( $\lambda = 435$  нм), сопровождающийся гиперхромным эффектом ( $A = 1.469$ ), что вероятно связано с эффектом сольватации, а именно, имеет место образование водородной связи.

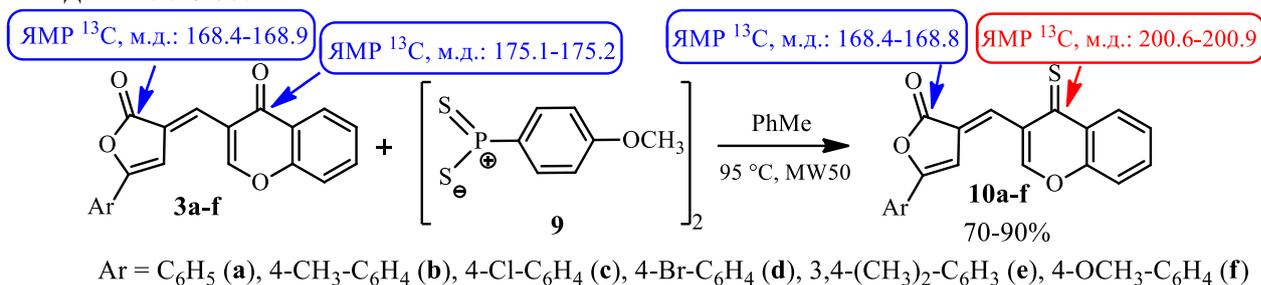
Таким образом, по совокупности спектральных данных подтверждено образование 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**8**) в виде изомера с *Z*-конфигурацией двойной C=C связи.

## 1.2 Тионирование 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов реагентом Лавессона

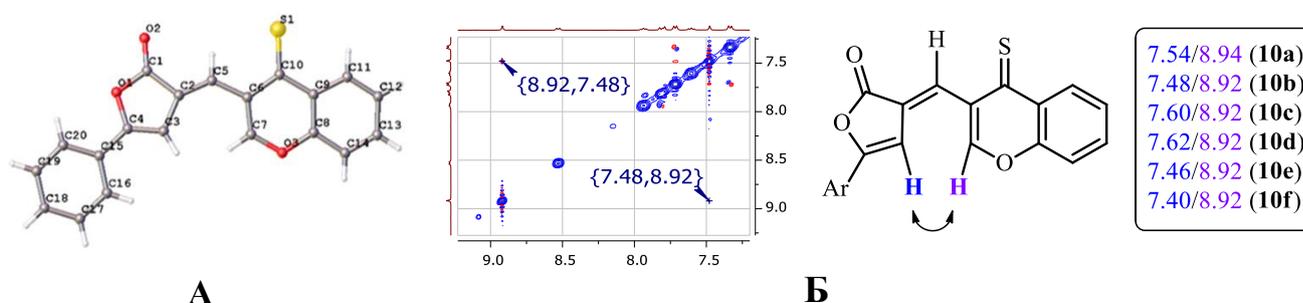
Сочетание в одной гибридной молекуле комбинации различных гетероциклов, каждый из которых содержит функциональную карбонильную группу с разной реакционной способностью, делает подобные системы очень привлекательными синтонами.

Разработаны условия синтеза и впервые получены 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны (**10a-f**) тионированием 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) селективным тионирующим реагентом Лавессона

(9) при соотношении субстратов 1:1 в неполярных растворителях. Проведение превращения с использованием реактора герметичных сосудов Monowave50 (Anton Paar) в толуоле при 95 °С является наиболее эффективными условиями, позволяющими получать продукты **10a-f** с выходами 70-90%.



На основании данных ЯМР-спектроскопии показано, что 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]фуран-2(3*H*)-оны (**10a-f**) существует в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> в виде *E*-изомеров. Подтверждением этого служит отсутствие дублирования сигналов в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах, а также наличие в спектрах NOESY 2D кросс-пиков, обусловленных NOE-контактом протона положения С-4 фуран-2-онового фрагмента и протона положения С-2 хромен-4-тионового фрагмента (рис. 5Б).



**Рисунок 5.** Общий вид соединения **10a** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ( $\rho = 50\%$ ) (CCDC [2380788](#)) (А); фрагмент спектра NOESY 2D соединения **10b** (Б)

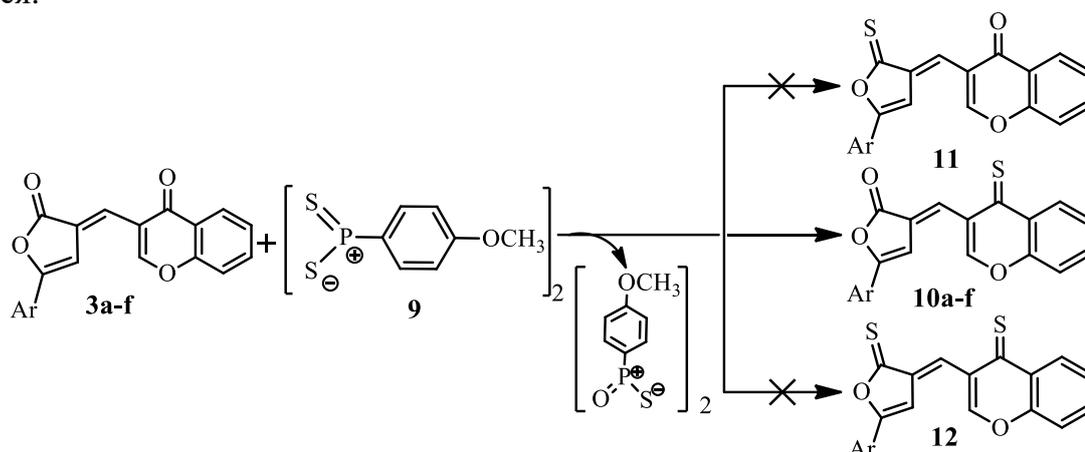
*E*-конфигурация соединений **10a-f** зафиксирована также данными рентгеноструктурного анализа (рис. 5А). Установлено, что фенильный заместитель практически лежит в одной плоскости с фуран-2-оновым кольцом, угол между плоскостями С(3)-С(4)-О(1)-С(1)-С(2) и С(15)-С(16)-С(17)-С(18)-С(19)-С(20) составляет 6.4°. Хромен-4-тионовый фрагмент повернут относительно фуран-2-онового кольца таким образом, что угол между плоскостями С(3)-С(4)-О(1)-С(1)-С(2) и С(7)-С(6)-С(10)-С(9)-С(11)-С(12)-С(13)-С(14)-С(8)-О(3) составляет 16.6°, т.е. для 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]фуран-2(3*H*)-она (**10a**) характерно меньшее отклонение от планарности, по сравнению с исходным 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оном (**3a**) (рис. 6).



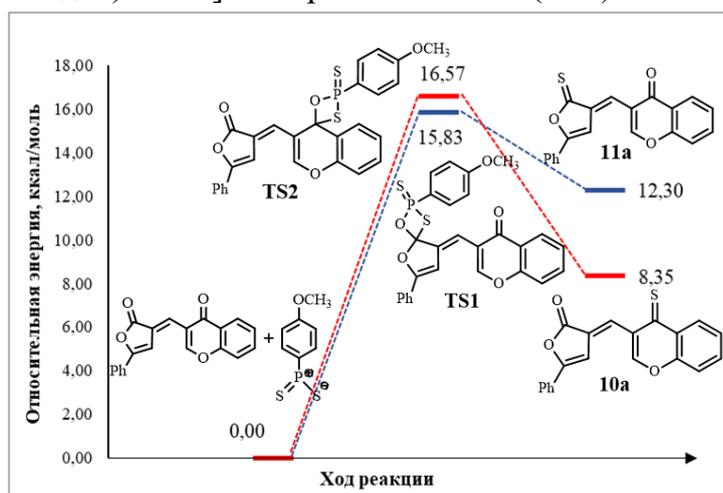
**Рисунок 6.** Расположение гетероциклов в кристаллах **3a** (А) и **10a** (Б) по данным РСА

Атом серы S1 имеет тенденцию быть копланарным с хромен-4-тионовым фрагментом, что определяется симметрией между углами связи S(1)-C(10)-C(9) [121.6(2)°] и S(1)-C(10)-C(6) [122.7(2)°]. Длина связи C(10)-S(1) составляет 1.643 (3) Å и находится в интервале, характерном для двойной связи C=S.

В результате взаимодействия реагента Лавессона (**9**) с карбонильной группой хромен-4-онового фрагмента субстратов **3a-f** образуются соответствующие гибридные структуры **10a-f**. Реализация тионирования другого реакционного центра в соединениях **3a-f** не наблюдается.



Смоделированы процессы тионирования 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) по каждой из функциональных карбонильных групп.

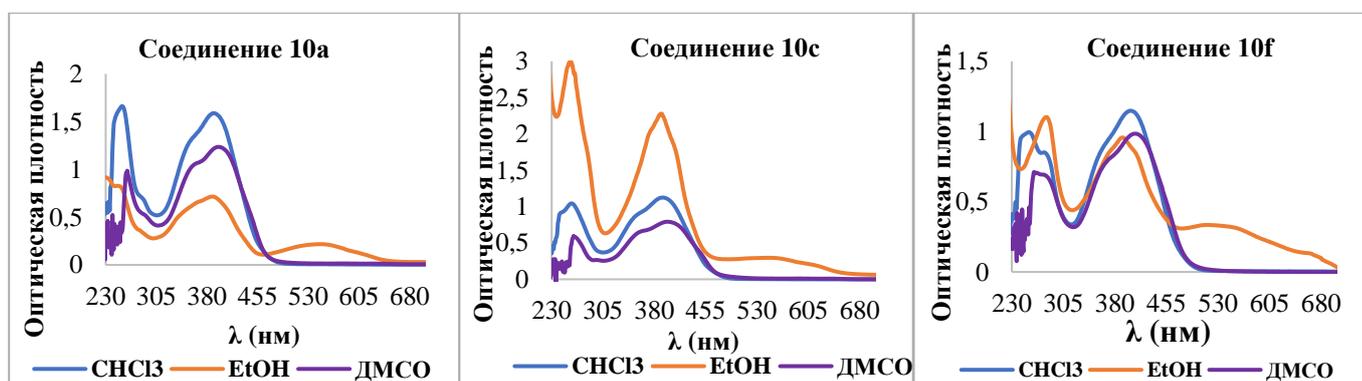


**Рисунок 7.** Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **3a** реагентом Лавессона

Проведены квантово-химические расчёты в вакууме, а также с учетом влияния растворителя – толуола. В качестве модельной молекулы выбрано соединение **3a**. Энергетические диаграммы тионирования **3a** по каждой из оксогрупп рассчитаны в рамках DFT/B3LYP/6-31G(d) с полной оптимизацией геометрии и анализом гессианов как основных состояний, так и вероятных переходных состояний (**TS1** и **TS2**). Показано, что энергия образования системы **10a** более выгодна по сравнению с системой **11a** (рис. 7).

Установлено, что из двух гетероциклических фрагментов гибридных систем **3a-f** в реакции тионирования с реагентом Лавессона наиболее реакционноспособным является хромен-4-оновый фрагмент.

Проведено исследование электронных спектров поглощения соединений **10a**, **10c**, **10f**. Главным отличием тиоаналогов от 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов является появление новой полосы поглощения в длинноволновой области спектров поглощения в диапазоне 535-562 нм, записанных в этаноле (рис. 8).



**Рисунок 8.** Электронные спектры поглощения соединений **10a**, **10c**, **10f**

Исследована возможность осуществления реакции тионирования 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5**) реагентом Лавессона (LR) (**9**) при варьировании соотношения исходных реагентов в условиях, аналогичных таковым для 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов.

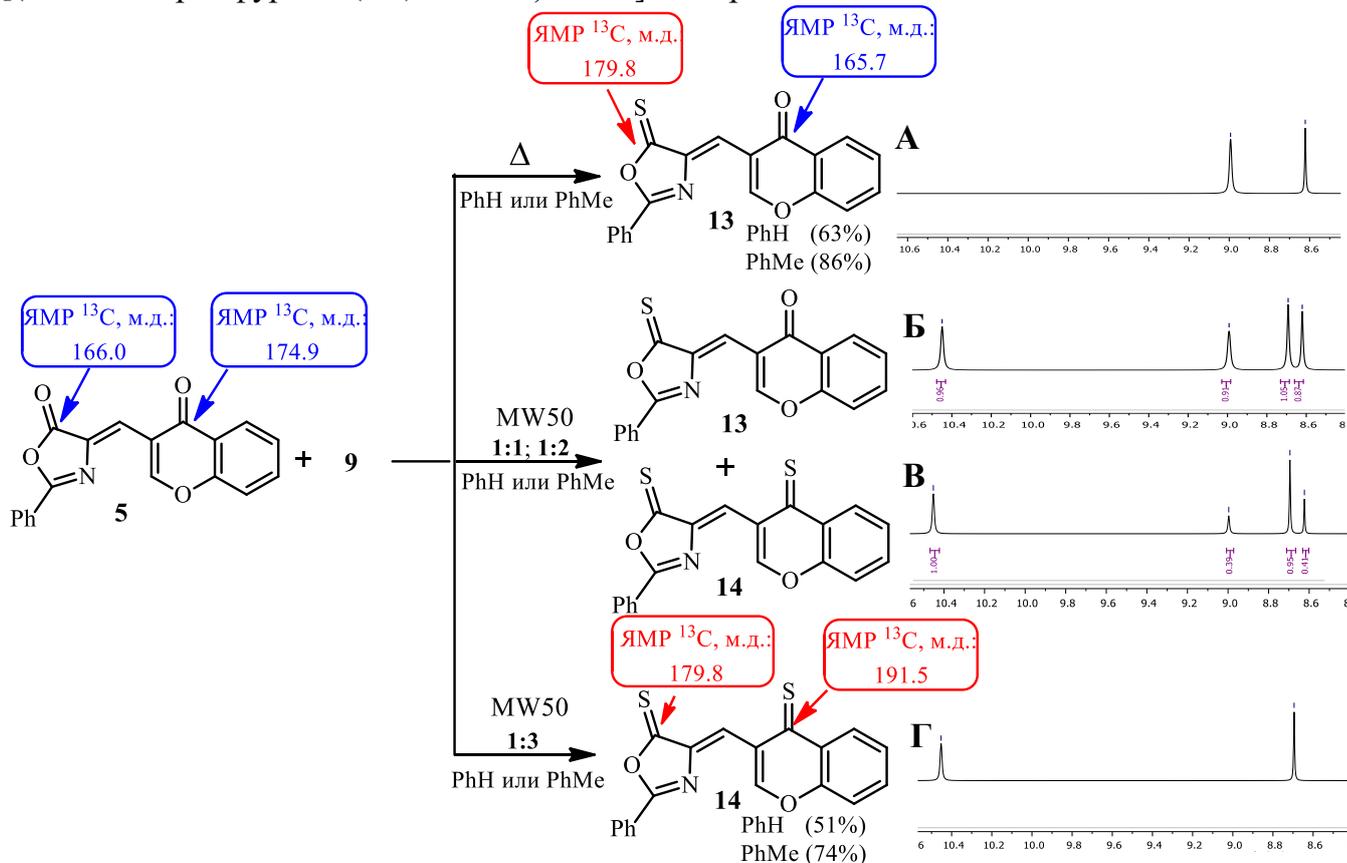


Рисунок 9

Установлено, что проведение взаимодействия субстратов при кипячении в неполярных растворителях, вне зависимости от взятого соотношения субстратов, приводит к образованию только 3-[(2-фенил-5-тиооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**13**). Смена условий протекания реакции на более жесткие, а именно использование реактора герметичных сосудов, позволила получить в качестве продуктов смесь двух веществ - 3-[(2-фенил-5-тиооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**13**) и 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]оксазол-5(4*H*)-тион (**14**). Соотношение продуктов **13** и **14** возможно

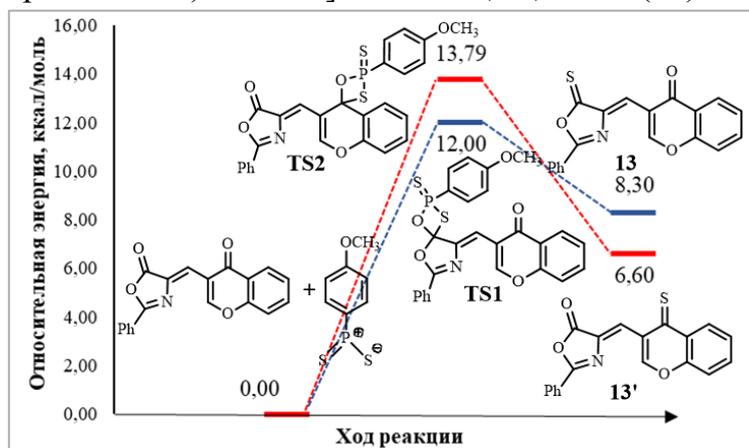
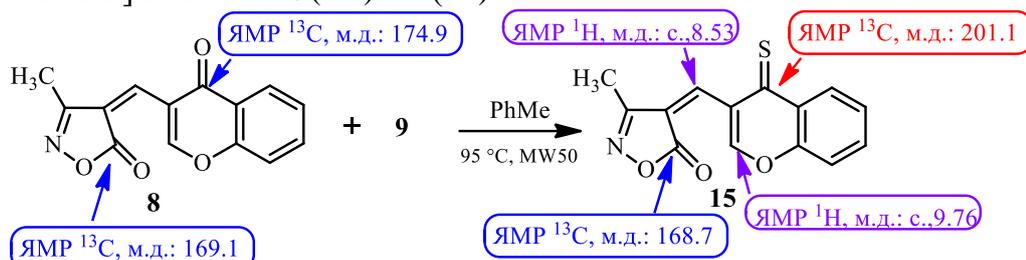


Рисунок 10. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **5** реагентом Лавессона

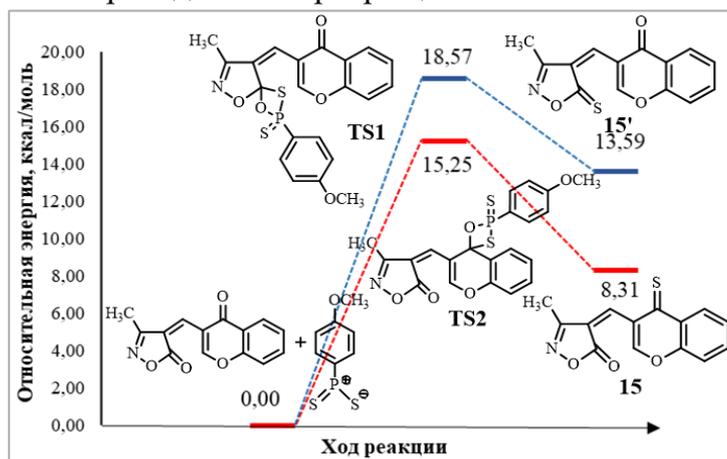
регулировать количеством вводимого в реакцию тионирующего реагента, что установлено исходя из спектральных данных (рис. 9). Так, при использовании мольного соотношения **5** : **LR** = 1:1, образуется смесь продуктов **13** и **14** в соотношении ~ 1:1. Мольное соотношение субстратов 1 : 2 (LR) приводит к образованию смеси продуктов **13** и **14** в соотношении ~ 0.5 : 1. Трехкратный избыток LR в реакции приводит к образованию единственного продукта - 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]оксазол-5(4*H*)-тиона (**14**).

Квантово-химические расчеты профиля реакции тионирования 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]н]-2-фенил-оксазол-5(4*H*)-она (**5**) дают схожую картину, как и в случае 3-фенилфуран-2(3*H*)-онзамещенного аналога **3a**. Однако, следует отметить, что величина разности энергетического барьера в данном случае выше, что обуславливает реализацию образования продукта **13** (рис. **10**), подтверждая экспериментально полученные данные, по которым первоначально осуществляется тионирование лактонной карбонильной группы оксазол-5-онового фрагмента, и только потом тионированию подвергается оксогруппа хромен-4-онового фрагмента.

Для дальнейшего изучения влияния природы пятичленного гетероцикла на характер тионирования, нами в реакцию с реагентом Лавессона введен 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]н]изоксазол-5(4*H*)-он (**8**). Установлено, что вне зависимости от выбранных условий реакции в качестве продукта образуется 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]н]изоксазол-5(4*H*)-он (**15**).



Проведение превращения с использованием реактора герметичных сосудов



**Рисунок 11.** Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **8** реагентом Лавессона

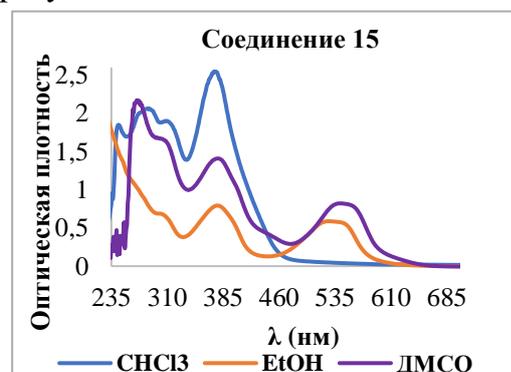
Monowave50 (Anton Paar) в толуоле при 95 °C является наиболее подходящими условиями, позволяющими получать продукт **15** с выходом 76%.

Наличие синглета протона хромен-4-тионового фрагмента в слабом поле соединения **15**, аналогично субстрату **8**, подтверждает стабильность *Z*-формы, обусловленной образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода оксогруппы изоксазол-5-онового кольца и атомом водорода при С-2 хромен-4-тионового фрагмента. В результате чего,

тионирование оксогруппы изоксазол-5-онового кольца не происходит.

Подтверждением вышесказанного являются результаты квантово-химических расчётов, проведенных для реакции тионирования 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]н]изоксазол-5(4*H*)-она (**8**). В этом случае наиболее выгодно тионирование оксогруппы хромен-4-онового фрагмента исходного субстрата **8** (рис. **11**).

Записаны электронные спектры поглощения для 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]н]изоксазол-5(4*H*)-она (**15**) в растворителях различной полярности (рис. **12**). При использовании в качестве неполярного апротонного растворителя – хлороформа, наблюдается две полосы поглощения, причем полоса при 378 нм ( $A = 2.503$ ), соответствующая  $n \rightarrow \pi^*$



**Рисунок 12.** Электронные спектры поглощения соединения **15**

переходу, имеет более выраженный максимум. На спектральный профиль оказывает влияние использование растворителя (этанол, ДМСО). Появляется дополнительная полоса поглощения в области 518-550 нм.

### 1.3 Реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином

В молекулах 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов содержится несколько неэквивалентных электрофильных реакционных центров, что делает их крайне привлекательными соединениями для реакций с нуклеофильными реагентами, в том числе с азотсодержащими нуклеофилами. Доступность и активность указанных электрофильных центров определяется взаимным влиянием хромен-4-онового и фуран-2-онового/оксазол-5-онового/изоксазол-5-онового фрагментов, стерическими факторами, природой нуклеофильного реагента.

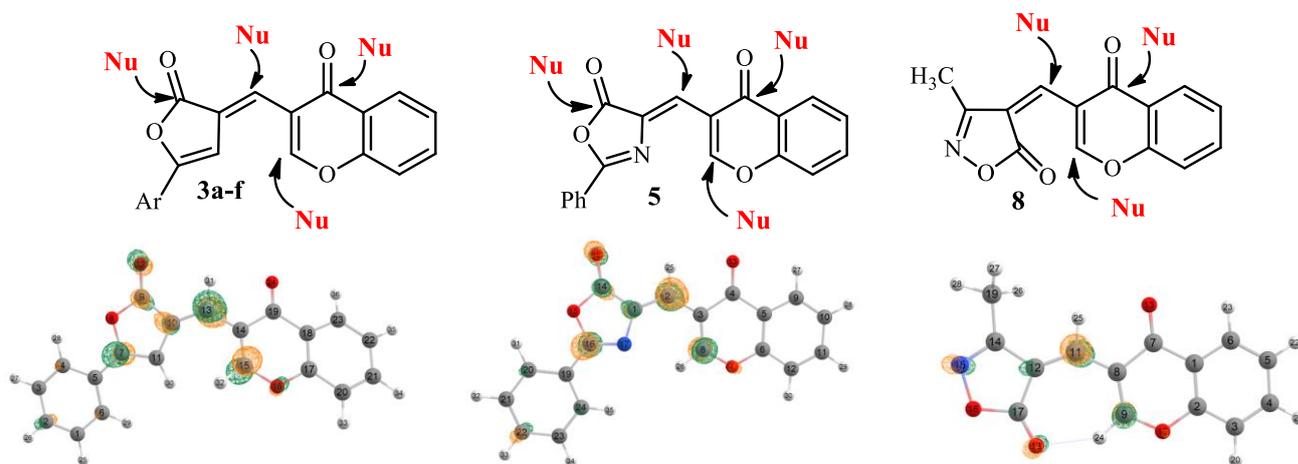


Рисунок 13. Локализация НСМО в соединениях **3а**, **5**, **8**

С целью уточнения направления атаки нуклеофила и определения наиболее выгодного для атаки электрофильного центра субстратов **3а-f**, **5**, **8** нами проведены квантово-химические расчёты в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p).

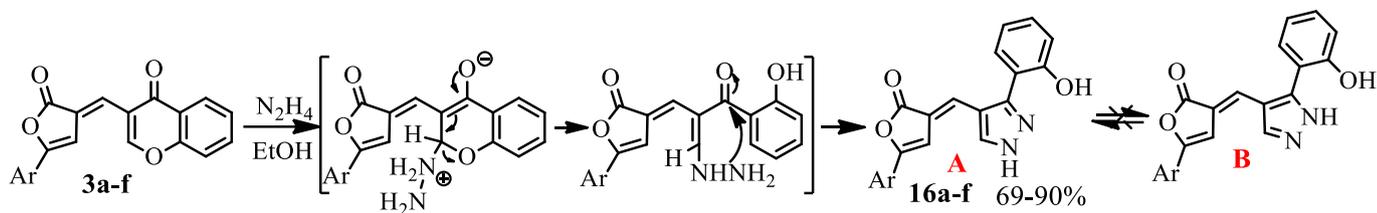
Анализ граничных орбиталей **3а**, **5**, **8** показывает преимущественную локализацию НСМО на атомах углерода эндо- и экзоциклической кратной С=С связи (рис. **13**, табл. **1**), делая их предпочтительными центрами для атаки нуклеофилом.

Таблица 1. Локализация НСМО в соединениях **3а**, **5**, **8**

	№ соед.	Плотность локализации НСМО
НСМО	<b>3а</b>	C <sup>13</sup> (0.1588), C <sup>15</sup> (0.1326)
	<b>5</b>	C <sup>2</sup> (0.1629), C <sup>8</sup> (0.1150)
	<b>8</b>	C <sup>11</sup> (0.2194), C <sup>9</sup> (0.1370)

Впервые осуществлено взаимодействие 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов / 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином.

Показано, что кипячение эквимольных количеств 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3а-f**) и гидразина в среде этанола приводит к образованию только 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**16а-f**) с выходом 69-90%. Применение реактора Monowave 50 позволило сократить время протекания реакции с 35 мин до 10 мин и повысить выход целевых продуктов **16а-f**.



В изучаемых условиях реакция протекает как присоединение гидразина по типу аза-Михаэля в положении С-2 хромен-4-онового фрагмента с последующим раскрытием кольца с образованием енгидразинового фрагмента, дальнейшая атака аминогруппы по С=О группе исходного хромен-4-она приводит к образованию пиразольного цикла в конечных продуктах **16a-f**.

Вовлечь в реакцию *N*-гетероциклизации фуран-2-оновый фрагмент не удалось при использовании избытка гидразина.

Для пиразольного цикла характерна прототропная кольцевая таутомерия, однако, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах продуктов **16a-f** отсутствует дублирование сигналов в слабом поле, при этом наблюдается только два уширенных синглета, принадлежащих фенольному ОН и пиразольному NH протонам, которые показывают, что 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**16a-f**) существуют в растворе ацетона- $d_6$  в виде одного таутомера.

С помощью NOESY 1D эксперимента определена конфигурация соединений **16a-f**. При селективном возбуждении протона пиразольного кольца наблюдается кросс-пик, который показывает его пространственную корреляцию с протоном фуран-2-онового фрагмента (рис. 14), что свидетельствует в пользу *E*-конфигурации систем **16a-f**.

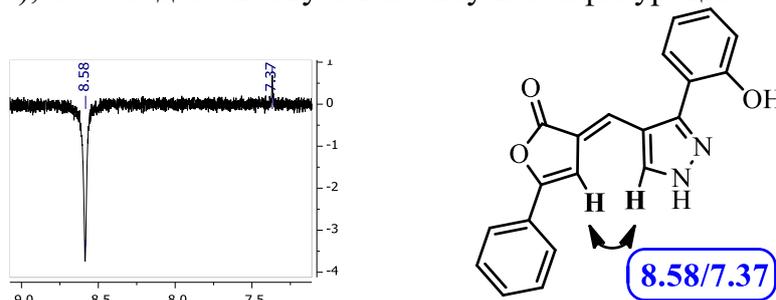
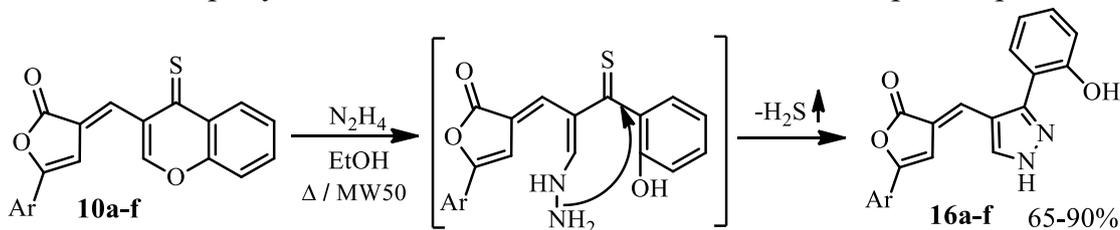


Рисунок 14. Фрагмент спектра NOESY 1D соединения **16a**

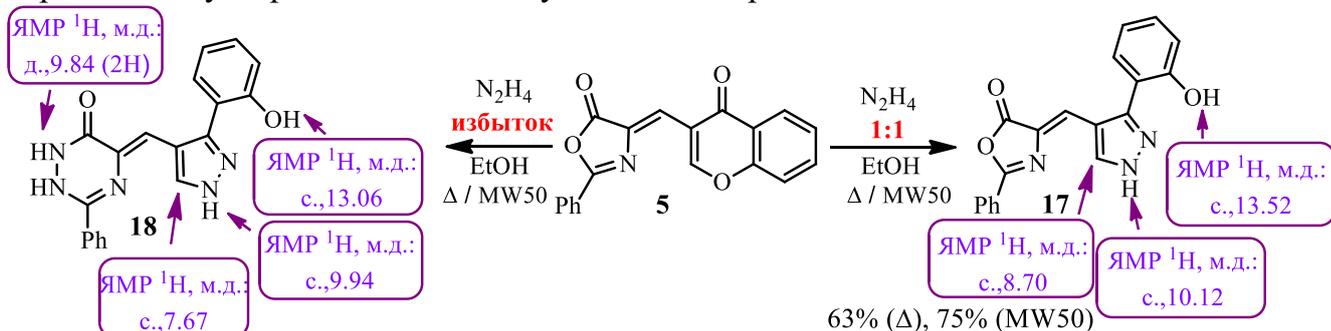
Реакция тиоаналогов **10a-f** с гидразином протекает с образованием идентичных, согласно физико-химическим методам анализа, продуктов **16a-f**. Вероятная схема реакции, как и в случае кислородных субстратов **3a-f**, представляет собой присоединение гидразина в наиболее активное положение С-2 хромен-4-тионового фрагмента. Взаимодействие протекает до конечных продуктов **16a-f** с интенсивным выделением сероводорода.



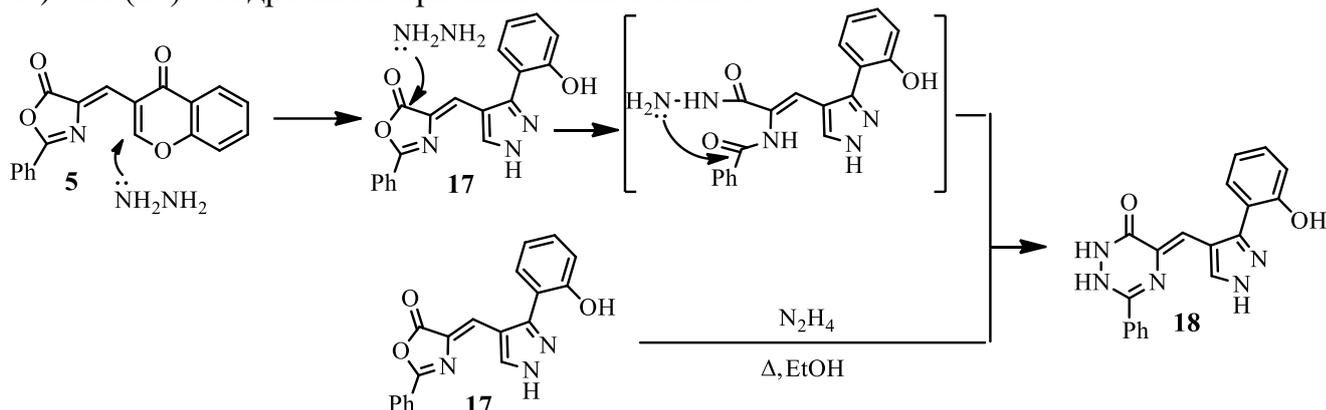
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e), 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f)

Следующим этапом работы являлось изучение реакционной способности 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5**) в реакции с гидразином в условиях, рассмотренных ранее. Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств субстратов как в условиях кипячения, так и в реакторе герметичных сосудов приводит к образованию 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-

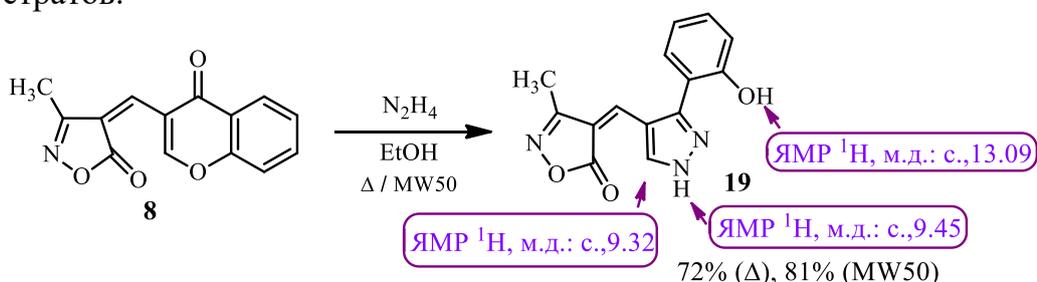
она (**17**). При использовании избытка гидразина с выходом до 83% образуется 5-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5*H*)-он (**18**). Установлено, что введение в реакцию избытка гидразина позволяет вовлечь в взаимодействие оксазол-5(4*H*)-оновый фрагмент. Наблюдается раскрытие обоих гетероциклов субстрата **5** с их последующей *N*-гетероциклизацией.



Вероятно, превращение субстрата **5** протекает через первоначальное раскрытие более активного хромен-4-онового фрагмента с образованием в качестве интермедиата ранее полученного 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**17**). Далее гидразин атакует карбонильную группу оксазол-5(4*H*)-онового кольца интермедиата **17**, за которым следует его раскрытие с последующей циклизацией с образованием производного триазинона **18**. Продукт **18** получен также встречным синтезом – взаимодействием 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**17**) с гидразином при кипячении в этаноле.



В реакцию с гидразином при варьировании условий введен 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он (**8**). Так, 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-метилизоксазол-5(4*H*)-он (**19**) получен взаимодействием эквимольных количеств субстратов.



При проведении реакции субстрата **8** с избытком гидразина альтернативное направление реакции по изоксазол-5(4*H*)-оному кольцу не реализуются. Это связано с особенностью строения изоксазол-5-она, который принято считать амбидентным нуклеофилом.

Таким образом, установлено, что в изучаемых мягких условиях при взаимодействии гибридных систем, содержащих хромен-4-оновый и фуран-2-оновый/оксазол-5-

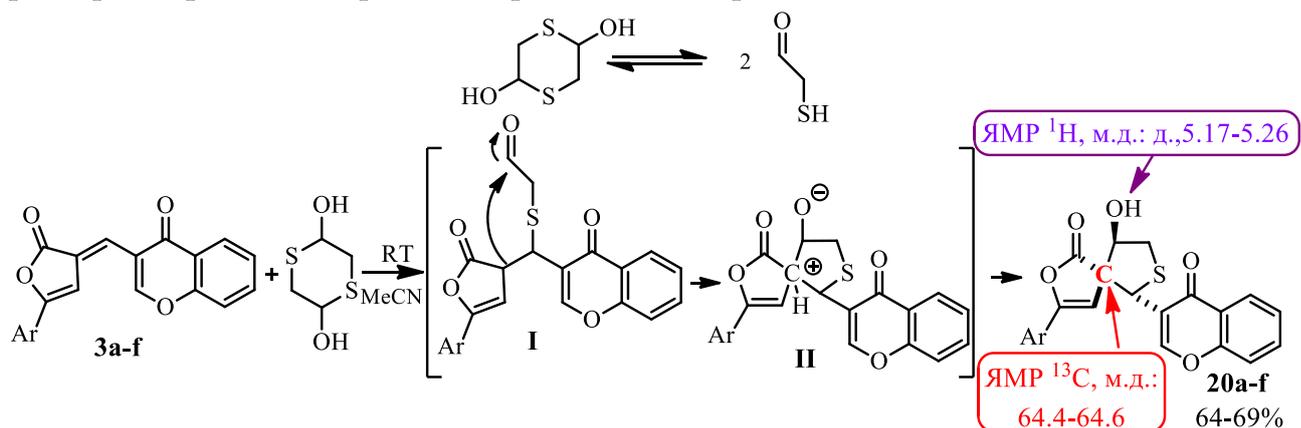
оный/изоксазол-5-оный фрагменты, с гидразином наиболее реакционноспособным является хромен-4-оный фрагмент, присоединение гидразина к которому в положение С-2 сопровождается его раскрытием и формированием пиразольного цикла.

Пятичленный гетероциклический фрагмент в реакции с гидразином в изучаемых мягких условиях оказался устойчивым, вероятная рециклизация с образованием ожидаемых шестичленных гетероциклических структур не наблюдается.

В более жестких условиях, при использовании избытка нуклеофильного реагента, рециклизации подвергаются наиболее лабильные гетероциклы – хромен-4-он и оксазол-5-он.

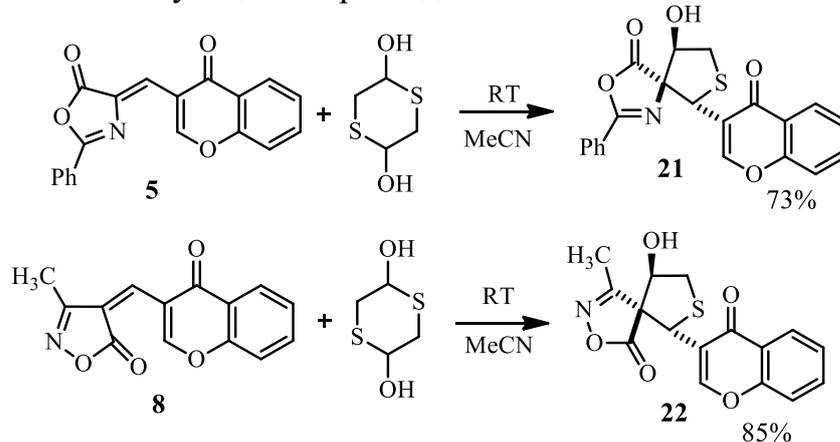
#### 1.4 Реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с 1,4-дигидро-2,5-диолом

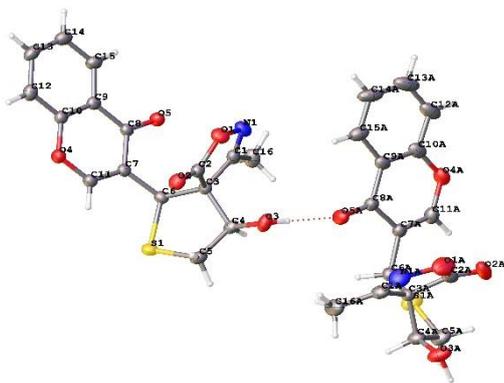
Осуществлено взаимодействие 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) с 1,4-дигидро-2,5-диолом в ацетонитриле при комнатной температуре, приводящее к образованию 3-(3-арил-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4*H*-хромен-4-онов (**20a-f**) с выходом 64-69%. Изучаемый процесс представляет собой реакцию каскадного типа, который осуществляется в два этапа. На первом этапе происходит присоединение тио-Михаэля 2-меркаптоацетальдегида (генерируемый *in situ* из 1,4-дигидро-2,5-диола) к субстратам **3a-f**, что приводит к образованию интермедиатов **I**. Последующая внутримолекулярная конденсация которых приводит к построению пятичленного тетрагидротиофенового каркаса и образованию спиросоединений **20**.



Структура спиросоединений **20a-f** установлена на основании комплекса данных ИК- и ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C в качестве ключевого зарегистрирован сигнал спирозула.

В аналогичную реакцию введены азааналоги 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов с получением соответствующих спиросоединений **21** и **22**.





**Рисунок 15.** Геометрия двух кристаллографически независимых молекул **22** в асимметрической ячейке, в представлении атомов тепловыми эллипсоидами 50%; (CCDC [2425335](#))

Окончательно доказать строение полученных систем удалось с применением метода рентгеноструктурного анализа на примере спиросоединения **22**. По данным РСА, в одной асимметрической ячейке спиросоединения **22** существуют две кристаллографически независимые молекулы, связанные межмолекулярной водородной связью O(3)–H(3)···O(5)A между атомом кислорода карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента одной молекулы и атомом водорода гидроксильной группы тетрагидротиофенового цикла второй молекулы (рис. **15**). Планарность тетрагидротиофенового кольца в кристалле нарушена, оно принимает конформацию "твист".

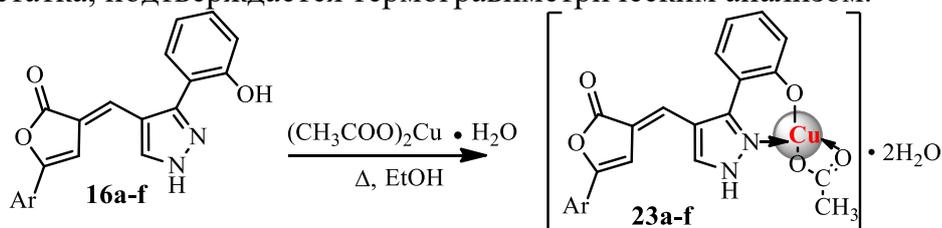
Таким образом, абсолютная конфигурация спиросоединения **22** определена как (5*S*, 6*S*, 9*S*), а конфигурация других продуктов определена по аналогии с **22**. На основании данных ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, установлено, что в исследуемой каскадной сульфо-Михаэль/альдольной реакции имеет место образование одного и того же изомера продукта, вероятно, это можно объяснить изомерной чистотой субстратов и согласованностью процесса присоединения 2-меркаптоацетальдегида.

### 1.5 Комплексообразование

Достигнутые результаты могут быть использованы для дальнейшей структурной модификации полученных гибридных структур, в частности, с помощью реакции комплексообразования.

Реакция комплексообразования с ацетатом меди(II) проводилась в условиях кипячения с использованием в качестве растворителя этанола. Показано, что 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны (**3a-f**) не способны вступать в реакцию комплексообразования, получить комплексные соединения меди(II) на их основе не удалось.

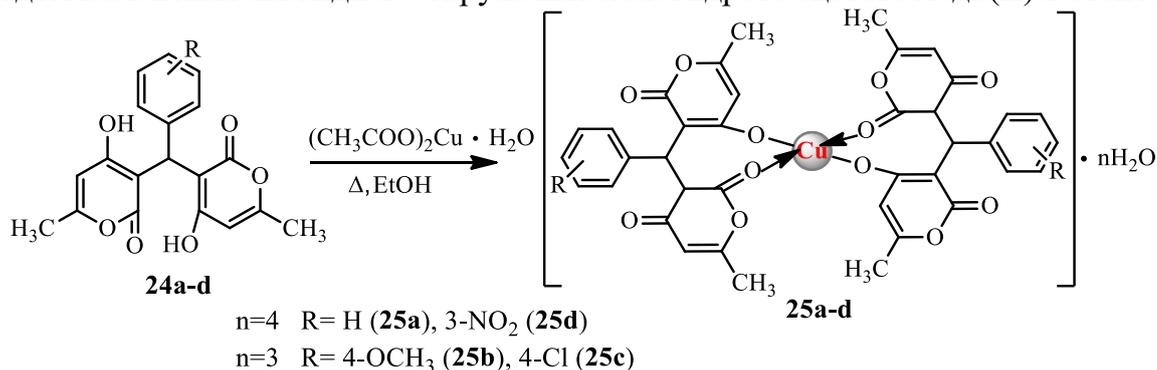
Из имеющегося структурного разнообразия гибридных соединений привлекательными субстратами для получения комплексов являются 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**16a-f**), сочетающие в своем составе фураноновый и пиразольный фрагменты. Синтез комплексов меди(II) **23a-f** проводили в этаноле в течение 50 мин. В ходе реакции происходит контрастное изменение окраски раствора и выпадение коричневого мелкодисперсного осадка. Структура комплексов **23** подтверждена данными ИК спектроскопии. Наличие в комплексах двух молекул кристаллизационной воды, а также ацетатного остатка, подтверждается термогравиметрическим анализом.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**), 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**)

Получены и охарактеризованы комплексные соединения меди(II) на основе арилметиленис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов) **24a-d**, в структуру которых входит

O-содержащий гетероциклический фрагмент. Комплексы для лигандов **24a-d** получены нами методом изменения лигандного окружения моногидрата ацетата меди(II) в этаноле.



Установлено, что при взаимодействии субстратов образуются бидентатные комплексные соединения меди(II) **25a-d** с включением во внешнюю сферу трех или четырех молекул кристаллизационной воды, что подтверждается термогравиметрическим анализом.

## 2. Возможные пути практического применения полученных соединений

Нами произведена оценка антибактериальной активности *in vitro* некоторых синтезированных гибридных соединений в отношении грамотрицательных (*Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) бактерий на жидких питательных средах методом серийных разведений. В качестве препарата сравнения использовали средство из группы нитрофуранов - «Фурадонин». Сравнение соединений по антибактериальной активности проводили по показателю  $\text{EC}_{50}$ .

Проведена оценка антибактериальной активности 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов и их тиоаналогов - 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]фуран-2(3*H*)-онов. Сравнение полученных значений  $\text{EC}_{50}$  соединений **10a-f** и вещества сравнения - фурадонина, показало перспективность использования соединений **10c** и **10f** против бактерий *E. coli*. В отношении *P. aeruginosa* и *S. aureus* фурадонин был более активным, чем **10a-f**. 5-Арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]фуран-2(3*H*)-оны (**10a-c**, **10e**, **10f**) запатентованы как потенциальные антибактериальные агенты против бактерий *E. coli*.

Повышенный интерес для изучения антибактериальной активности представляют 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**16a-f**), что связано с наличием в их структуре не только фуран-2-онового, но и пиразольного кольца, которое является основой многих антибактериальных препаратов. Результаты показали, что соединения **16a-f** проявили антибактериальную активность на высоком уровне в отношении *P. aeruginosa*, превышающую показатели препарата сравнения в 3-25 раз. Наилучшие результаты ( $\text{C} = 3$  мкг/мл) показали вещества **16a** и **16e**.

Произведена оценка антибактериальной активности комплексных соединений меди(II) **23a-f** в отношении бактериальных культур, представленных ранее. Установлено, что комплексы **23a-f** проявляют наибольший антибактериальный эффект в отношении *P. aeruginosa*, также превосходящий значения препарата сравнения. Кроме того, из полученных результатов следует, что антибактериальный эффект комплексов **23a-f** в отношении всех трех бактериальных культур выше, чем для их соответствующих лигандов **16a-f**.

Изучены биологические свойства *in vitro* комплексных соединений меди(II) **25a-d**. В отношении грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) и

грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) бактерий "методом бумажных дисков» определены антибактериальные свойства комплексных соединений меди(II) **25a-d**. Все исследованные комплексные соединения **25a-d** умеренно ингибировали рост культур бактерий при концентрации 10 мг/мл. При этом, комплексы меди(II) **25b,c**, имеющие электронодонорный (4-ОСН<sub>3</sub>) и электроноакцепторный (4-Сl) заместители в ароматическом кольце, проявили наибольшую активность – ингибирование наблюдалось до концентрации 1.25 мг/мл по отношению к грамположительным бактериям и до концентрации 2.50 мг/мл по отношению к грамотрицательным бактериям.

Цитотоксичность комплексов меди(II) **25a-d** определяли с помощью МТТ-теста на клеточной линии раковой опухоли шейки матки человека (HeLa). Влияние исследуемых комплексных соединений на культуру клеток HeLa проводили в сравнении с коммерчески применяемыми фармакологическими препаратами «Карбоплатин-РОНЦ» и «Цисплатин-лэнс». Установлено, что комплекс **25a** в максимальной использованной концентрации подавляет метаболическую активность клеточной линии HeLa всего на 10% по сравнению с контролем, в то время как комплексы **25b-d** более значительно (на 40-50%) ингибируют метаболическую активность клеточной линии HeLa.

Для анализа альгицидной активности определены значения концентраций, вызывающих 50%-ное ингибирование роста культуры водорослей *Dunaliella salina* (IC<sub>50</sub>). Комплексы меди(II) **25a,d** обладают высокой альгицидной активностью по отношению к культуре микроводорослей *D. Salina*. Комплексы **25b,c** на рост микроводорослей не влияли.

Комплексные соединения меди(II) **25a-d** запатентованы как потенциальные антибактериальные, цитотоксические и альгицидные агенты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана методология синтеза гибридных структур, позволяющая получать ряд гетероциклических систем, имеющих в составе хромен-4-оновый и фуран-2-оновый/оксазол(изоксазол)-5-оновые фрагменты, основанная на реакции конденсации 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида и пятичленных гетероциклов неароматической природы. Обоснована схема реакции, установлена конфигурация полученных соединений.
2. Определены синтетические возможности 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов в реакции тионирования с использованием реагента Лавессона, позволяющие направленно получать ранее неизвестные тиоаналоги. Исследован профиль реакции, обсуждены схема процесса и реакционная способность каждого из гетероциклических фрагментов гибридных молекул в изучаемой реакции. Выявлена определяющая роль хроменонового фрагмента.
3. Доказано, что взаимодействие 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином в мягких условиях протекает с раскрытием хромен-4-онового цикла, приводящее к формированию пиразольного кольца. В более жестких условиях, при использовании избытка нуклеофильного реагента, дополнительно рециклизации подвергается оксазол-5-оновый цикл.
4. Найден метод модификации 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с помощью 1,4-дифенил-2,5-диола, открывающий возможности для целенаправленного синтеза гибридных спиросоединений, включающих тетрагидротиофеновый фрагмент: 3-(3-арил-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4*H*-хромен-4-онов, 9-гидрокси-6-(4-оксо-

4*H*-хромен-3-ил)-2-фенил-3-окса-7-тиа-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-4-онов, 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тиа-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-онов.

5. Объяснены вероятные схемы реакций, установлено строение и конфигурация полученных гибридных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопии (в одномерных вариантах NOESY 1D, а также с привлечением двумерных корреляционных экспериментов NOESY 2D, HSQC, HMBC), а также с использованием рентгеноструктурного анализа и дифференциально-термического анализа.
6. Проведен анализ результатов биологических испытаний и сделаны выводы о корреляции «структура-активность» для соединений-лидеров, на которые получены патенты РФ.

### Основные публикации по теме диссертации:

*Статьи в рецензируемых научных изданиях:*

1. **Arzyamova E.M.**, Yegorova A.Yu. Synthesis, crystal structure and evaluation of antibacterial activity of new hybrid systems containing furan-2-one and chromen-4-thione fragments // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements – 2025. – V. 200. – № 2. – P. 164-173. DOI: 10.1080/10426507.2025.2461042.
2. **Arzyamova E.M.**, Mazhukina O.A., Yegorova A.Yu. Synthesis of (*E*)-3-{[2-Охо-5-арилфуран-3(2*H*)-ylidene]methyl}-4*H*-1-benzopyran-4-ones, Crystal Structure, Quantum Chemical Substantiation // Acta Chimica Slovenica – 2024. – V. 71. – № 3. – P. 528-539. DOI: 10.17344/acsi.2024.8791.
3. **Арзямова Е.М.**, Егорова А.Ю. Тионирование 4-((4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она с применением реагента LAWESSON'S // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. - 2024. - Т. 24. - вып. 2. - С. 122–128. DOI: 10.18500/1816-9775-2024-24-2-122-128.
4. **Арзямова Е.М.**, Егорова А.Ю., Бурыгин Г.Л. Цитотоксическая, антибактериальная и альгицидная активность комплексных соединений меди(II) на основе арилметил-ен-(бис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов) // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57. - № 4. – С. 38-40. [Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – V. 57. - № 4. – P. 535-537]. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-4-38-40.
5. Pozharov M.V., Fedotova O.V., Kanevskaya I.V., **Arzyamova E.M.** Synthesis and characterization of copper (II) complexes with arylmethylenebis-4-hydroxy-6-methyl-2-*N*-pyran-2-ones: A case of interesting keto-enol tautomerism // Inorganica Chimica Acta. – 2021. – V. 517. – Art. 120207. DOI: org/10.1016/j.ica.2020.120207.

*Патенты РФ:*

1. **Арзямова Е.М.**, Бурыгин Г.Л., Егорова А.Ю. Гибридные соединения на основе фуран-2(3*H*)-она и хромен-4(4*H*)-тиона, обладающие антибактериальной активностью, и способ их получения // Патент РФ на изобретение № 2830172. Оpubл. 14.11.2024, Бюл. № 32.
2. **Арзямова Е.М.**, Дзариева Л.Б., Бурыгин Г.Л., Егорова А.Ю. Альгицидное средство против культуры микроводорослей DUNALIELLA SALINA // Патент РФ на изобретение № 2788987. Оpubл. 26.01.2023, Бюл. № 3.
3. **Арзямова Е.М.**, Дзариева Л.Б., Бурыгин Г.Л., Егорова А.Ю. Средство, обладающее антибактериальной активностью в отношении культуры клеток ESCHERICHIA COLI // Патент РФ на изобретение № 2786842. Оpubл. 26.12.2022, Бюл. № 36.
4. **Арзямова Е.М.**, Федотова О.В., Бурыгин Г.Л. Комплексы меди(II) на основе арилметил-енбиспиран-2-онов, обладающие цитотоксической активностью в отношении клеточной линии HELA // Патент № 2753853. Оpubл. 24.08.2021, Бюл. № 24.

*Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:*

1. Биссалиева С.В., **Арзямова Е.М.**, Егорова А.Ю. Каскадная сульфа-Михаэль/альдольная реакция 3-метил-4-((4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)изоксазол-5(4*H*)-она с 1,4-дигидрокси-2,5-диолом // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных

- соединений. Сборник тезисов VIII всероссийской молодежной конференции – Уфа, 2024. – С. 12-13.
2. **Арязмова Е.М.**, Егорова А.Ю. Синтез новых гибридных структур на основе 3*H*-фуранона и 1*H*-пиразола // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXXIV Российской молодежной научной конференции с международным участием – Екатеринбург, 2024. – С. 326.
3. Куренкова Д.Х., **Арязмова Е.М.**, Мажукина О.А. Взаимодействие 3-замещенных (бензо)пиранонов с реактивом Лавессона // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов IX Всероссийской молодежной конференции – Уфа, 2024. – С. 63-64.
4. **Арязмова Е.М.**, Мажукина О.А., Егорова А.Ю. 3-Метил-4-((4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)изоксазол-5(4*H*)-он: синтез и реакция тионирования // Тезисы докладов IX Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» - Уфа, 2024. – С. 25-26.
5. Куренкова Д.Х., Тарасов Д.О., **Арязмова Е.М.** Взаимодействие (гет)арилметилен-3*H*-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия» - Москва, 2024. – С. 608.
6. **Арязмова Е.М.**, Куренкова Д.Х. Синтез 4-((3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия» - Москва, 2024. – С. 503.
7. **Arzyamova E.M.**, Tarasov D.O., Yegorova A.Yu. Synthesis and Characterization of Hybrid Structures Based on Furan-2(3*H*)-ones and Chromen-4(4*H*)-ones—Potential Antibacterial Activity // 27<sup>th</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Chemistry Proceeding). – Spain, 2023. – 14(1). 2. DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16062>.
8. Куренкова Д.Х., **Арязмова Е.М.**, Мажукина О.А., Егорова А.Ю. Реакция тионирования в ряду (гет)арилметилен-3*H*-фуран-2-онов - потенциальных антибактериальных препаратов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов VII всероссийской молодежной конференции – Уфа, 2023. – С. 47-48.
9. **Арязмова Е.М.**, Егорова А.Ю. Синтез 3-((5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов // Достижения молодых ученых: химические науки. Сборник тезисов VIII всероссийской (заочной) молодежной конференции – Уфа, 2023. – С. 44-46.
10. **Арязмова Е.М.**, Егорова А.Ю., Федотова О.В. Цитотоксическая активность комплексных соединений меди(II) на основе арилметиленбиспиран-2-онов // Сборник трудов VIII Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022» «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств» - Воронеж, 2022. - С. 17-21.
11. **Арязмова Е.М.**, Каневская И.В., Федотова О.В. Кето-енольная таутомерия в ряду арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов и их комплексообразование с ацетатом меди(II) // Межвузовский сборник научных трудов XV Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» – Саратов, 2021. – С. 52-53.

## БЛАГОДАРНОСТИ

*Автор выражает благодарность: к.х.н. Ольге Анатольевне Мажукиной за помощь в проведении квантово-химических расчетов; к.х.н., доценту Максиму Викторовичу Дмитриеву (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований; к.б.н., доценту, старшему научному сотруднику лаборатории иммунохимии ИБФРМ РАН Геннадию Леонидовичу Бурьгину за проведение биологических испытаний.*