

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

АРЗЯМОВА ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА

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

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Егорова Алевтина Юрьевна

Саратов 2025

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

Список сокращений и условных обозначений	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1.1 Построение гибридных систем, включающих фуран-2(5 <i>H</i>)-оновый / фуран-2(3 <i>H</i>)-оновый / хромен-4(4 <i>H</i>)-оновый фрагмент.....	14
1.2 Синтез арилиденпроизводных фуран-2(3 <i>H</i>)-онов	29
1.3 4-Оксо-4 <i>H</i> -хромен-3-карбальдегиды. Реакции с <i>N</i> -нуклеофильными реагентами.....	33
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ¹	50
2.1 Синтез, строение и конфигурация гибридных структур - 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4 <i>H</i>)-онов.....	50
2.2 Тионирование 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4 <i>H</i>)-онов реагентом Лавессона	74
2.3 Реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4 <i>H</i>)-онов с гидразином.....	92
2.4 Реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4 <i>H</i>)-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолом.....	103
2.5 Комплексообразование.....	109
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	112
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	124
4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе.....	124
4.2 Синтез исходных соединений.....	126
4.3 (<i>E</i>)-3-[(2-Оксо-5-арилфуран-3(2 <i>H</i>)-илиден)метил]-4 <i>H</i> -хромен-4-оны 3а- <i>f</i> (общая методика)	126
4.4 (<i>Z</i>)-4-[(4-Оксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4 <i>H</i>)-он 7... 129	

4.5 (Z)-3-Метил-4-[(4-оксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4 <i>H</i>)-он 10..	130
4.6 (E)-5-Арил-3-[(4-тиоксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3 <i>H</i>)-оны 12а-f (общая методика)	130
4.7 3-[(2-Фенил-5-тиоксооксазол-4(5 <i>H</i>)-илиден)метил]-4 <i>H</i> -хромен-4-он 18	134
4.8 2-Фенил-4-[(4-тиоксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)метилен]оксазол-5(4 <i>H</i>)-тион 19	135
4.9 3-Метил-4-[(4-тиоксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4 <i>H</i>)-он 20	135
4.10 (E)-3-[(3-(2-Гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-оны 21а-f (общая методика)	136
4.11 4-[(3-(2-Гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4 <i>H</i>)-он 22	141
4.12 5-[(3-(2-Гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5 <i>H</i>)-он 23	141
4.13 4-[(3-(2-Гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метилен]-3-метилизоксазол-5(4 <i>H</i>)-он 24	143
4.14 3-(3-Арил-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4 <i>H</i> -хромен-4-оны 26а-f (общая методика)	143
4.15 9-Гидрокси-6-(4-оксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)-2-фенил-3-окса-7-тия-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он 27	147
4.16 9-Гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4 <i>H</i> -хромен-3-ил)-2-окса-7-тия-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он 28	148
4.17 Комплексы меди(II) (E)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3 <i>H</i>)-онов 31а-f (общая методика)	148
4.18 Комплексы меди(II) арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2 <i>H</i> -пиран-2-онов 33а-d (общая методика)	150
ВЫВОДЫ	153
Список использованных источников	155

Список сокращений и условных обозначений

Ac	ацетил
AIBN	азобисизобутиронитрил
Ar	арил
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DFT	теория функционала плотности
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
Et	этил
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
LR	реагент Лавессона
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ph	фенил
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TEA	триэтиламин
TMP-ОН	(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метанол
TMSCl	триметилхлорсилан
XSA	ксантан-OSO ₃ H
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ДМФ-ДМА	диметилформамид-диметилацеталь
ДТА	дифференциально-термический анализ
ИК	инфракрасная спектроскопия
КССВ	константа спин-спинового взаимодействия

ПТС	п-толуолсульфокислота
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

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 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 сульфа-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 C=C 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 C=C 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 C=C связи с формированием новых спирособоединений 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 «Фармобразование-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.), 27th 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 ^1H и ^{13}C , включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК- и УФ-спектроскопии, элементного анализа и дифференциально-термического анализа.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, 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.

Благодарность. Автор выражает благодарность своему учителю и научному руководителю – доктору химических наук, профессору Алевтине Юрьевне Егоровой за передачу теоретических знаний и синтетических навыков, а также за постоянную поддержку и содействие в выполнении работы, 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, и всему профессорско-преподавательскому составу кафедры органической и биоорганической химии Института химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского за передачу бесценных знаний, тесное сотрудничество и всестороннюю помощь.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Построение гибридных систем, включающих фуран-2(5H)-оновый / фуран-2(3H)-оновый / хромен-4(4H)-оновый фрагмент

Гибридные соединения представляют повышенный интерес для тонкого органического синтеза и обладают выраженной биологической активностью. Различные фармакофорные фрагменты, входящие в структуру гибридных систем, встречаются среди большого числа соединений, обладающих антиноцицептивным, противовоспалительным, противовирусным, антибактериальным и противоопухолевым действием [1-8]. Важным фактором, стимулирующим развитие химии гибридных соединений, является их высокий химический потенциал, позволяющий получать на их основе новые гетероциклические системы и практически ценные вещества.

Гибридные системы, включающие фуран-2(5H)-оновый фрагмент. Разработан синтез новых гибридных соединений (**4**) на основе реина (4,5-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбоновая кислота), пиперазина и фуран-2(5H)-она в несколько стадий (схема **1**). Первоначально, из мукохлоровой (мукобромовой) кислоты реакцией этерификации получают галофураноны (**3**), которые затем *N*-алкилированием пиперазином (**2**) преобразуют в пиперазин-фуран-2(5H)-оны (**3-A**). Обработка реина (**1**) оксалилхлоридом приводит к получению хлорандгидрида кислоты, который взаимодействует с пиперазин-фуран-2(5H)-онами (**3-A**) с образованием продуктов **4** с выходом 61-86%. Изучена цитотоксичность *in vitro* гибридов **4** с помощью МТТ анализа на клетках рака легких человека. Цитотоксичность всех гибридов **4** против клеток рака легких человека превосходила реин и референтный цитарабин (CAR) [9].

реализован. Изучена цитотоксичность *in vitro* гибридов **6** с помощью МТТ анализа на клетках рака легких человека [10].

Предложен простой и эффективный синтез серии гибридных соединений типа артемизин-пиперазин-фуран-2(5*H*)-оны (**9**) в результате двухкомпонентной реакции 1-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-3*H*-3,12-эпоксид[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил]пиперазина (**7**) и эфиров фуран-2(5*H*)-онов (**3**) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) (**8**) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре (схема 3). Абсолютная конфигурация (5*S*)-3-хлор-5-[[[(1*S*,2*R*,5*S*)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси]-4-(4-((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-3*H*-3,12-эпоксид[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил)пиперазин-1-ил)фуран-2(5*H*)-она (**9**) определена с помощью рентгеноструктурного кристаллографического анализа. Соединения **9** исследованы на предмет их цитотоксической активности *in vitro* против некоторых раковых клеток человека [11].

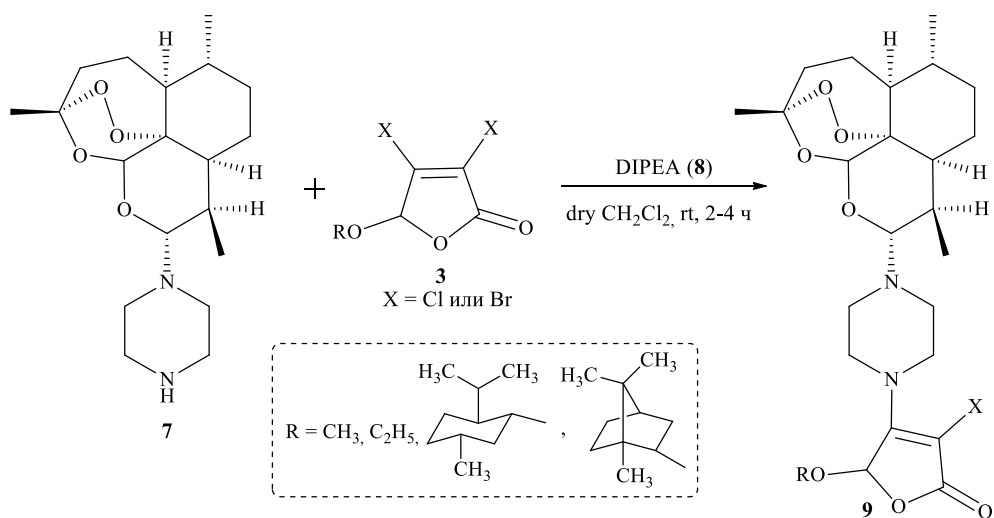


Схема 3

2-Амино-3-циано-4*H*-хромены используются как синтоны для синтеза биологически активных гетероциклических соединений. В условиях трехкомпонентной *one-pot* реакции салициловых альдегидов (**10**), малононитрила (**11**) и бутенолида в 1,4-диоксане в присутствии трет-бутоксид натрия получены гибридные 2-амино-4-(2-фуранон)-4*H*-хромен-3-

карбонитрилы (**14**). Предполагается, что образование продуктов **14** включает конденсацию Кневенагеля салицилового альдегида (**10**) и малононитрила (**11**), циклизацию Пиннера в иминохроменовый интермедиат **12**, который на последнем этапе вступает в реакцию Михаэля с бутенолид анионом **13** (схема 4) [12].

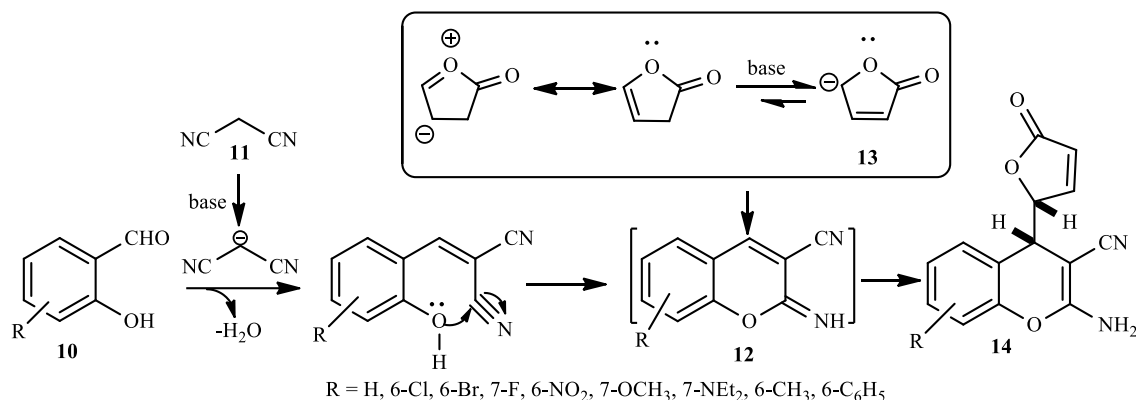


Схема 4

Замещенные фуран-2(5*H*)-оны, содержащие хромен-4(4*H*)-оновый фрагмент (**19**), возможно получать трехкомпонентной реакцией 3-(диметиламино)-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-она (**15**), арилглиокселей (**16**) и кислоты Мельдрума (**17**). Отличительной особенностью предлагаемого метода является одновременность образования фрагментов хромен-4(4*H*)-она и фуран-2(5*H*)-она на одной стадии синтеза. Авторами [13] предложен вероятный механизм протекания данной реакции через образование в качестве интермедиатов солей **18**, которые выделены в чистом виде и охарактеризованы спектральными методами (схема 5).

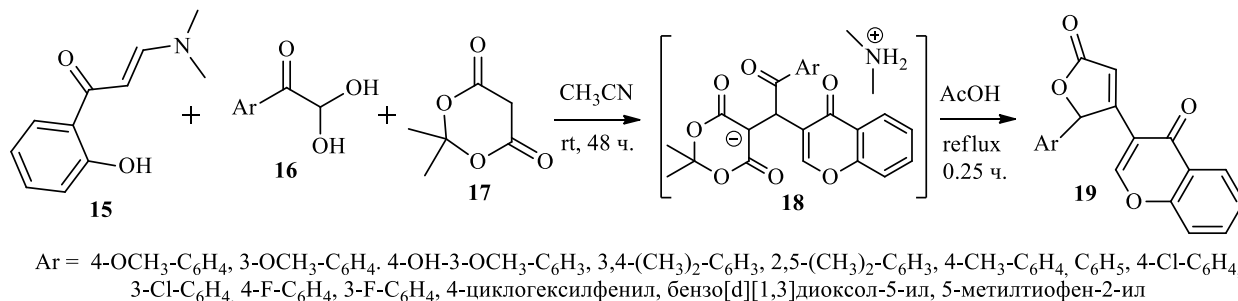


Схема 5

Трехкомпонентная *one-pot* реакция индола (20), 4-метоксифенилглиоксаля (16) и кислоты Мельдрума (17) дает 4-(1*H*-индол-3-ил)-5-(4-метоксифенил)фуран-2(5*H*)-он (21) с выходом 74% (схема 6) [14].

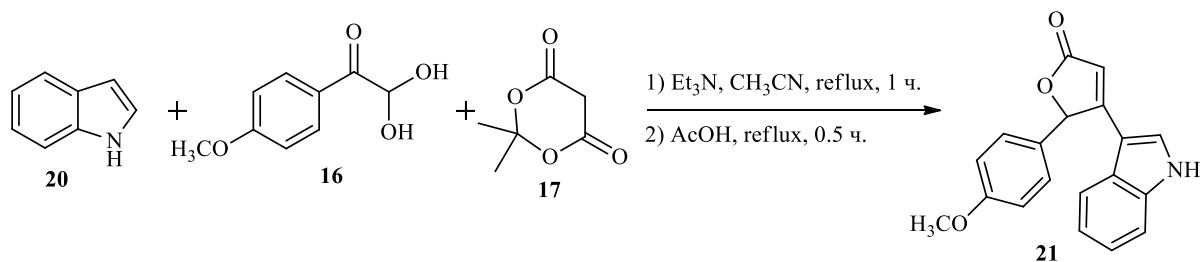


Схема 6

В работе [15] описан способ получения гибридных соединений, включающих фуран-2(5*H*)-оновый и фторхинолоновый фрагменты (схема 7). Аминирование 4-(2-бромэтокси)-3-арилфуран-2(5*H*)-онов (22) соответствующими фторхинолонами 23 проводилось при перемешивании и кипячении при температуре 60 °С в ДМСО в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) и KI. Реакция протекала в течение 60 часов, выход целевых соединений - 3-арилфуран-2(5*H*)-он-фторхинолоновых гибридных соединений 24 составил 32-54%.

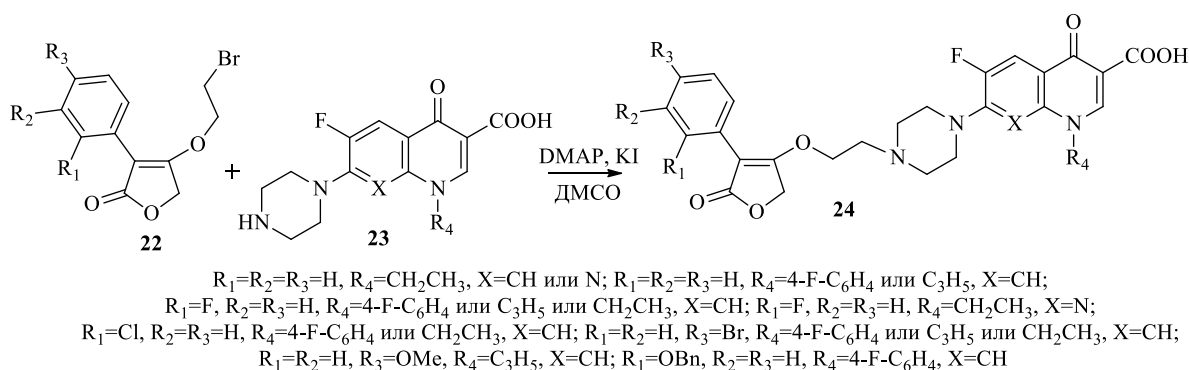


Схема 7

Разработана стратегия построения гетероциклически замещенных фуран-2(5*H*)-онов 27-29 из 3-ацетилфуран-2(5*H*)-онов (25), состоящая из двух последовательных этапов. На первом этапе различные 3-ацетилфуран-2(5*H*)-оны (25) реагируют с ДМФ-ДМА, что приводит к 3-(3-диметиламиноакрилоил)-4-фенил-5,5-диалкилфуран-2(5*H*)-онам (26). Существование *N,N*-диметиламинovinилкетонного фрагмента в соединениях

26 позволяет на втором этапе осуществить ряд конденсаций с получением соответствующих гибридных соединений **27 - 29** (схема 8) [16].

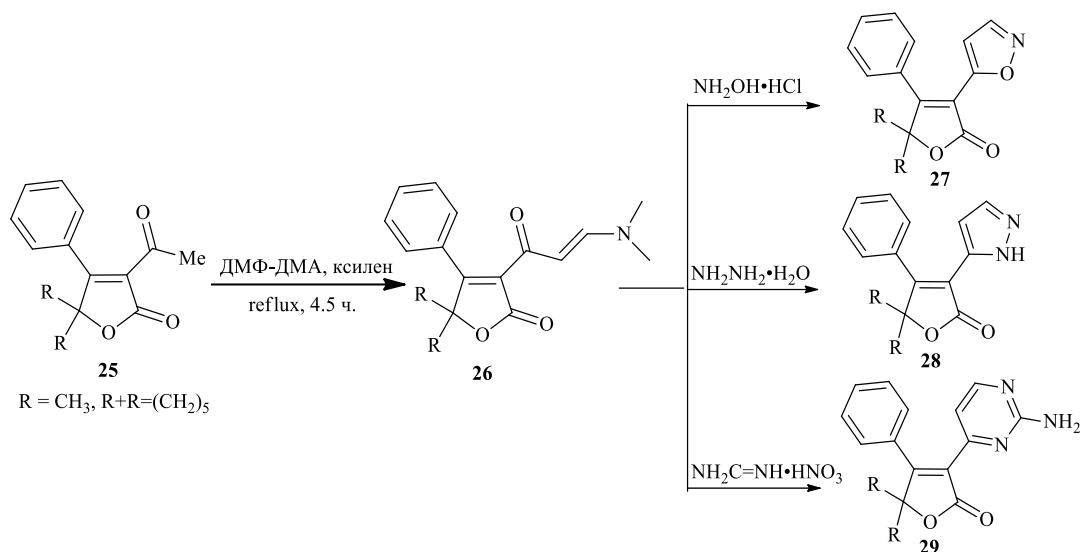


Схема 8

В [17] проведена оптимизация условий проведения конденсации Кневенагеля галоидированных фуран-2(5*H*)-онов **30** с замещенными 4-гидроксibenзальдегидами (**31**) в присутствии каталитических количеств 2-метилпиперидина и ледяной уксусной кислоты с получением в качестве продуктов 3,4-дигалоген-5-(4-гидроксibenзилиден)фуран-2(5*H*)-онов (**32**). Авторами осуществлено дальнейшее наращивание гетероциклической системы. Гидроксibenзилиденфуран-2(5*H*)-оны (**32**) введены в реакцию Мицунобу с производными пиридина (**33**) или с (3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метанолом (ТМР-ОН) (**34**), с образованием конечных гибридных продуктов **35, 36**, аналогов препарата росиглитазона, с выходом 70-80% (схема 9).

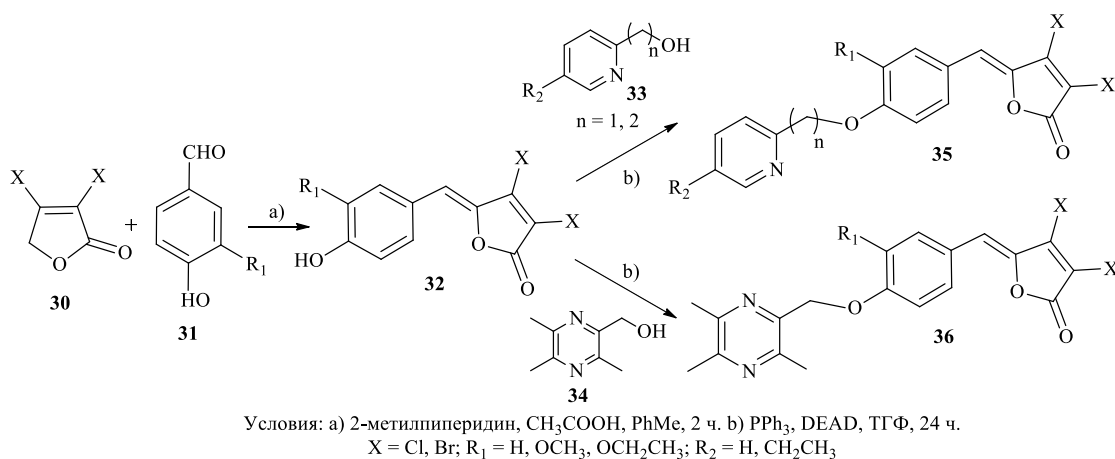


Схема 9

3,4-Замещенные фуран-2(5*H*)-оны могут использоваться в синтезе ранее неизвестных эфирных пролекарств. Так, авторами [18] разработан метод получения гибридного противовоспалительного пролекарства - *O*²-ацетоксиметил 1-[2-[4-(4-(4-метансульфонилфенил)-5*H*-фуран-2-он-3-ил)фенилметокси-карбонил]пирролидин-1-ил]дiazен-1-ий-1,2-диолат (42), который состоит из трех последовательных этапов. Соответственно, на первом этапе реакцией между кетоном 37 и *p*-толилуксусной кислотой (38) в ацетонитриле в присутствии DBU получен 4-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(*p*-толил)фуран-2(5*H*)-он (39). Последующее фотохимическое бромирование толилметильной группы в котором дает бензилбромид 40. Целевой *O*²-ацетоксиметиловый эфир 42 пролекарства *PROLI/NO* (41) синтезирован с выходом 30% конденсацией 40 с *O*²-ацетоксиметил 1-(2-карбоксипирролидин-1-ил)дiazен-1-ий-1,2-диолатом (41) в ДМСО в присутствии триэтиламина при комнатной температуре (схема 10).

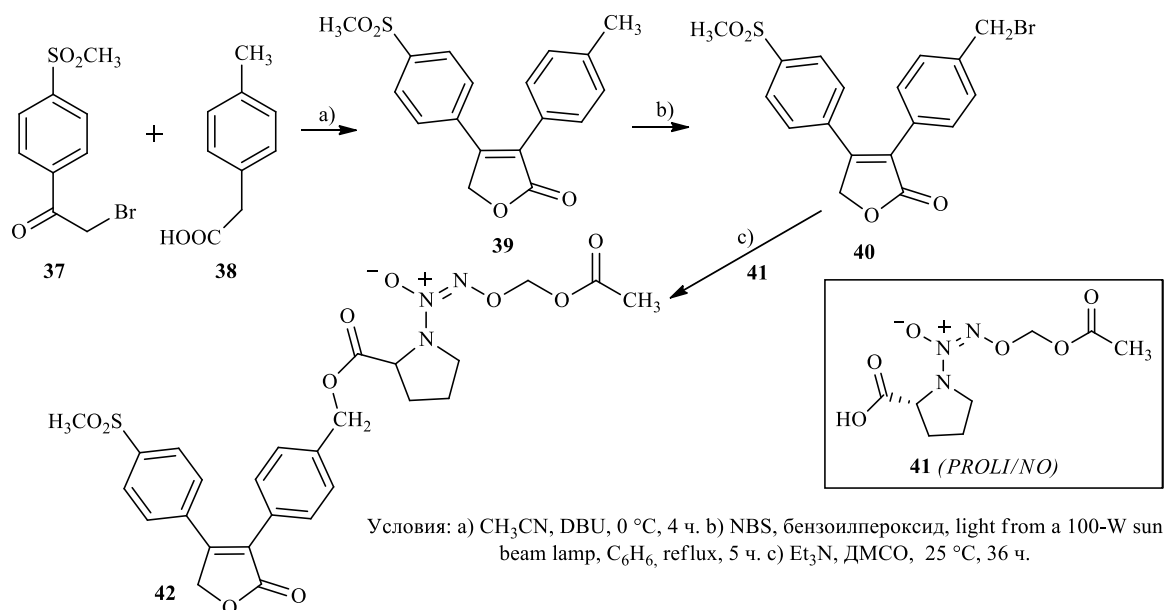
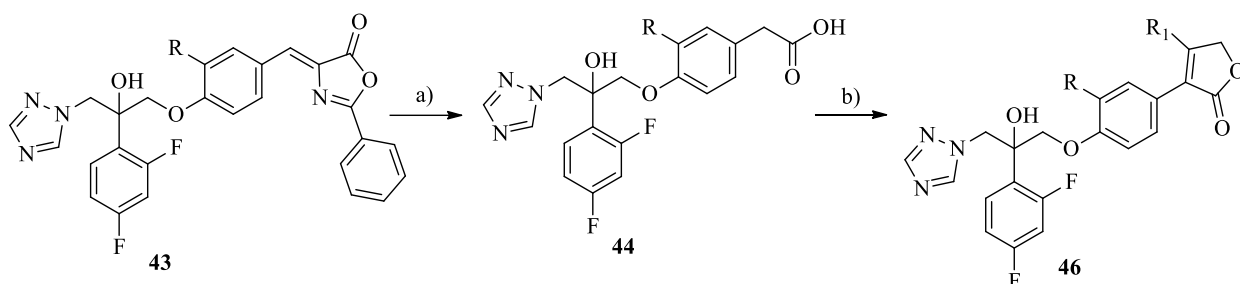


Схема 10

Нагревание азалактонов 43 с гидроксидом натрия и последующая их реакция с перекисью водорода при комнатной температуре приводит к замещенным фенилуксусным кислотам 44. Реакция 44 с соответствующими хлоркетонами 45 в присутствии карбоната калия приводит к получению серии новых гибридных систем 46, содержащих флуконазольный и фуран-2(5*H*)-

оновый фармакофорные фрагменты, с выходом 55-73% (схема 11). Все гибридные соединения **46** проявили противогрибковую активность, сопоставимую с препаратом сравнения – флуконазолом [19].



Условия: а) **1** - Aq. NaOH, 85 °C; **2** - H₂O₂, aq. NaOH, rt, 15 ч. б) R₁COCH₂Cl (**45**), K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 1-6 ч.

R = H, R₁ = C₆H₅; R = H, R₁ = 4-OCH₃-C₆H₄; R = H, R₁ = 4-CH₃-C₆H₄; R = H, R₁ = 4-F-C₆H₄; R = H, R₁ = 2,4-(F)₂-C₆H₃;
R = H, R₁ = 4-Br-C₆H₄; R = OCH₃, R₁ = 4-F-C₆H₄; R = OCH₃, R₁ = 4-Br-C₆H₄; R = OCH₃, R₁ = 2,4-(F)₂-C₆H₃

Схема 11

Фуран-2(5*H*)-оны входят в состав многих важных природных соединений, в том числе в состав *L*-аскорбиновой кислоты. Разработан метод получения гибридных соединений типа *L*-аскорбиновая кислота-феруловая (3-метокси-4-гидроксикоричная) кислота в три этапа из соответствующих ферулатов **47** [20]. Алкилирование **47** (±)-эпихлоргидрином в присутствии NaOH в водно-ацетоновой среде (1:1) дает соответствующие эфиры **48**. Конденсация **48** и производного *L*-аскорбиновой кислоты **49** в присутствии NaHCO₃ и каталитических количеств 4-DMAP в 1,4-диоксане приводит к получению 2(*E*)-3-(4-(3-((*R*)-2-((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-илокси)-2-гидроксипропокси)-3-метоксифенил)акрилатов (**50**) (схема 12). Учитывая, что наиболее подвижным является атом водорода гидроксильной группы в положении С-3, конденсация проходит именно по этому положению, вовлекая систему ендиола. Последующее удаление защитной группы достигается путем кислотного гидролиза с получением гибридных соединений **51** с выходом 61-75%.

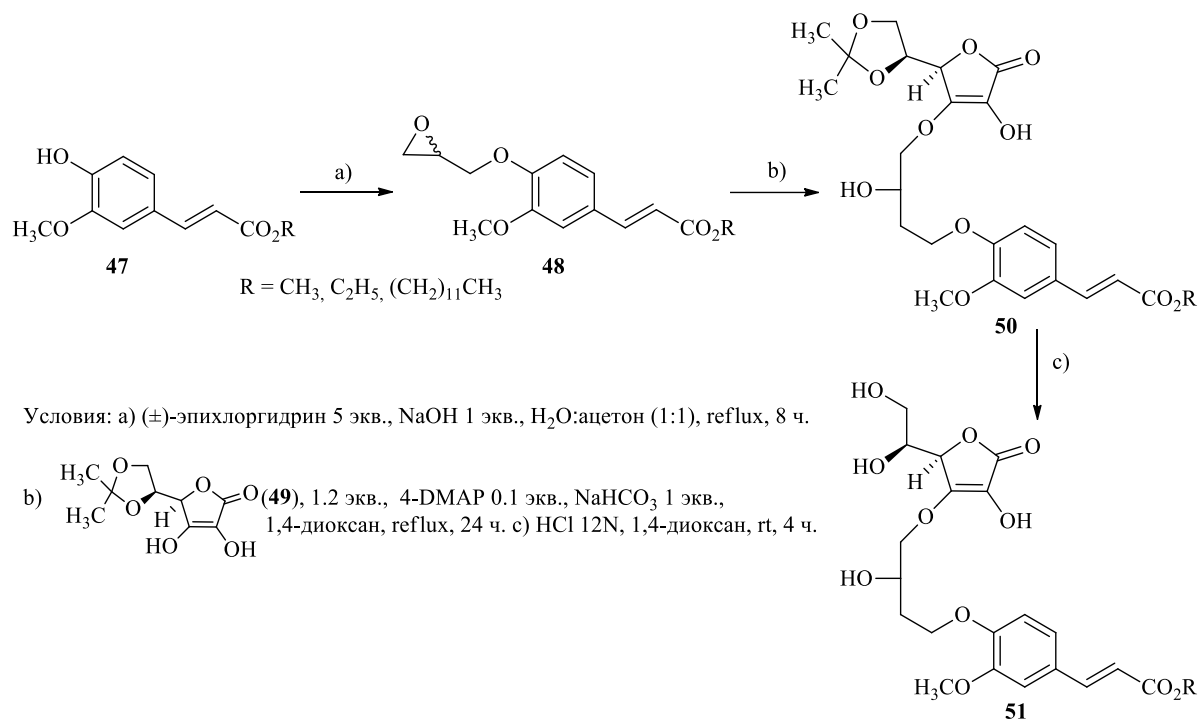
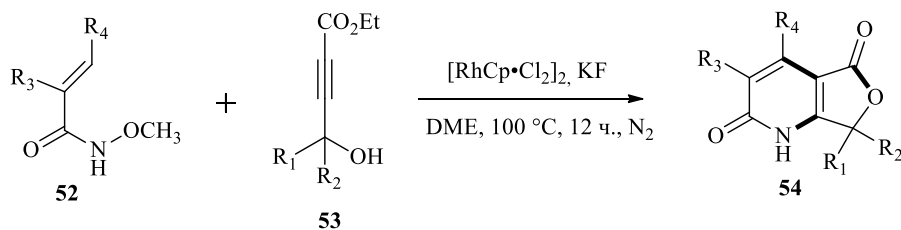


Схема 12

В работе [21] представлен вариант *one-pot* синтеза гибридных структур - фууро[3,4-*b*]пиридин-2,5(1*H*,7*H*)-дионов (54), в которых присутствуют два фармакофорных фрагмента - фуран-2(5*H*)-оновый и пиридин-2(1*H*)-оновый. Высокоэффективный и региоселективный способ получения продуктов 54 осуществляется одnoreакторной каскадной реакцией замещенных акриламинов 52 и 4-гидрокси-2-алкиноатов (53) (схема 13). Предполагается, что образование 54 инициируется Rh(III)-катализатором, вследствие активации инертной C(sp²)-H связи амидного субстрата с последующим его [4+2]-аннелированием и лактонизацией с 4-гидрокси-2-алкиноатом.



R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = R₄ = H; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, R₄ = H; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = H, R₄ = C₆H₅; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = H, R₄ = 4-CH₃-C₆H₄; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = H, R₄ = Pr; R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = CH₃; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, R₄ = C₆H₅; R₁ = R₂ = Et, R₃ = R₄ = H; R₁ = CH₃, R₂ = C₃H₇, R₃ = R₄ = H; R₁ = CH₃, R₂ = CH(CH₃)₂, R₃ = R₄ = H

Схема 13

Гибридные системы, включающие фуран-2(3*H*)-оновый фрагмент. Получены гибридные соединения 57, содержащие комбинацию фуран-2(3*H*)-

онового и пиразольного фрагментов. Конденсация β -бензоилпропионовых кислот **55** и замещенных пиразол-4-карбальдегидов (**56**) в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина приводит к целевым соединениям – производным 3-{(3-замещенныйфенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(арил-3-ил)-метилен}-фуран-2(3*H*)-она (**57**) с выходом 19-43% (схема 14). Установлена противомаларийная активность соединений **57**. Обнаружено, что результаты экспериментальной противомаларийной активности гибридных соединений **57** *in vitro* и анализа *in silico* коррелируют друг с другом в значительной степени [22].

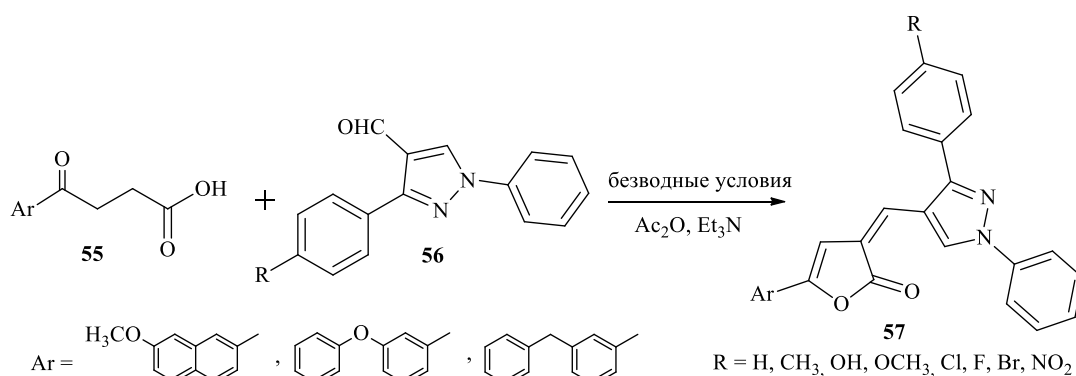


Схема 14

В аналогичных условиях взаимодействием 3-бензоилпропионовых кислот **58** и 2-хлорхинолин-3-карбоксальдегида (**59**) в течение 45 минут получены гибридные соединения - 5-арил-3-[(2-хлорхинолин-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны (**60**), содержащие два фармакофорных фрагмента – хинолиновый и фуран-2(3*H*)-оновый, и обладающие противомаларийными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами (схема 15) [23, 24].

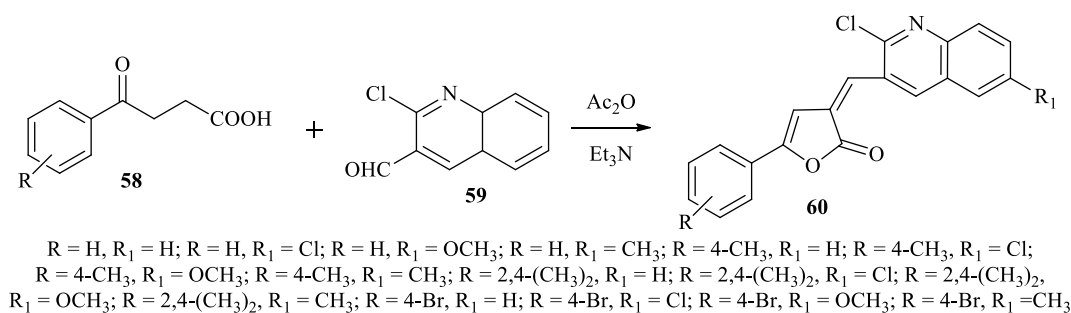


Схема 15

Изучена конденсация 5-замещенных фуран-2-карбальдегидов (**62**) с алкилфуран-2(3*H*)-онами (**61**), протекающая в этаноле при комнатной температуре в присутствии катализатора – пиперидина с формированием гибридных систем - замещенных 3-(фуран-2-илметилен)фуран-2(3*H*)-онов (**63**) с выходом 60-85% (схема 16). Время протекания реакции и выход продуктов **63** не зависел от природы алкильного заместителя в субстратах **61**, но зависел от заместителя в альдегидах **62**. В случае конденсации с 5-арилфуранкарбальдегидами требовалось больше времени, чем в случае фурфурола и его 5-алкил- и 5-галогенпроизводных. Электронодонорные заместители ускоряли реакцию и увеличивали выход продуктов конденсации. Электроноакцепторная нитрогруппа в альдегиде **62** заметно замедляла реакцию, что сказывалось на более низком выходе продукта реакции **63** [25].

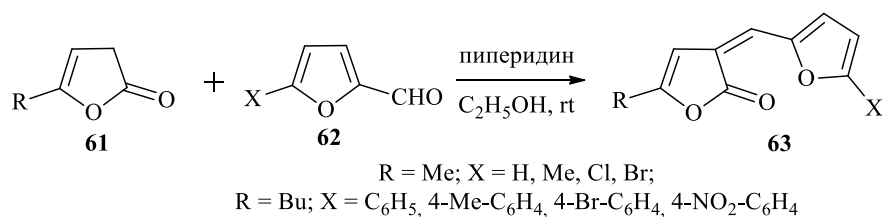


Схема 16

Рассмотрено взаимодействие 4-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-оксобутановой кислоты (**64**) с 5-арилфуран-2-карбальдегидами (**65**) [26]. Реакция проводилась при кипячении в уксусном ангидриде в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Выход целевых гибридных соединений – (*E*)-5-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-((5-арилфуран-2-ил)метилен)фуран-2(3*H*)-онов (**66**) составил 81-89% (схема 17). Исследование противоопухолевой активности *in vitro* с помощью колориметрического анализа МТТ показало, что наилучшими противоопухолевыми свойствами обладает гибридная система **66**, в которой $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$.

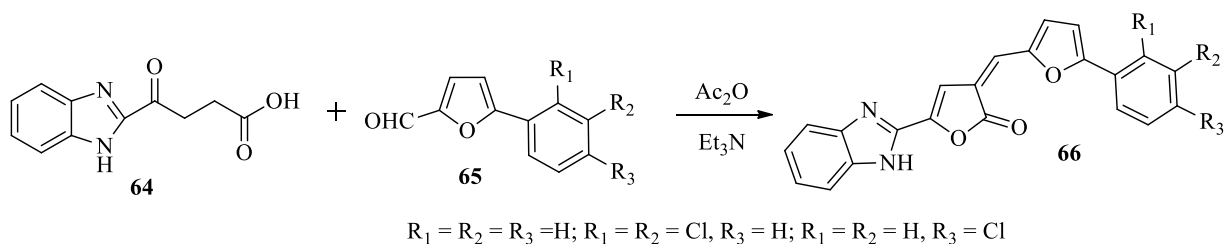


Схема 17

Гибридные системы, включающие хромен-4(4H)-оновый фрагмент. Поскольку хромен-4(4H)-оновый фрагмент входит в природные [27-31] и биологически активные синтетические системы [32-39] в качестве строительного блока, создание новых гибридных молекул с его участием является весьма перспективным направлением исследования.

Конденсацией Кневенагеля 6-замещенных 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегидов (**67**) и фенилуксусных кислот (**68**) при кипячении в сухом пиридине в присутствии трет-бутоксид калия получены гибридные структуры - *E*-3-стирил-4H-хромен-4-оны (**69**), содержащие гидроксильные группы, с выходом 40-83%. 3-Стирилхромоны, имеющие аллилокси группу, подвергнуты этапу ее снятия с использованием $Pd(PPh_3)_4$ в присутствии морфолина в дегазированном безводном ТГФ (схема **18**). Оценена антиоксидантная активность полученных соединений **69**. Установлено, что соединения, включающие катехоловый фрагмент, обладают наилучшими антиоксидантными свойствами [40].

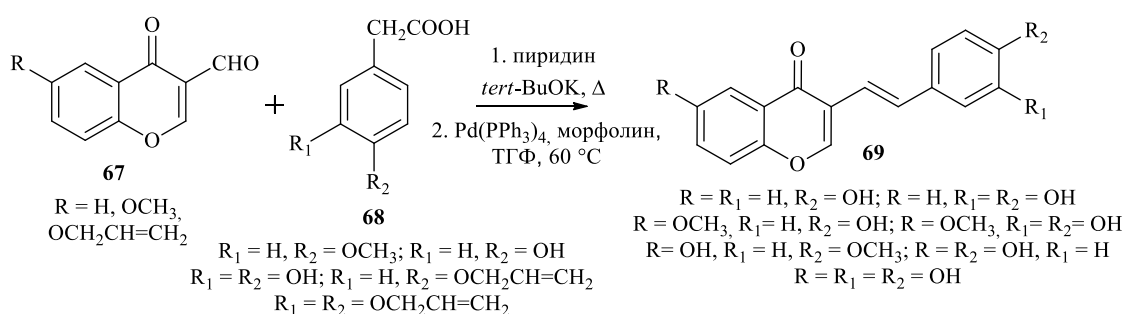


Схема 18

Ряд работ посвящен изучению взаимодействия 4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегидов с замещенными ацетофенонами с формированием различных гетероциклических систем, проявляющих антимикробную активность.

Так, авторами [41] осуществлена конденсация 6-замещенных 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**70**) и замещенных ацетофенонов (**71**) в различных условиях, результатом которой является образование (*E*)-3-[3-(2-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4*H*-хромен-4-онов (**72**). Реакция халконов **72** с ацетатом ртути(II) в пиридине в течение 5 часов, или с бромидом меди(II) в ДМСО в течение 2 часов приводит к образованию гибридных систем - 3-{(Z)-[3-оксобензофуран-2(3*H*)-илиден]метил}-4*H*-хромен-4-онов (**73**). В работе [42] получены замещенные 3-(3-бром-4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)-4*H*-хромен-4-оны (**74**) взаимодействием халконов **72** с бромидом меди(II) в ДМСО при микроволновом облучении в течение 10-12 мин (схема 19).

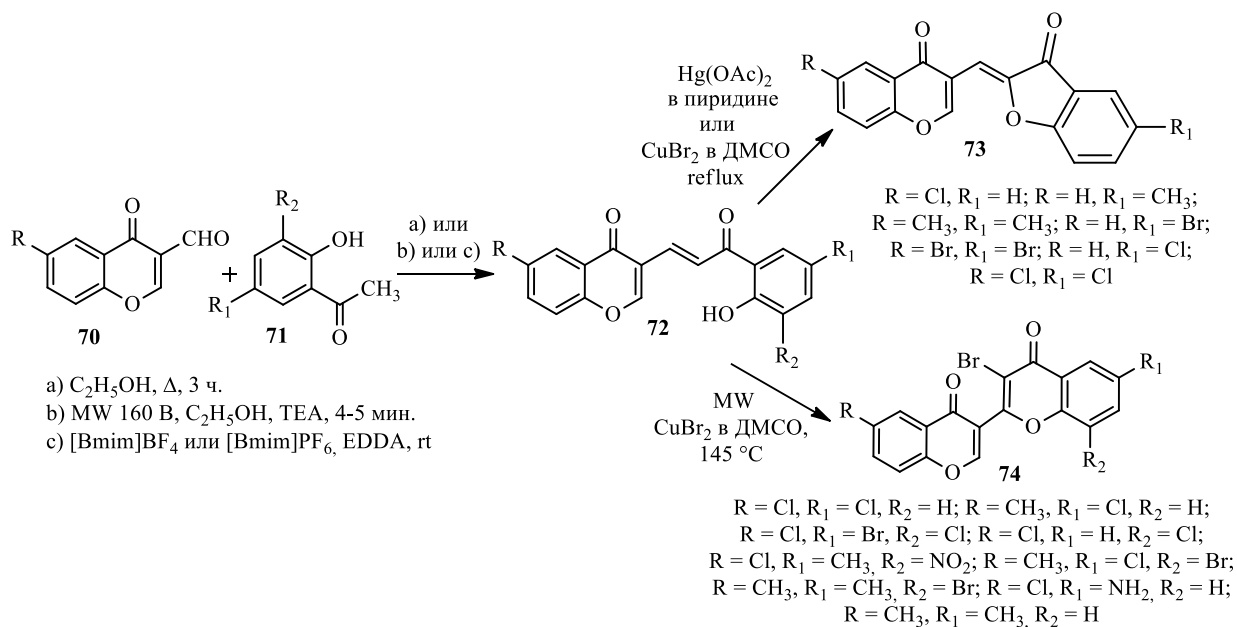


Схема 19

Проведены взаимодействия 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) с циклическими метиленактивными соединениями, а именно, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онами (**75**), 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном (**76**) и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном (**77**) в мольном соотношении 1:2. (Хромон-3-ил)бис(гетероариил)метаны **78-80** получены в рамках концепции «зеленой химии» без использования растворителя с выходом 82-89% за 6-7 мин (схема 20). Данные антибактериального и противогрибкового скрининга *in vitro* показали, что полученные гибридные соединения **78-80** являются потенциальными антимикробными агентами [43].

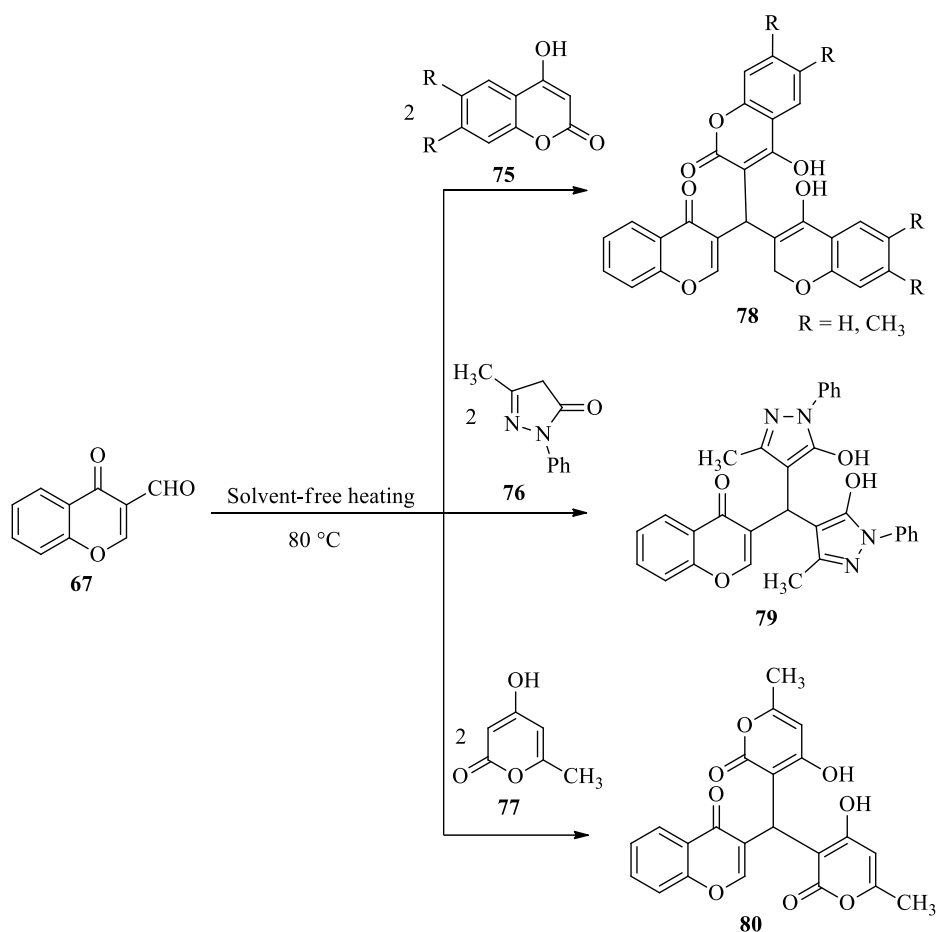
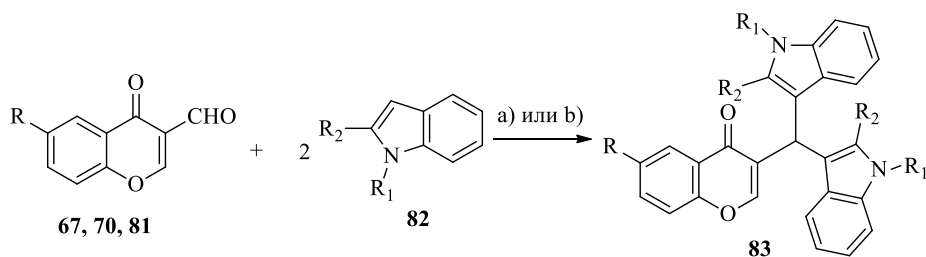


Схема 20

Осуществлен ряд синтезов с целью получения (хромон-3-ил)бис(индол-3-ил)метанов (**83**) путем конденсации 1*H*-индолов (**82**) с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидами (**67**, **70**, **81**) в присутствии катализатора XSA без использования растворителя. Поскольку положение С₃ индола является предпочтительным местом для электрофильной атаки, замещение осуществляется исключительно в это положение. Выходы целевых продуктов составили 88-90% [44]. Аналогичный процесс изучен авторами работ [45, 46], где реакцию проводили в условиях нагревания смеси при температуре 85–90 °С без добавления растворителя, катализаторов. Полученные продукты **83** имели выходы 54-78% (схема 21).



Условия: а) XSA, solvent-free, rt б) solvent-free, 85-90 °С, 5 ч.

$R = R_1 = R_2 = H$; $R = CH_3$, $R_1 = R_2 = H$; $R = Cl$, $R_1 = R_2 = H$; $R = R_2 = H$, $R_1 = CH_3$;
 $R = R_1 = CH_3$, $R_2 = H$; $R = NO_2$, $R_1 = R_2 = H$; $R = OCH_3$, $R_1 = R_2 = H$; $R = OCH_3$, $R_1 = R_2 = CH_3$

Схема 21

Более сложные гибридные системы типа 3-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-4-фенил-1*H*-[1,5]бензодиазепин-2(3*H*)-она (85) получены конденсацией 4-фенил-1*H*-[1,5]бензодиазепин-2(3*H*)-она (84) и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (67) в присутствии свежерасплавленного ацетата натрия с выходом целевого продукта 60%. В ходе реакции побочно выделен 14-хроменилбензодиазепино[2,3:6,5]пирано[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин (86) с выходом 33% (схема 22). Образующийся в результате конденсации 3-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-4-фенил-1*H*-[1,5]бензодиазепин-2(3*H*)-он (85), вероятно, впоследствии подвергается нуклеофильному присоединению другой молекулы диазепинона 84. Промежуточный аддукт претерпевает внутримолекулярную циклизацию посредством удаления *in situ* молекулы воды, завершая образование трехъядерной кольцевой системы [47].

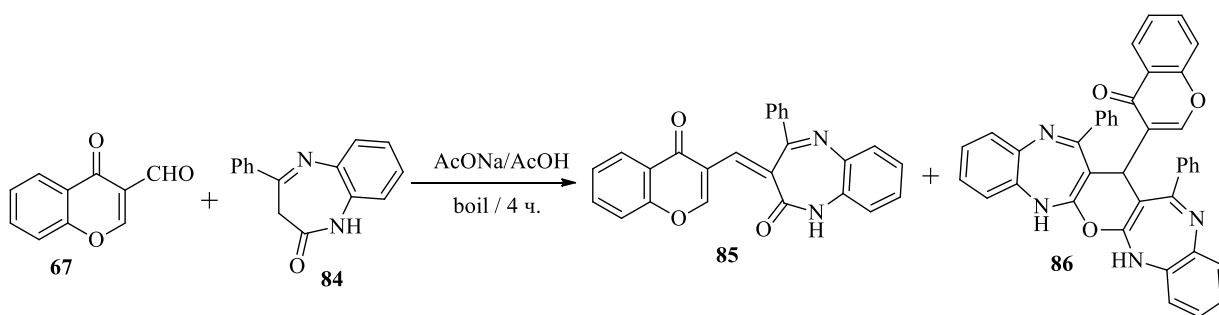


Схема 22

Имеются публикации, посвященные реакциям конденсации 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов с 1,3-индандионом и пятичленными конденсированными гетероциклами с образованием гибридных структур 87-

91, которые проявляют различные виды биологической активности (схема 23) [48-51].

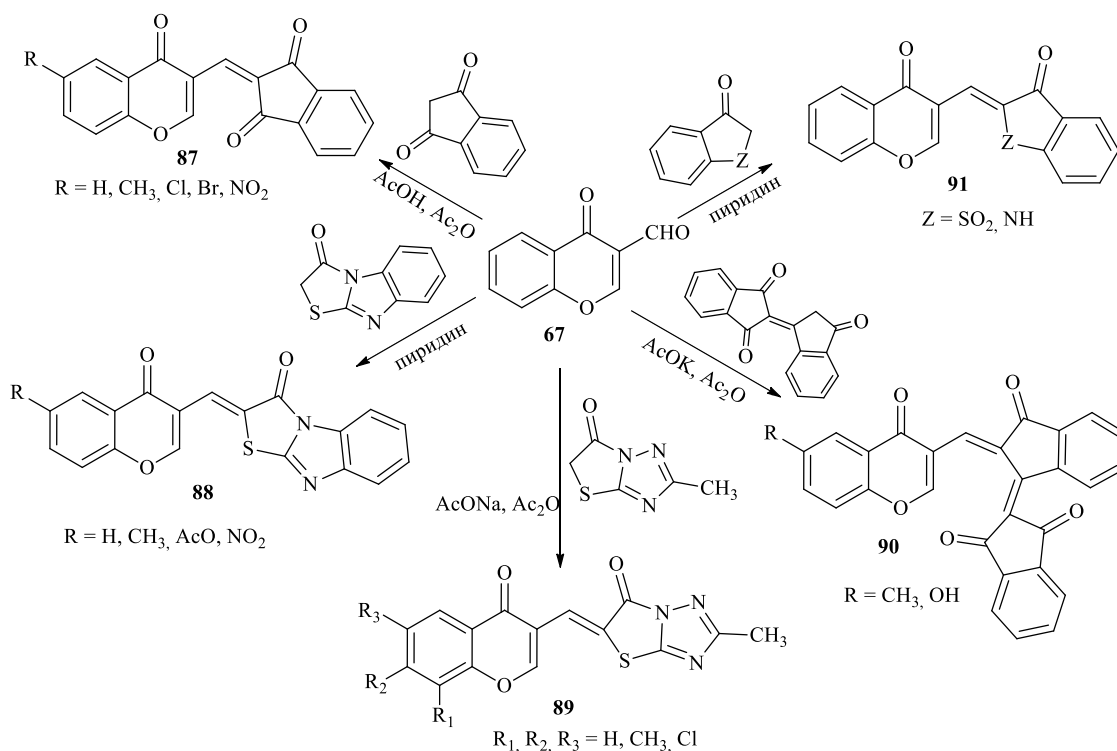


Схема 23

1.2 Синтез арилиденпроизводных фуран-2(3H)-онов

Растущий интерес к гетероциклическим соединениям, включающих фуран-2(3H)-оновый фрагмент, обусловлен несколькими причинами. Во-первых, данные системы распространены в природе [52-57] и обладают широким спектром биологической активности [58-61]. Во-вторых, фуран-2(3H)-оны представляют теоретический и экспериментальный интерес как органические соединения, позволяющие изучать их реакционную способность, в том числе в построении гибридных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Несколько работ посвящено синтезу 3-(арилиден)-5-(арил/алкил)фуран-2-(3H)-онов с использованием Pd-катализаторов.

В статье [62] сообщается о синтезе (E)-3-[1-(4-хлорфенил)метилен]-5-фенилфуран-2(3H)-она (**94**) посредством взаимодействия (Z)-2-бром-3-(4-хлорфенил)акриловой кислоты (**92**) с фенилацетиленом (**93**) в растворе CH_3CN в течение 23,5 ч и в течение 23 ч в присутствии Et_3N , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и CuI . Синтез

протекает с образованием *E*-изомера целевого продукта **94** с выходом 23% (схема 24).

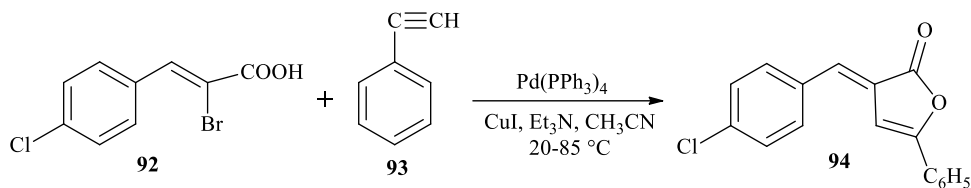


Схема 24

Разработан модульный стереоселективный синтез *E*-3-(арилметилен)-5-(алкил/арил)фуран-2(3*H*)-онов (**98**), состоящий из двух этапов. На первом этапе β-арилакриловые кислоты (**95**) реагируют с йодацетиленами (**96**) в присутствии каталитической системы [AuCl(PPh₃)]/AgPF₆ при комнатной температуре, что приводит к образованию *Z*-ацилоксийодалкенов (**97**). На втором этапе осуществляется стереоселективная 5-экзо-триг-реакция Мизороки-Хека *Z*-ацилоксийодалкенов (**97**) в присутствии палладиевого катализатора с получением целевых *E*-фуран-2(3*H*)-онов (**98**), аналогов ингибитора киназы BE-23372M (схема 25) [63].

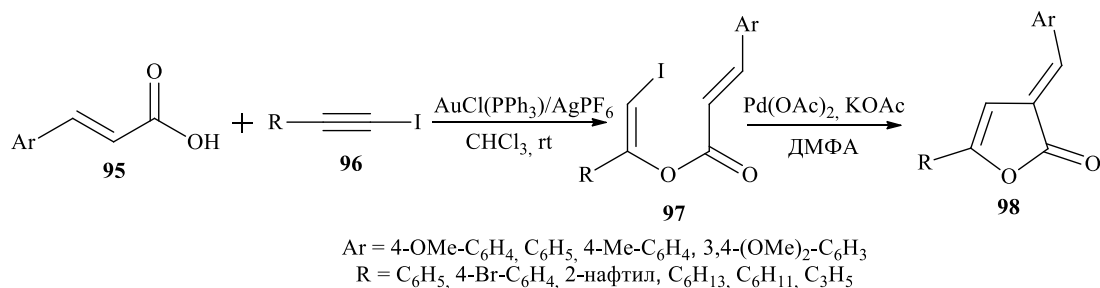


Схема 25

В продолжение исследований по созданию методик, направленных на получение представителей ряда 3-бензилиденфуран-2(3*H*)-онов, авторами [64] получены 3-бензилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**98**, **104**) реакцией Бейлиса-Хиллмана. Метод основан на взаимодействии ацетата Бейлиса-Хиллмана (**99**) с альдегидами **100** в присутствии PPh₃ и K₂CO₃ при комнатной температуре. Эпоксидирование образовавшихся диеновых производных **101** метаклорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) протекает региоселективно с образованием интермедиатов **102**, которые в кислой среде образуют 3-

бензилиден-4-гидроксилактоны (**103**). Лактоны **103** могут быть переведены в конечные продукты **98**, **104** действием $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ и Et_3N (схема 26).

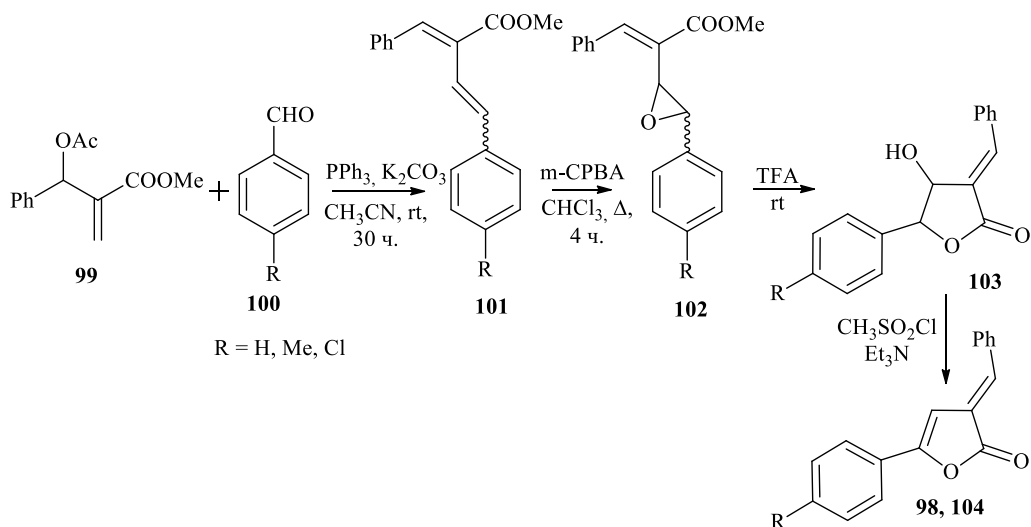


Схема 26

Ацетиленовые кислоты являются подходящими субстратами к быстрому и эффективному подходу в синтезе *E*-алкилиденных производных фуран-2(3*H*)-онов (**107**), который реализуется *one-pot* взаимодействием 4-пентиновой кислоты (**105**) с альдегидами **100**, **106** в присутствии сокаталитической системы, представляющей собой комплекс Уилкинсона и 2-аминопиридин, в толуоле в течение 3 часов при 100 °С. В качестве катализаторов оценены также различные производные 2-аминопиридина и ацетат натрия, однако, в этих условиях реакция не протекает (схема 27) [65].

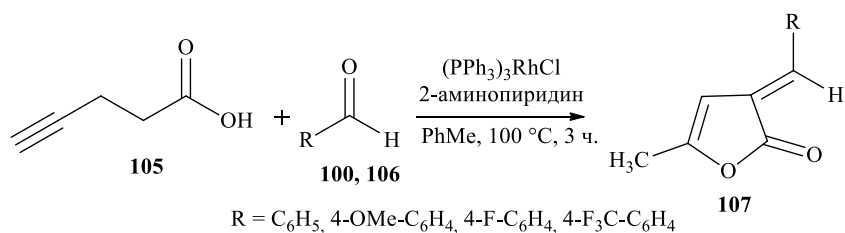


Схема 27

Работа [66] посвящена синтезу и исследованию цитотоксичности *in vitro* гибридных соединений, включающих бензимидазольный и фуран-2(3*H*)-оновый фрагменты. Взаимодействие 4-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-оксобутановой кислоты (**64**) с различными ароматическими альдегидами **100**, **106**, **108** проводилось при кипячении в уксусном ангидриде в присутствии

каталитических количеств триэтиламина. Реакция протекала в течение 3-4 часов, выход целевых гибридных соединений – 5-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-арилиденфуран-2(3*H*)-онов (**109**) составил 52-89% (схема 28).

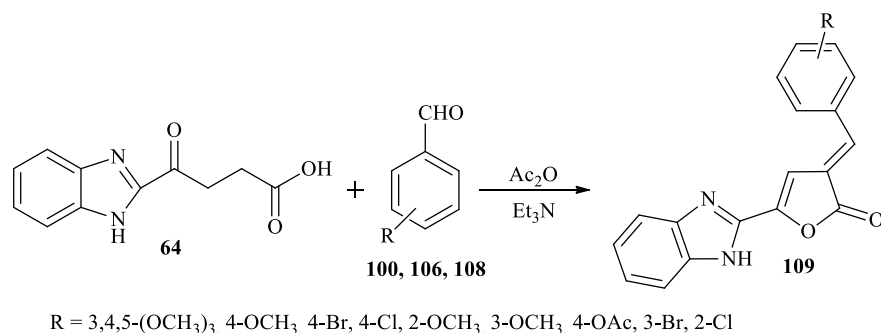


Схема 28

В аналогичных условиях взаимодействием 3-нафтоилпропионовой кислоты (**110**) и ароматических альдегидов **100**, **106**, **108**, **111** получены 3-арилиден-5-(нафталин-2-ил)фуран-2(3*H*)-оны (**112**) (схема 29). 3-(4-Метоксибензилиден)-5-(нафталин-2-ил)фуран-2(3*H*)-он проявил значительную противовоспалительную и анальгезирующую активность *in vitro* по сравнению со стандартным препаратом сравнения [67].

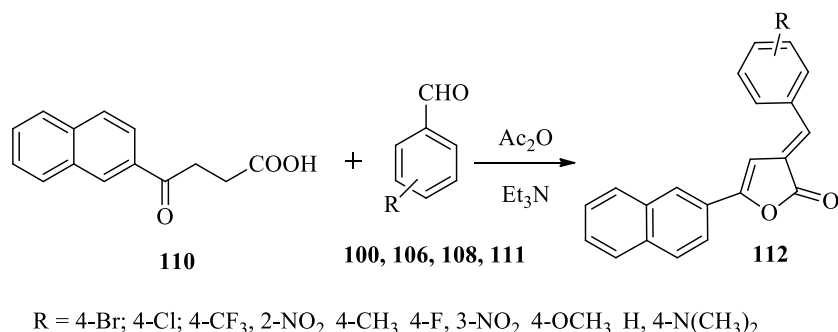
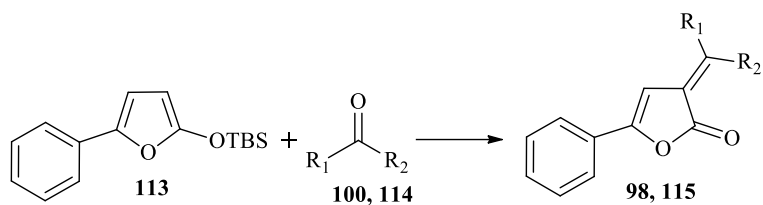


Схема 29

Трет-бутилдиметил[(5-фенилфуран-2-ил)окси]силан (**113**), содержащий кремнийорганическую защитную трет-бутилдиметилсилильную группу (TBS), является одним из удобных субстратов, вводимых в реакцию с альдегидами и кетонами **100**, **114**, с получением 5-фенил-(3-илиден)фуран-2(3*H*)-онов (**98**, **115**) с превосходными выходами 82-94%. Реакцию проводили в присутствии триэтиламина в течение 4 и 16 часов (схема 30). Исследование показало, что реакция исходного субстрата **113** с ацетофеноном сопровождается образованием продукта с высокой *E*-селективностью [68].



Условия: 1) $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, DCM, Et_3N , 22 °C, 4 ч. 2) $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$, DCE, Et_3N , 80 °C, 16 ч.

Схема 30

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского успешно проводились исследования по синтезу арилметиленовых производных фуран-2(3*H*)-онов (**94**, **98**, **104**, **118**) в одну стадию путем конденсации 5*R*-фуран-2(3*H*)-онов (**116**) с ароматическими альдегидами **100**, **111**, **117** (схема 31) [69-72], которые далее вводились в реакции Михаэля, Манниха, Вильсмайера-Хаака, Фриделя-Крафтса, а также в реакции с нуклеофильными реагентами [73-77].

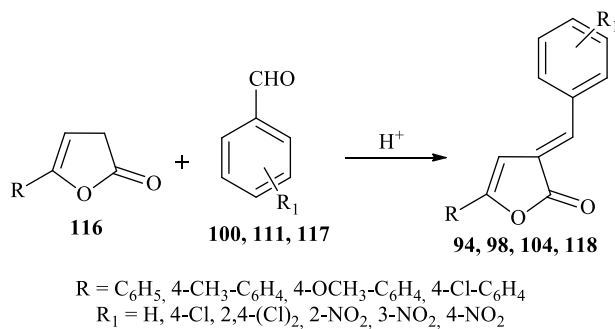


Схема 31

1.3 4-Оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегиды. Реакции с *N*-нуклеофильными реагентами

4-Оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегиды являются высоко реакционноспособными кислородсодержащими гетероциклическими соединениями при взаимодействии с нуклеофильными реагентами благодаря наличию трех неэквивалентных электрофильных центров в их молекулах. Интерес к этим соединениям в качестве субстратов для получения более сложных биологически активных молекул вполне оправдан.

4-Оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегиды (**67**, **119**) в реакции с гидрохлоридом гидроксилamina в щелочной среде могут приводить к образованию различных выделяемых интермедиатов - 2-аминохромон-3-карбоксамидов (**122**) или 3-

амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов (**121**), дальнейшая обработка которых избытком гидроксиламина приводит к образованию 3-(диаминотетилен)хроман-2,4-дионов (**123**) (схема 32). Реакция включает несколько последовательных 1,4- и 1,2-нуклеофильных атак молекул гидроксиламина и воды по активированному атому С-2 или заместителю С-3 хромоновой системы [78-80].

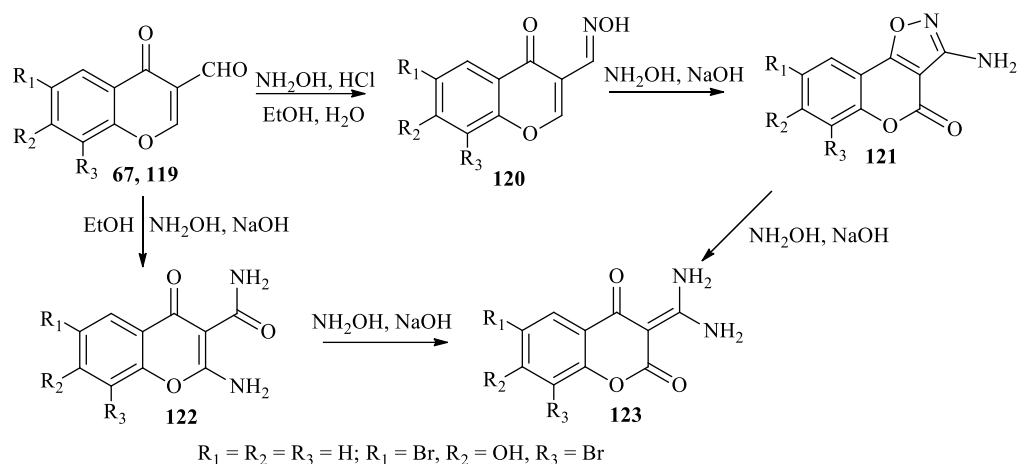


Схема 32

На сегодняшний день актуальны реакции, протекающие в *one-pot* режиме и с использованием «зеленых» реагентов. Разработан новый метод синтеза аминотетилен-2-гидроксихроман-4-онов (**126**) с выходами 87-93%, взаимодействием 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) и аминов **124**, **125** с использованием мягкой кислоты Льюиса – $Zn[(L)пролин]_2$ в качестве катализатора в водной среде. Попытки авторов осуществить дегидратацию **126** и получить основания Шиффа **127** в различных условиях не увенчались успехом. Вероятно, это связано с образованием стабильной водородной связи кето-аминной системы в продуктах **126** [81]. Основания Шиффа **127** получены реакцией субстрата **67** и ароматических аминов **124** при кипячении с обратным холодильником в течение нескольких часов в органических растворителях – бензоле в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (ПТС) [82, 83] и этаноле (схема 33) [84, 85].

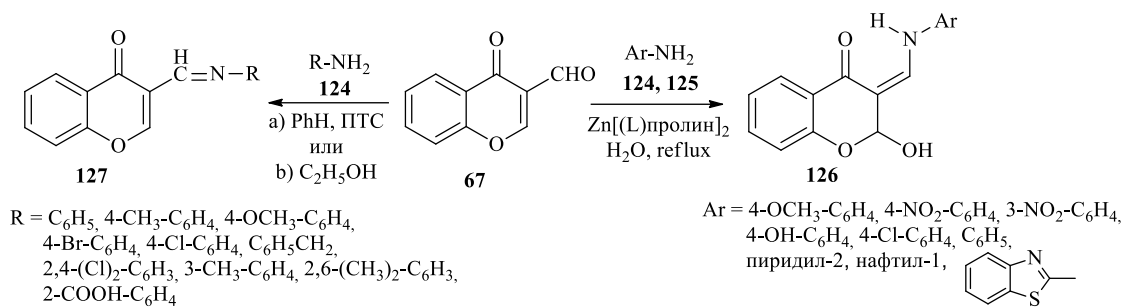


Схема 33

Сообщается о синтезе 3-(ариламинометилден)-2-гидроксихроман-4-онов (**130**), основанном на реакции 6-замещенных 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**67**, **70**, **81**, **128**) и ароматических аминокислот **129** в сухих апротонных растворителях в присутствии каталитических количеств ПТС в различных условиях. Замена апротонных растворителей на протонные приводит к образованию иных продуктов реакции, а именно к 2-алкокси-3-(ариламинометилден)хроман-4-онам (**131**). Реакция также протекает в присутствии ПТС в спиртовой среде при комнатной температуре (схема **34**) [86].

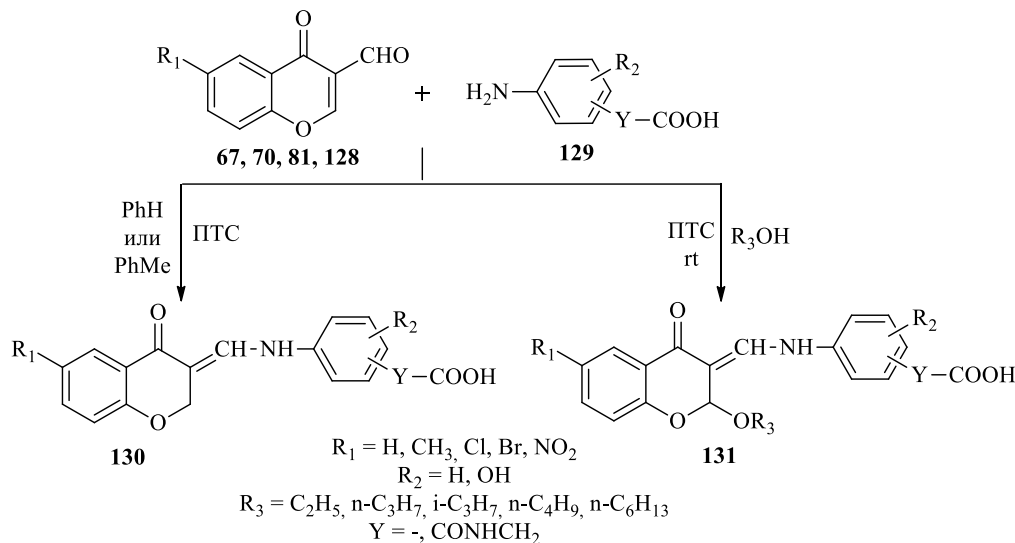


Схема 34

Кроме того, 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид (**67**) и анилины (**124**, **125**, **132**, **133**) являются подходящими субстратами к эффективному и быстрому подходу в синтезе хинолинов **134**, **135**, который достигается взаимодействием субстрата **67** с незамещенными в о-положении анилинами в присутствии

TMSCl, потенциального промотора и поглотителя воды, в ДМФА в течение 12-24 часов (схема 35) [87].

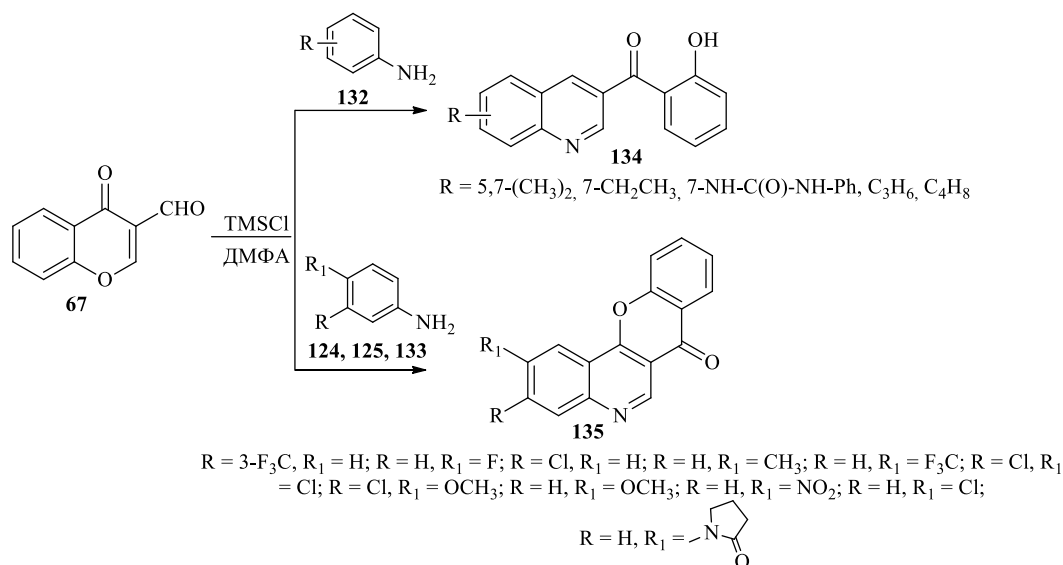


Схема 35

Пиразолопиримидины (**139**) и пиразолопиридин (**140**) могут быть получены одnoreакторной методикой через взаимодействие 6-замещенных 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**67**, **70**, **81**, **128**, **136**) и аминопиразола (**137**), которое осуществлялось в безводном ТГФ при кипячении в течение 1-2 часов. Предполагается, что образование региоизомера **140** происходит через иминный интермедиат, подвергающийся 1,4-присоединению по атому С-2 хроменонового фрагмента за счет атаки С-4' пиразола, вместо атома азота N-2' (схема 36). Оценена цитотоксичность *in vitro* продуктов **139** и **140** с помощью теста на летальность артемии. Результаты показали, что самой высокой цитотоксичностью обладает соединение **139**, в котором R=F [88]. В условиях классического способа нагрева и микроволнового воздействия мощностью 800 W на субстраты **67**, **70**, **81**, **128**, **136** и 5-амино-1-R₁-пиразолы (**138**) получены пиразоло[3,4-*b*]пиридины (**141**) с выходом 70-92%. Кинетика реакции зависит от заместителей R, R₁ и используемого растворителя [89].

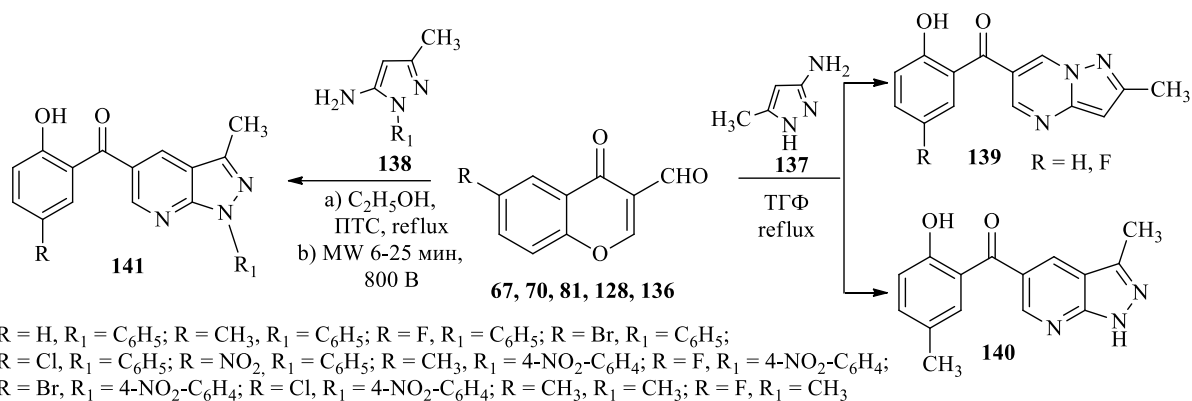


Схема 36

Работа [90] посвящена синтезу гибридных соединений, обладающих антипролиферативной активностью и сочетающих в одной молекуле хромен-4(4*H*)-оновый и изоксазольный фрагменты. Двухстадийная реакция – бромирование 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**67**, **81**, **142**) *N*-бромсукцинимидом (NBS) в кипящем CCl_4 в присутствии инициатора радикального бромирования AIBN и последующая обработка реакционной смеси 3-амино-5-метилизоксазолом (**143**) – приводит к образованию целевых систем **144** с выходом 25-73% (схема 37).

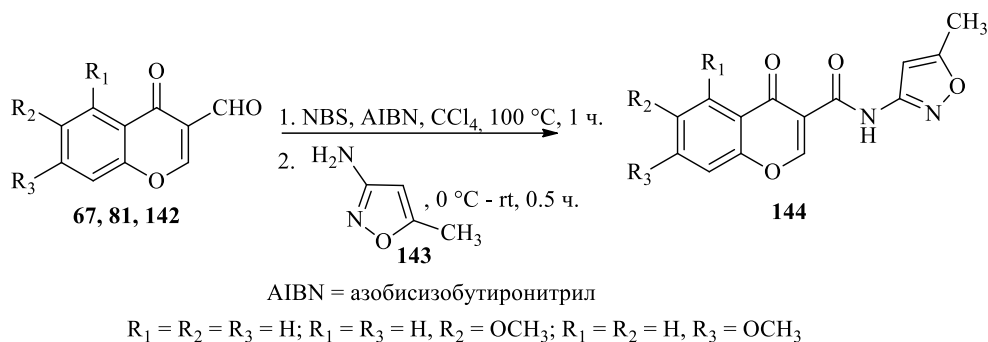


Схема 37

Основания Шиффа **147** получены конденсацией 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**67**, **70**, **145**) и 5-амино-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола (**146**) в абсолютизированном этаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты в различных условиях - при кипячении с обратным холодильником и микроволновом воздействии мощностью 150 W (схема 38). Все продукты **147** проявили антибактериальную активность [91]. На основе 3-{(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-илимино)метил}-4*H*-хромен-4-она получены комплексные соединения Co, Ni и Cu **148**, **149**, которые протестированы на

антибактериальную активность *in vitro* в отношении некоторых бактериальных штаммов [92].

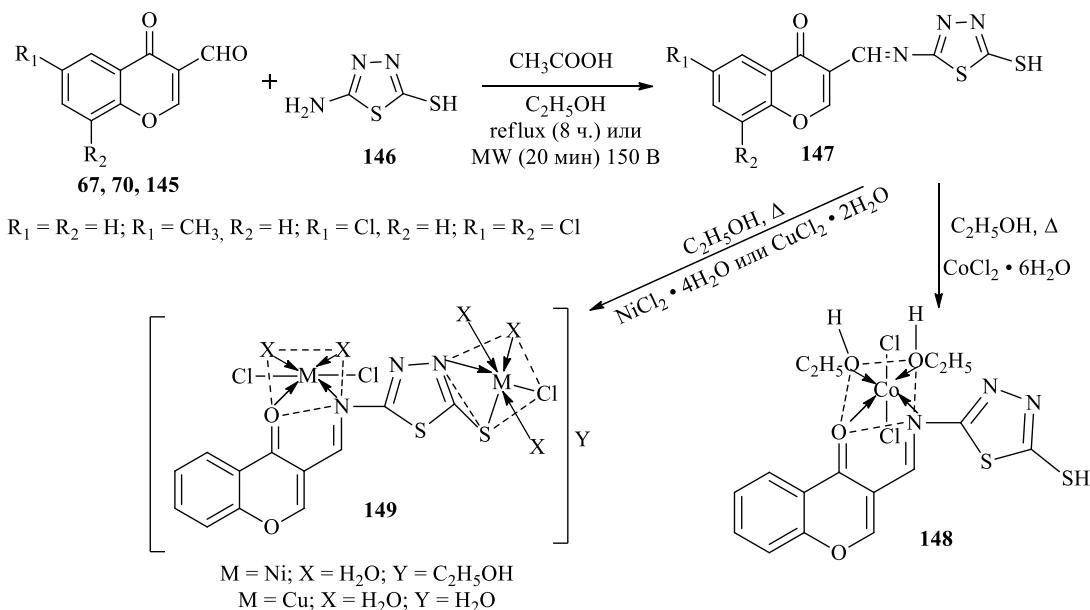


Схема 38

Комплексные соединения Co, Ni, Cu и Zn **152** также представлены в работе [93], которые аналогично получены из основания Шиффа - 3-(((3-меркаптопиридин-2-ил)имино)метил)-4*H*-хромен-4-она (**151**) и гидратов хлоридов металлов(II) (схема 39).

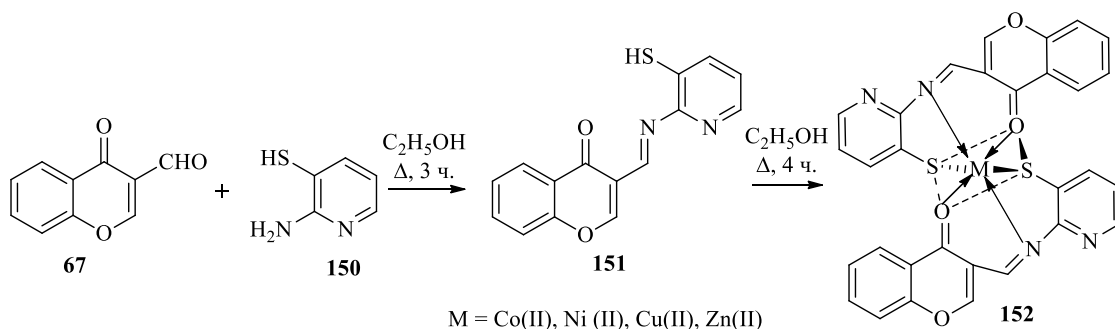


Схема 39

4-Оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегиды (**67, 70**) используются как основа для построения бензотиазолиламинометилхроман-4-онов (**155, 156**) и 2-(бензотиазолиламино)-3-(бензотиазолитаминометилхроман-4-онов (**157, 158**) в реакциях с аминобензотиазолами (**153, 154**). Реакция между эквимольными количествами субстратов **67, 70** и **153, 154** в абсолютизированном этаноле в присутствии ПТС при комнатной температуре

приводит к образованию целевых продуктов **155**, **156** с выходом 70-76%, в то время как при проведении реакции в избытке аминов **153**, **154** при кипячении с обратным холодильником в сухом толуоле в течение 1 часа образуются 1,4-аддуаты **157**, **158** с выходом 75-80% (схема 40) [94].

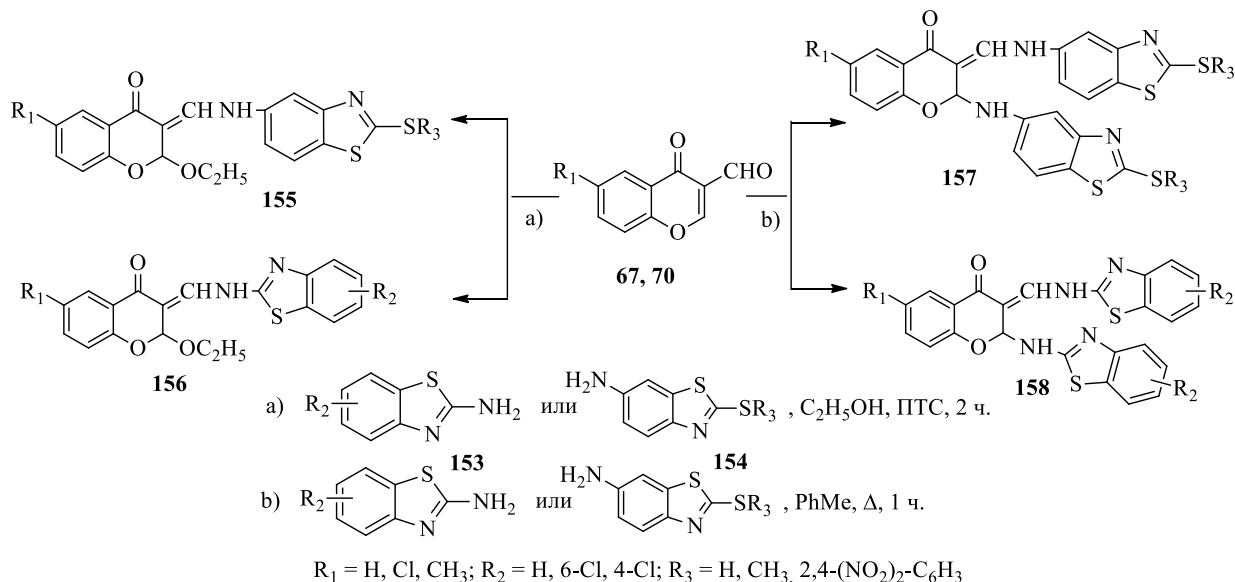


Схема 40

Реакция 6-аминопиримидинов (**159**) с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) в условиях как микроволнового облучения, так и при термическом нагревании в абсолютизированном этаноле приводит к образованию неожиданных продуктов - 6-гидрокси-6,9-дигидробензопиранопиридо[2,3-*d*]пиримидин-8-онов (**164**), вместо ожидаемых пиридопиримидинов (**160**) (схема 41). Предполагается, что соединения **164** образуются в результате конденсации атома углерода C-5 и аминогруппы пиримидинов (**159**) с альдегидной группой и оксогруппой 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) через интермедиат **161**, который далее может быть преобразован в соль пирилия (**162**), или по альтернативному направлению реакции, может подвергаться нуклеофильной атаки молекулой воды по положению C-6 с получением дигидроксипроизводного **163** (схема 41) [95].

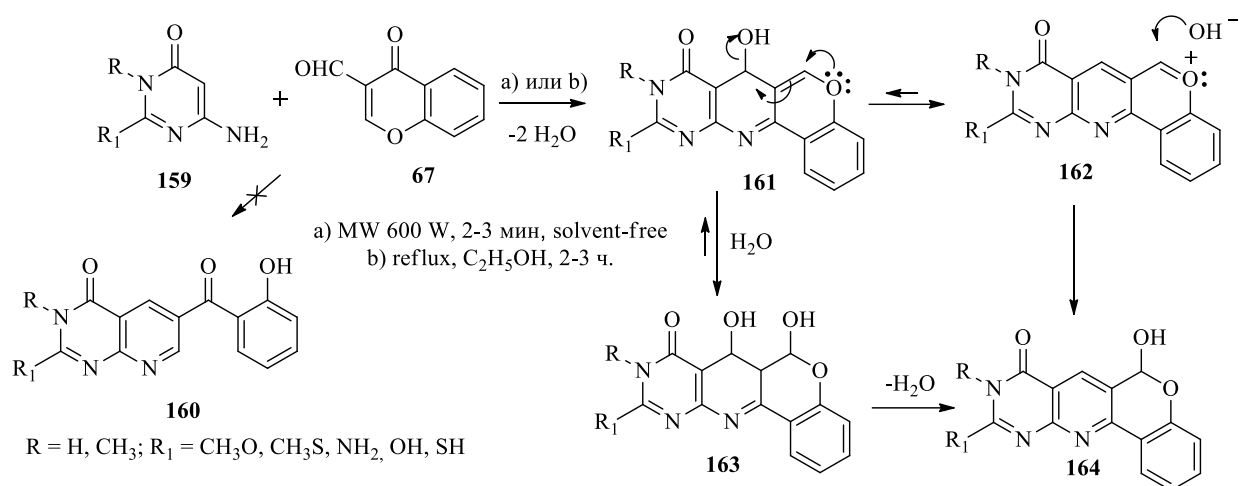


Схема 41

Авторами [96] исследована реакция конденсации 6,8-диметил-4-оксо-4*H*-1-бензопиран-3-карбоксальдегида (**165**) с аминокислотными производными. Показано, что при взаимодействии 6,8-диметил-4-оксо-4*H*-1-бензопиран-3-карбоксальдегида (**165**) с эквимолярным количеством этил-2-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1-[(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (**166**) в различных условиях в качестве продуктов образуются хроманоны **167**, **169** и хроменон **168** (схема 42).

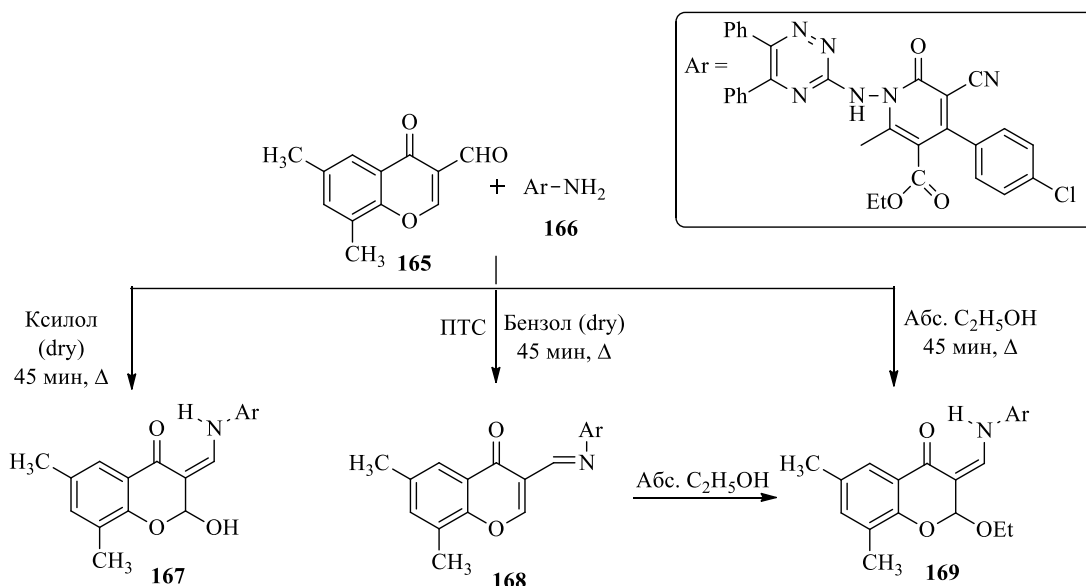


Схема 42

Установлено, что 6,8-диметил-4-оксо-4*H*-1-бензопиран-3-карбоксальдегид (**165**) реагирует с амином **170** в сухом ксилоле и образует

продукт 1,2-присоединения - производное 6,8-диметил-3-[гидрокси(ариламино)метил]хромен-4-она (**171**) с выходом 52%, вместо ожидаемого 1,4-аддукта **172** (схема 43) [96].

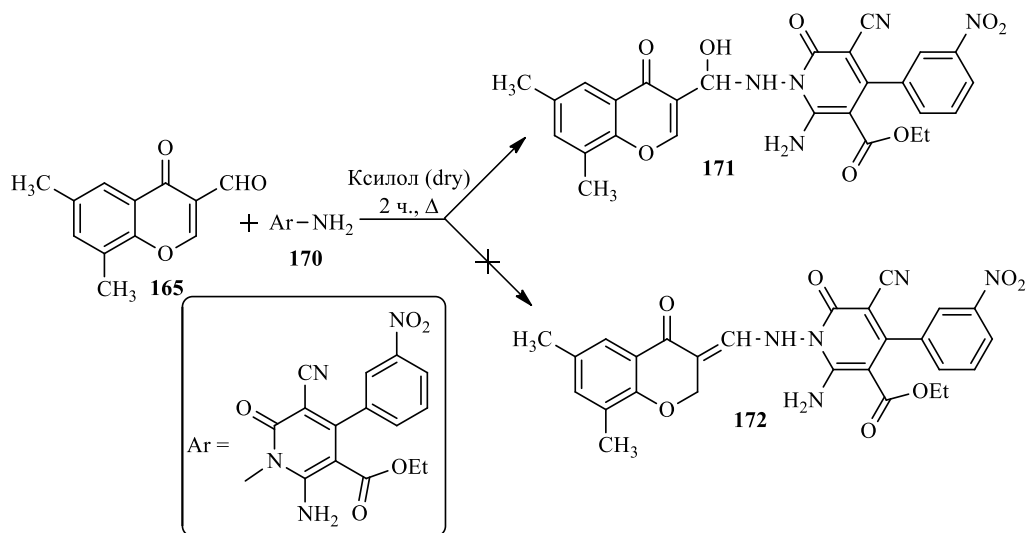


Схема 43

Взаимодействие 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов с бифункциональными нуклеофильными реагентами – гидразином и его производными, как правило, приводит к образованию гидразонов или формированию новых гетероциклических систем.

Авторами [97, 98] изучено химическое поведение 6,8-дихлор-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**145**) в реакции с гидразин-гидратом при кипячении в этаноле. Согласно [97], (3,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1*H*-пиразол-4-ил)метанон (**173**) образуется в результате раскрытия пиранового кольца с формированием пиразольного фрагмента. Обработка субстрата **145** тем же реагентом в тех же условиях приводит к образованию 6,8-дихлорхромено[4,3-с]пиразола (**174**) с выходом 85% в качестве единственного продукта [98]. Предполагается, что реакция включает два последовательных процесса 1,2-присоединения бинуклеофила как по формильной группе, так и по оксогруппе С-4, и при этом, не сопровождается раскрытием пиранового кольца. Реакцией нуклеофильного присоединения гидразин-гидрата к 6-замещенным 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидам (**67**, **70**, **128**, **136**) получены производные гидразонов **175** с отличными выходами 94-98% (схема 44) [99]. Данный метод

получения продуктов **175** соответствует принципам «зеленой химии», поскольку реакция протекает в присутствии 20 мол. % ионной жидкости $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$, используемой в качестве катализатора, и без растворителя при 120 °C.

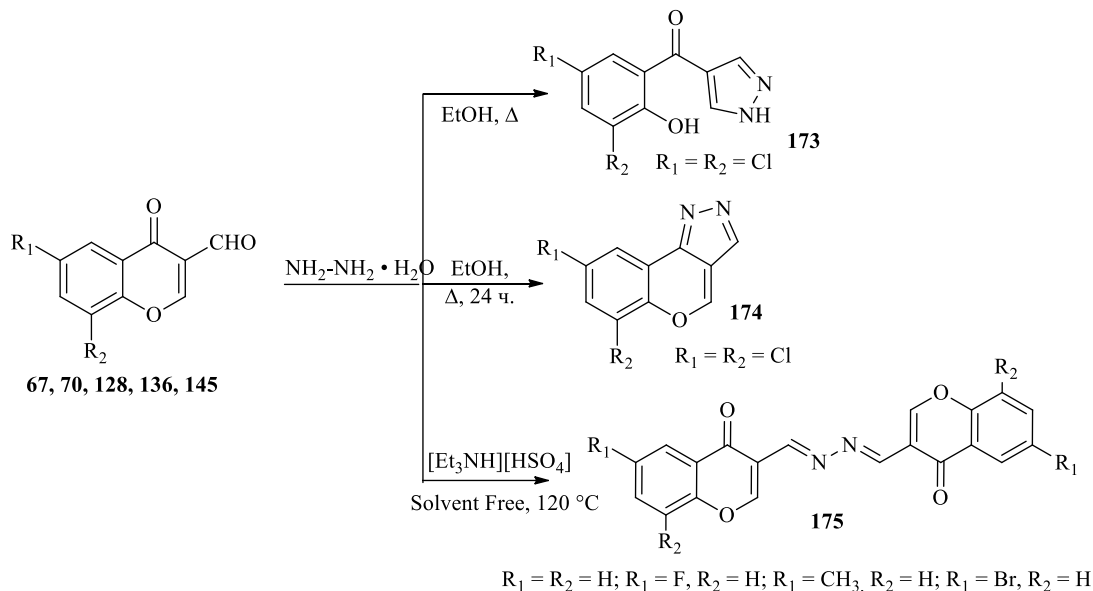


Схема 44

4-Оксо-4H-хромен-3-карбальдегиды (**67**, **70**, **136**) реагируют с фенилгидразинами (**176**, **177**) при кипячении в безводном ТГФ, либо в этилацетате с образованием соответствующих пиразолов (**178**, **179**) или гидразонов (**180**, **181**) (схема 45) [88, 100]. Изучена цитотоксичность (антипролиферативная активность) полученных соединений **178-181** *in vitro* на библиотеке клеточных линий рака человека. Наилучшие антипролиферативные свойства продемонстрировало соединение **181**, где $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{R}_6 = \text{F}$, эффективность которого превысила препарат сравнения – цисплатин.

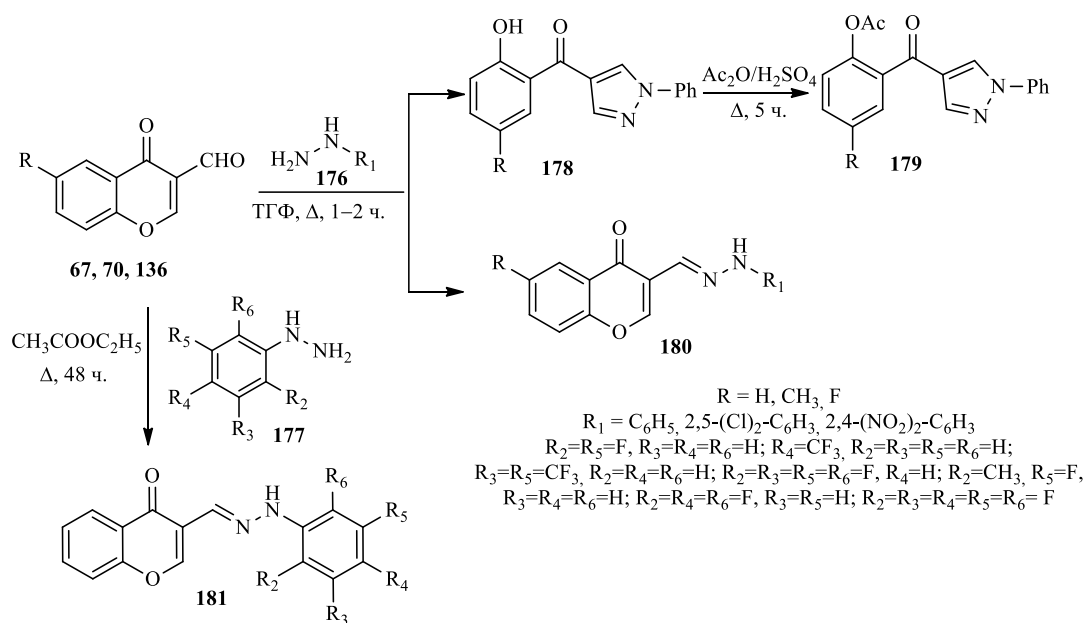


Схема 45

Разработан простой, эффективный и региоселективный метод получения 2-тио-5-гидрокси-5*H*-[1]бензопирано[4,3-*d*]пиримидинов (**184**), где в качестве субстратов использовали 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегиды (**67, 70, 128, 136, 145, 165, 182**), которые вводили в реакцию с тиомочевинной (**183**) при кипячении или ультразвуковом облучении в спиртовом растворе КОН. Предполагается, что продукты **184** возникают в результате нуклеофильной атаки КОН по атому углерода С-2 исходных альдегидов, сопровождающейся раскрытием пиранового кольца и образованием интермедиатов **I**, дальнейшая конденсация которых с тиомочевинной приводит к промежуточным соединениям **II** и **III**, которые подвергаются обратному закрытию кольца до конечных выделенных 2-тио-5-гидрокси-5*H*-[1]бензопирано[4,3-*d*]пиримидинов (**184**) (схема 46). Не исключалась реализация альтернативного направления реакции, а именно образование (2-гидроксифенил)(2-тиоксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)метанонов (**185**), однако спектральные характеристики показывают, что данное направление реакции не реализуется [101].

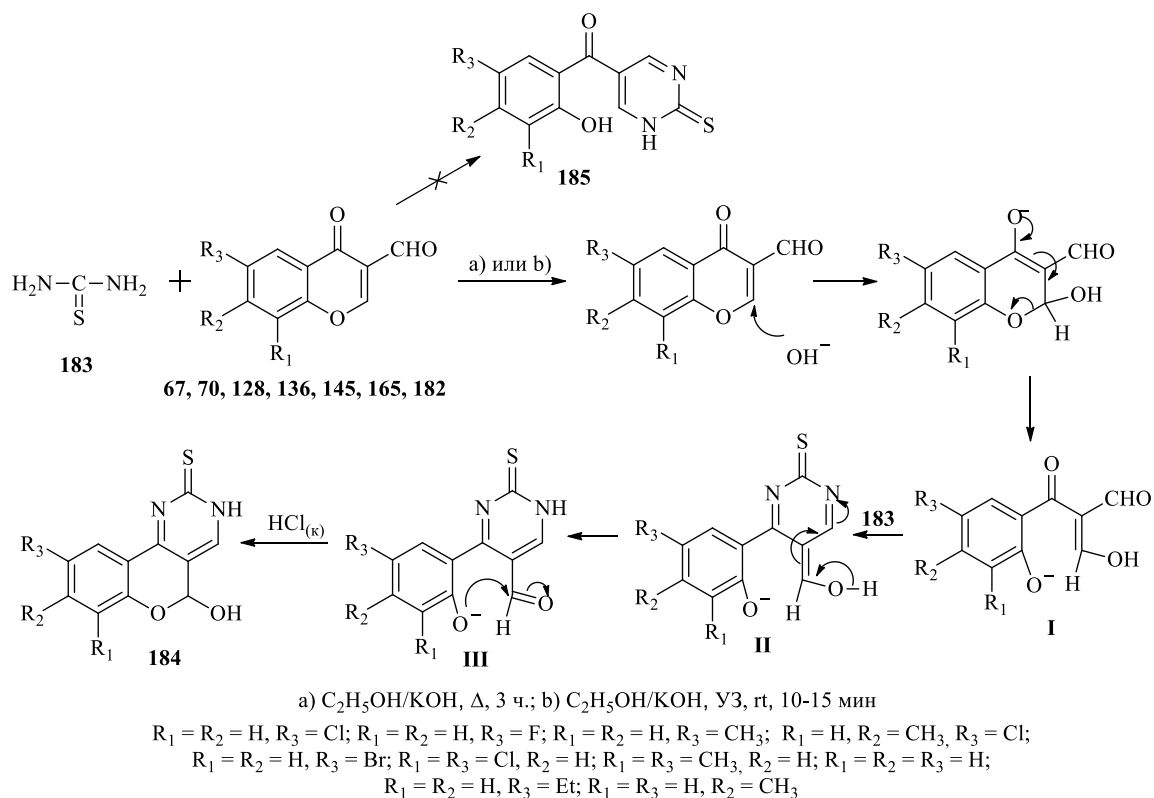


Схема 46

Описано превращение 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) в реакции с гуанидин карбонатом по Михаэлю в различных условиях. Протекание реакции может осуществляться по двум направлениям: энергетически более выгодному пути с образованием 2-амино-5-гидроксибензопирано[4,3-*d*]пиримидина (**187**), и менее выгодному пути, приводящего к образованию побочного продукта - (2-аминопиримидин-5-ил)(2-гидроксифенил)метанону (**188**) (схема 47) [102].

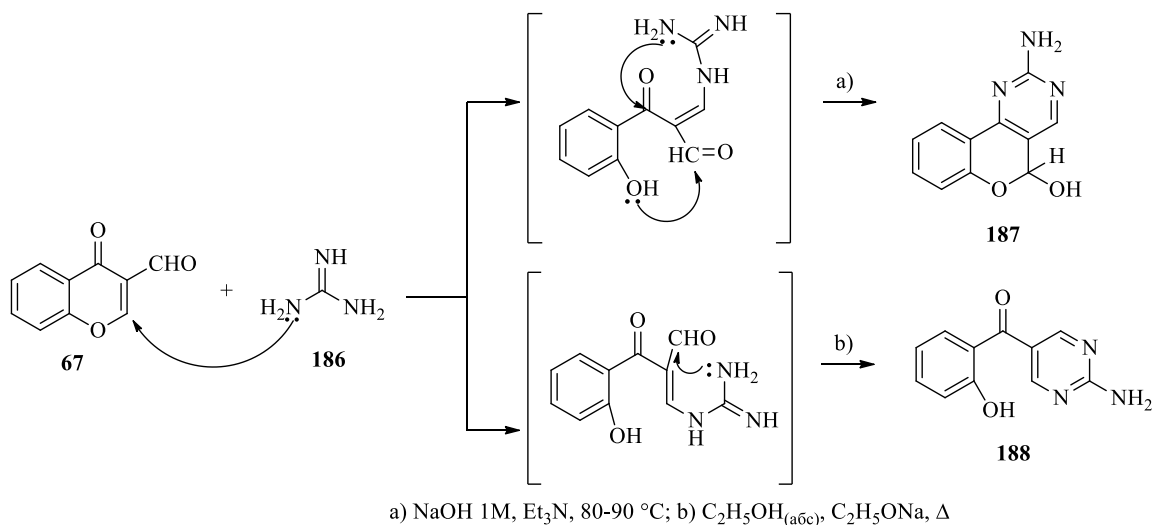


Схема 47

При использовании S-метилизотиомочевина (189), в аналогичных вышеописанных условиях, превращение протекает с выделением 5-гидрокси-2-метилтио-5*H*-бензопирано[4,3-*d*]пиримидина (190) с выходом 87% и (2-гидроксифенил)-(2-метилтио-пиримидин-5-ил)метанона (191) с выходом 10% (схема 48) [103].

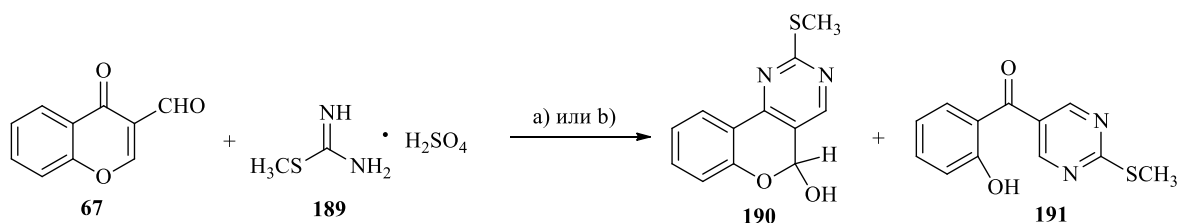


Схема 48

Основания Шиффа 193 возникают вследствие воздействия ароматических и алифатических гидразидов 192 на 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид (67) в этаноле при 50-100 °С, которое протекает по наиболее активной альдегидной группе (схема 49). Оценена противовоспалительная активность *in vitro* и *in vivo* синтезированных соединений. Установлено, что продукт 193, где R=NHC(O)C₂H₅, обладает мощным противовоспалительным действием [85, 104].

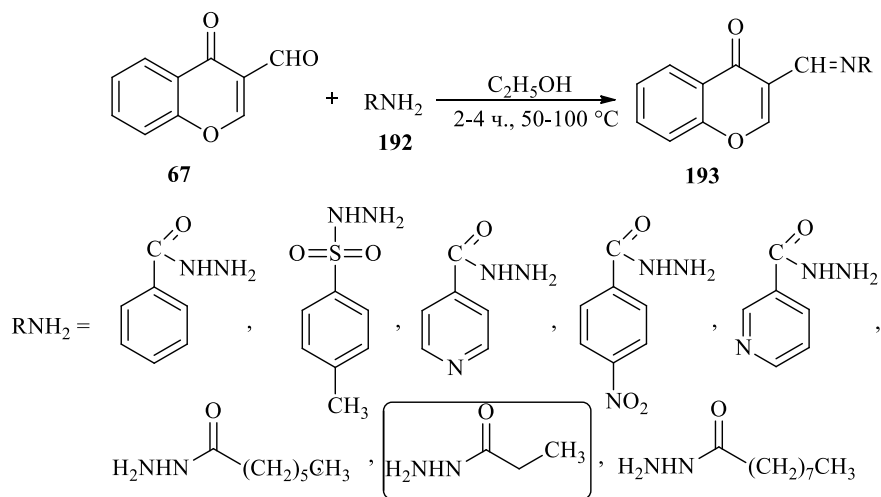


Схема 49

Авторы работ [105-107] осуществили синтез тиосемикарбазонов 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (196) посредством взаимодействия 6-замещенных 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (67, 70, 136, 194) с тиосемикарбазидом (195) в различных условиях. Продукты 196 могут быть

получены в спиртовой среде как при комнатной температуре, так и при кипячении субстратов (схема 50) [105, 106]. Перхлорат цинка в реакции используется не только в качестве матрицы, но и как катализатор. Каталитическая роль Zn заключается в активации субстрата, образовании реакционноспособного нуклеофила и стабилизации уходящей группы. Показано, что данная методология позволяет синтезировать основания Шиффа **196** с высокой степенью чистоты и с высокими выходами [107]. В качестве лиганда 2-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]гидразинкарботиоамид введен в реакцию комплексообразования с солями Zn(II), Ni(II) и Cu(II). Установлено, что наилучшей антиоксидантной активностью в отношении супероксидных и гидроксильных радикалов обладает комплекс Cu(II).

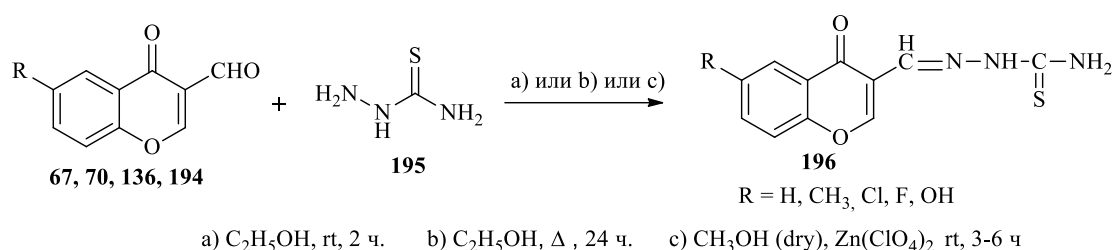


Схема 50

Реакция 6,8-дибром-7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**119**) с 1,2-*N,N*-бинуклеофилами (**195**, **197**) - тиосемикарбазидом, *N*⁴-фенилтиосемикарбазидом, *S*-бензилдитиокарбазатом и пиридин-4-карбогидразидом в кипящем этаноле также приводит к образованию соответствующих гидразонов **198** с выходом 54-74%. Однако, при нагревании исходного субстрата **119** с бинуклеофилами **195**, **197** в ДМФА во всех случаях единственно выделенным продуктом был 4-(3,5-дибром-2,4-гидроксибензоил)-1*H*-пиразол (**199**) с выходом 55-61% (схема 51). Формирование продукта **199**, вероятно, происходит через первоначальное образование гидразонов **198** с последующим внутримолекулярным нуклеофильным присоединением по положению С-2, что приводит к интермедиату **A**. Раскрытием пиранового кольца дает интермедиат **B**, в

котором происходит гетеролитическое расщепление (тио)амидных связей с образованием конечного продукта **199** [80].

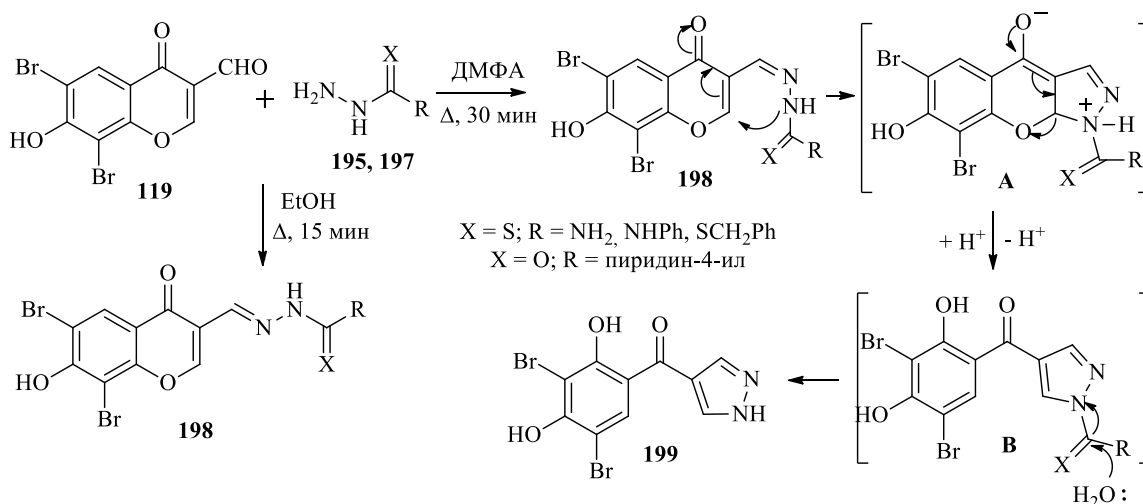


Схема 51

Взаимодействие 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**67**) с производными гуанилгидразона (**200**) в этаноле приводит к получению либо 5*H*-хромено[4,3-*d*]пиримидинов (**201**), либо пиримидин-5-ил-(2-гидроксифенил)метанонов (**202**) (схема 52). Образование того или иного продукта обусловлено наличием электронодонорных или электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце гуанилгидразонов (**200**). Изучены антипролиферативные свойства *in vitro* полученных соединений (**201**, **202**) на двух клеточных линиях рака человека с применением МТТ-анализа [108].

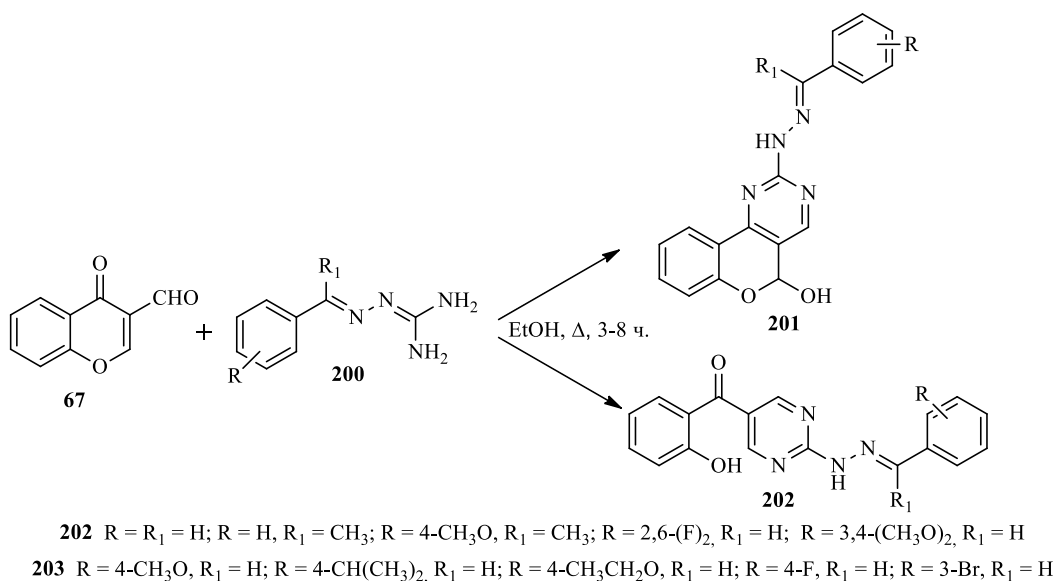


Схема 52

Исследована химическая активность 6,8-дибром-7-гидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**119**) по отношению к некоторым гетероарилгидразинам (**203**, **206**). Кипячение субстрата **119** и 7-хлор-4-гидразинохинолина (**203**) в абсолютном этаноле дает соответствующий гидразон **204** с выходом 61%. При нагревании субстратов в ДМФА образуется производное хинолинилпиразола (**205**) с выходом 55%. Отмечено, что в случае использования в качестве 1,2-*N,N*-бинуклеофила - 3-гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**206**) вне зависимости от используемого растворителя в реакции, образование гидразона не наблюдается, а идет образование триазинилпиразола (**207**) с выходом 46% (схема 53) [80].

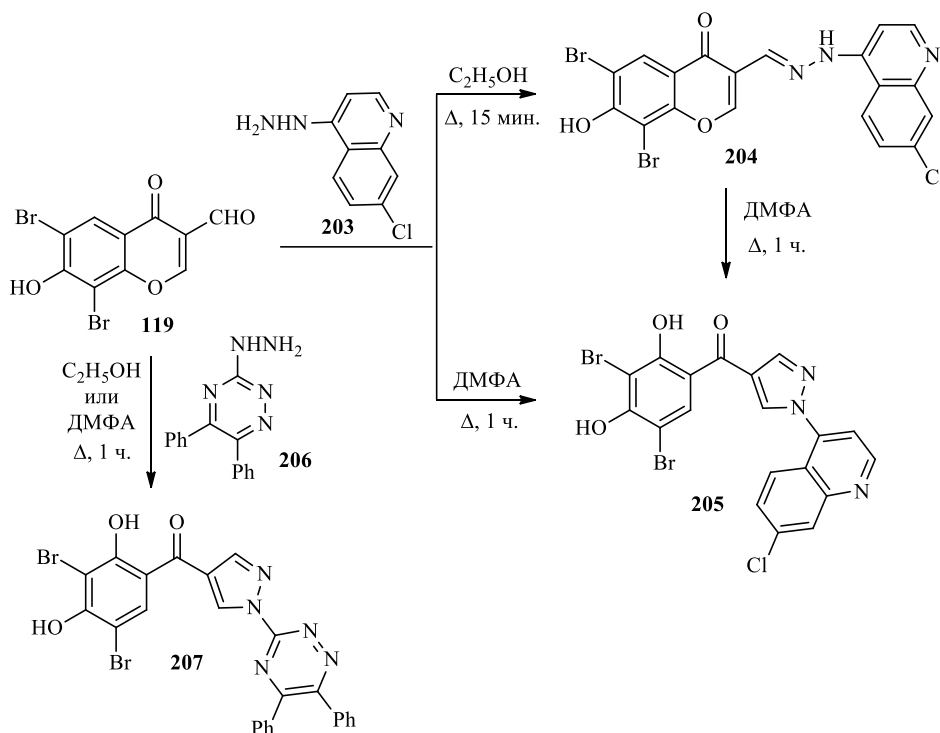


Схема 53

Описан синтез гибридных соединений - 1-(4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-(2-гидроксифенил)метанонов (**210**) посредством реакции 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидов (**70**, **128**, **145**, **208**) с 1-(4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил)гидразином (**209**) при кипячении в этаноле в присутствии КОН (схема 54) [109].

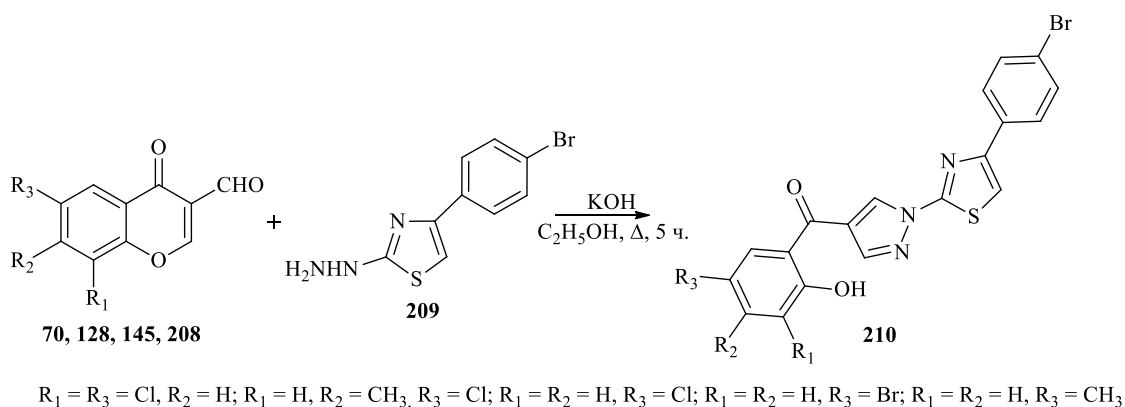


Схема 54

Таким образом, анализ литературных данных показал, что гибридные системы представляют собой перспективные «строительные блоки» для синтеза различных гетероциклических соединений, обладающих практической ценностью. Синтетическая доступность подобных структур определяется простыми методами их получения.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

В литературном обзоре показано, что арилметиленовые производные фуран-2(3*H*)-онов представляют собой многофункциональный и перспективный класс гетероциклических соединений. Введение в положение С-3 гетероцикла различных ароматических и гетероциклических заместителей значительно расширяет масштаб синтетических возможностей данных субстратов, делая их привлекательными для изучения многих вопросов теоретической и прикладной органической химии.

Соединения, содержащие в своем составе хромоновый фрагмент, имеют важное значение с точки зрения биологической активности, а их реакционная способность по отношению к нуклеофилам позволяет синтезировать широкий спектр практически значимых гетероциклов. С синтетической точки зрения, 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид перспективен для синтеза различных гетероциклических систем, в том числе гибридных, что связано с наличием трех электронодефицитных центров: сопряженной карбонильной группы, двойной углерод-углеродной связи и формильной группы, обладающей наивысшей реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам. 4-Оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид и его производные могут выступать в роли гетеродиенов, а также идеальных диенофилов в реакциях циклоприсоединения [110, 111]. Бифункциональные нуклеофилы могут взаимодействовать с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом, в ходе чего происходит образование конденсированных гетероциклических соединений.

2.1 Синтез, строение и конфигурация гибридных структур -

3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и

4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов

Создание новых гибридных структур и разработка подходов к их синтезу являются основной тенденцией современной органической химии.

¹В данном разделе использована независимая нумерация схем, таблиц и рисунков.

Такие структуры находят широкое применение в материаловедении, катализе и в различных областях медицины [112].

Несмотря на большое количество работ по синтезу гибридных молекул на основе хромен-4-онов, фуран-2-онов, систематические исследования молекул, в которых одновременно присутствуют оба этих фрагментов, весьма ограничены. Единственный пример синтеза подобных гибридных структур, являющихся промежуточными соединениями в синтезе 4,4-диарил-1-(3-хромонил)бута-1,3-диен-2-карбоновых кислот (**4a-f**), описан А.К. El-Ziaty и соавторами [113]. Конденсация 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) и 3-ароилпропионовых кислот (**1a-c**) в жестких условиях с использованием тионилхлорида в *N,N*-диметилформамиде, в качестве циклодегидратирующего агента, приводит к образованию соответствующих гибридных систем - 5-арил-3-хроменилметиленфуран-2(3*H*)-онов (**3a-c**) в виде смеси *E* и *Z* стереоизомеров (схема 1) [113]. Следует отметить, что убедительного доказательства строения полученных соединений **3a-c** на основании современных спектральных данных в работе не приводится.

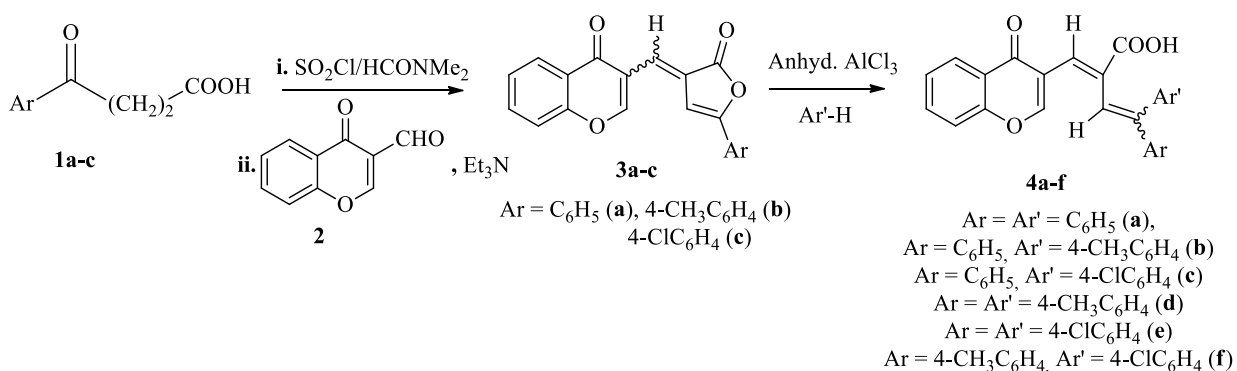


Схема 1

Исходя из изложенного, нами разработаны методы синтеза гибридных структур - 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов с целью их дальнейшей функционализации и исследования свойств.

Известно [114, 115], что общепринятый способ получения арилметиленовых производных фуран-2(3*H*)-онов заключается во взаимодействии 4-оксоалкановых кислот с ароматическими альдегидами в уксусном ангидриде в присутствии безводного ацетата натрия. Однако,

использование 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (2) в реакции с арилзамещенными 4-оксобутановыми кислотами в классических, вышеописанных условиях, не привело к образованию 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов. Также не удалось получить положительные результаты при замене растворителя (абсолютные этанол и бензол). В связи с этим, для получения 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов было решено использовать вместо арилзамещенных 4-оксобутановых кислот их внутренние циклические сложные эфиры - 5-арилфуран-2(3*H*)-оны.

Нами найден оптимальный способ получения и расширен ряд 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (3*a-f*), основанный на взаимодействии эквимольных количеств 5-арилфуран-2(3*H*)-онов (5*a-f*), полученных по методике [71], и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (2) в ледяной уксусной кислоте (схема 2) [116].

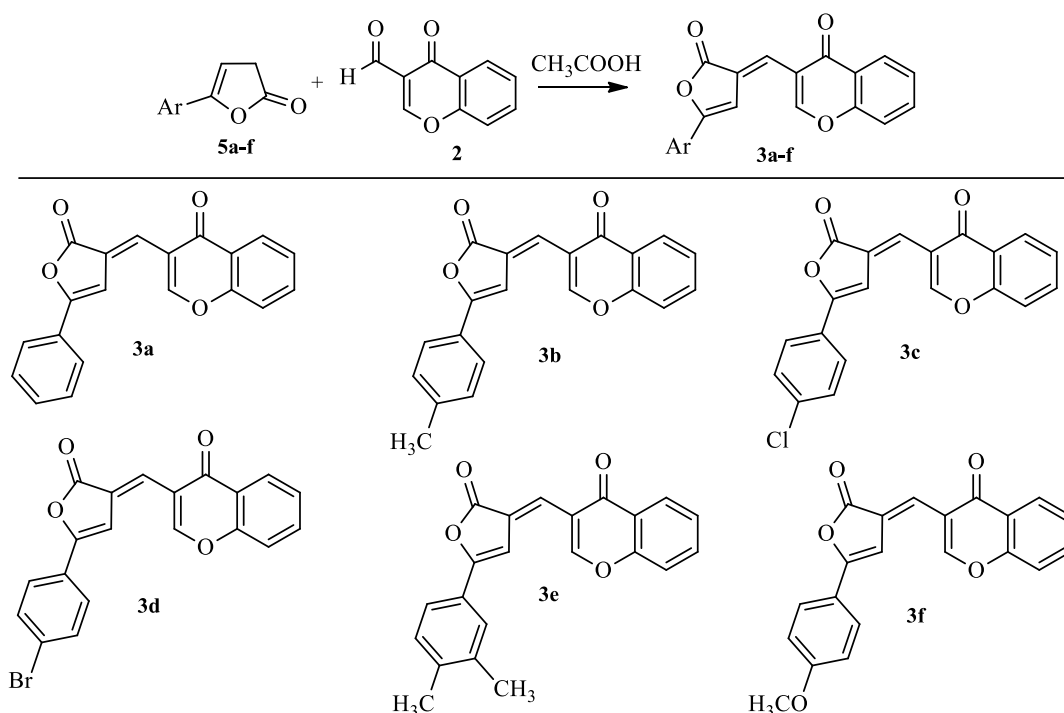


Схема 2

Осуществлено сравнение двух методов проведения взаимодействия – классического способа термического нагрева в условиях нормального давления и в реакторе закрытых сосудов (Monowave 50, Anton Paar) при

повышенном давлении. Использование реактора герметичных сосудов позволило увеличить эффективность процесса за счет увеличения температуры и давления проведения реакции, что значительно сократило ее время, что в свою очередь, недостижимо в обычных условиях классического нагрева при атмосферном давлении и температуре кипения растворителя. Параметры двух режимов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры двух режимов синтеза гибридных структур **3a-f**

№ Соед.	Кипячение				Реактор ^a			
	Т, °С	τ, мин	Р, бар	Выход, %	Т, °С	τ, мин	Р, бар	Выход, %
3a	118	180	1	70	135	15	4	80
3b	118	180	1	61	135	15	4	66
3c	118	60	1	62	135	5	4	63
3d	118	60	1	82	135	5	4	90
3e	118	180	1	66	135	15	4	68
3f	118	180	1	58	135	15	4	60

^aРеакция проводилась с применением реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar).

Таким образом, кислотно-катализируемая реакция Кневенагеля между 5-арилфуран-2(3*H*)-онами (**5a-f**) и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом (**2**), как в классических условиях (термический нагрев), так и в условиях реактора герметичных сосудов, приводит к образованию 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**). Следует отметить, что использование реактора герметичных сосудов позволило уменьшить время протекания реакции по сравнению с классическими условиями (в 12 раз) и литературными данными (в 20 раз) [113], при этом увеличив выход целевых продуктов на 1-10%.

Все полученные гибридные структуры **3a-f** охарактеризованы элементным анализом, методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C с привлечением двумерной ¹H-¹H корреляционной NOESY. В ИК

спектрах полученных соединений **3a-f** присутствует полоса поглощения в области 1764-1755 см^{-1} , отвечающая валентным колебаниям лактонной карбонильной группы фуран-2-онового фрагмента, полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента проявляется при 1653-1646 см^{-1} .

Ключевыми сигналами в спектрах ЯМР ^1H 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**), зарегистрированных в $\text{DMSO-}d_6$, являются синглет протона хромен-4-онового фрагмента при 9.06-9.10 м.д., синглет винильного протона фуран-2-онового фрагмента при 7.44-7.67 м.д. и синглет протона экзоциклической двойной связи $\text{C}=\text{C}$ при 7.31-7.42 м.д. В слабополярной области спектров ЯМР ^{13}C соединений **3a-f** зарегистрированы сигналы лактонного атома углерода при 168.4-168.9 м.д. и карбонильного атома углерода хромен-4-онового фрагмента при 175.1-175.2 м.д.

На основании ЯМР-спектроскопии, в том числе при помощи эксперимента NOESY 2D, а также 1D селективного NOE эксперимента, показано, что полученные соединения **3a-f** существуют в растворе $\text{DMSO-}d_6$ только в виде *E*-изомеров. Доказательством этого служит отсутствие дублирования ключевых сигналов в ЯМР ^1H спектрах полученных структур **3a-f**, а также наличие в спектрах NOESY 2D соответствующего кросс-пика. Так, в спектре NOESY 2D 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**), рассматриваемого в качестве примера, наблюдается кросс-пик при 7.59/9.09 м.д., обусловленный NOE-контактом протона положения С-4 фуран-2-онового фрагмента и протона положения С-2 хромен-4-онового фрагмента (рис. 1). При селективном возбуждении в рамках метода NOESY 1D обнаруживается аналогичный кросс-пик, что подтверждает пространственную сближенность вышеупомянутых протонов, свидетельствуя в пользу *E*-конфигурации 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**). Дополнительным подтверждением *E*-конфигурации **3a-f** является отсутствие пространственной корреляции между протоном

экзоциклической двойной связи C=C и винильным протоном фуран-2-онового фрагмента.

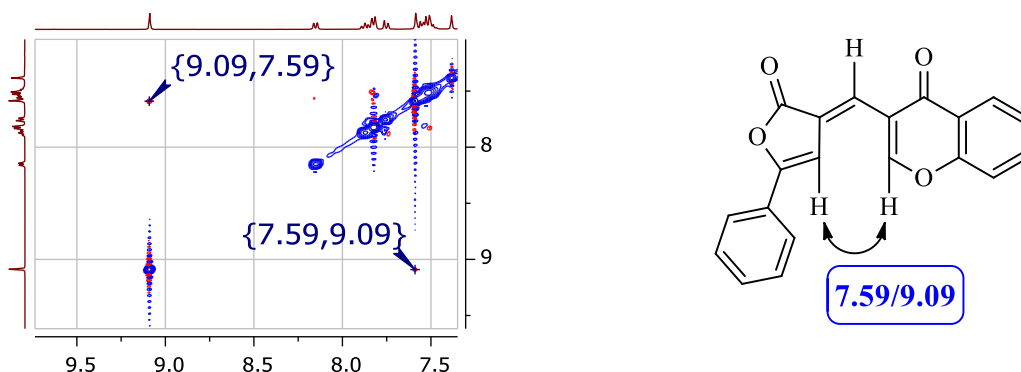


Рисунок 1. Фрагмент спектра NOESY 2D соединения **3a** и его характеристичный кросс-пик (δ в м.д.)

Для выявления особенностей пространственной структуры, направления реакции и конфигурации полученных гибридных структур **3a-f** проведено их теоретическое исследование на основе расчетов DFT [117].

Известно, что в M-base - катализируемых реакциях конденсации образуется хелатное переходное состояние, впервые предложенное Циммерманом и Тракслер, которое имеет конформацию кресла [117]. Эта гипотеза отлично объясняет возможности получения стереоселективного результата. Однозначно установить направление превращения возможно лишь в случае изучения внутримолекулярных превращений.

Межмолекулярный характер реакций делает невозможным однозначно определить расположение реагирующих веществ. В предложенных нами условиях, в кислотно-катализируемом превращении, енолизация происходит за счет протонирования карбонильной группы фуран-2-онового фрагмента, что приводит к образованию плоской циклической сопряженной системы. Последующая атака активированной карбонильной группой 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида может осуществляться с противоположных сторон относительно плоскости цикла и в конечном итоге приводит к образованию четырех возможных изомерных альдолей - *R1*, *R2* и *S1*, *S2* (схема 3).

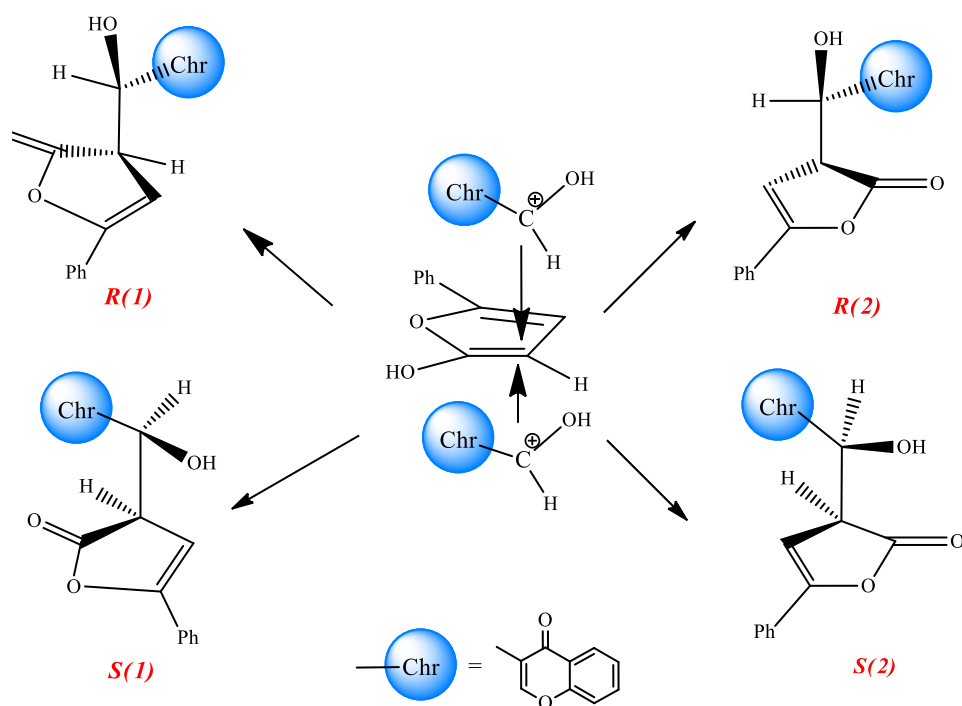


Схема 3

Согласно расчетным данным геометрии молекул (функционал B3LYP с базисным набором 6-31G(d,p)), изомер *R1* стабилизирован за счет образования внутримолекулярной водородной связи, вследствие чего энергия образования этого альдоля имеет меньшее значение по сравнению с другими изомерами (рис. 2).

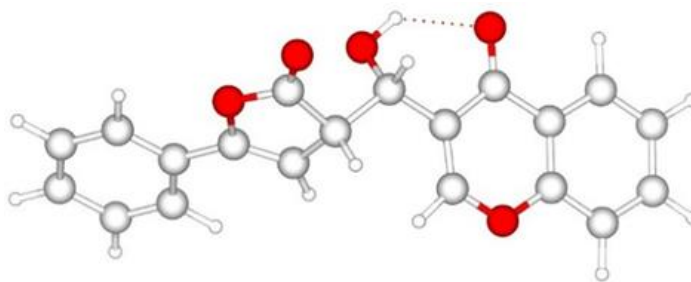


Рисунок 2. Оптимизированная структура изомера *R1*

Конечным продуктом превращения в исследуемом процессе является 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**3a**), который может существовать в виде четырех геометрических изомеров - *E1*, *E2* и *Z1*, *Z2* (схема 4).

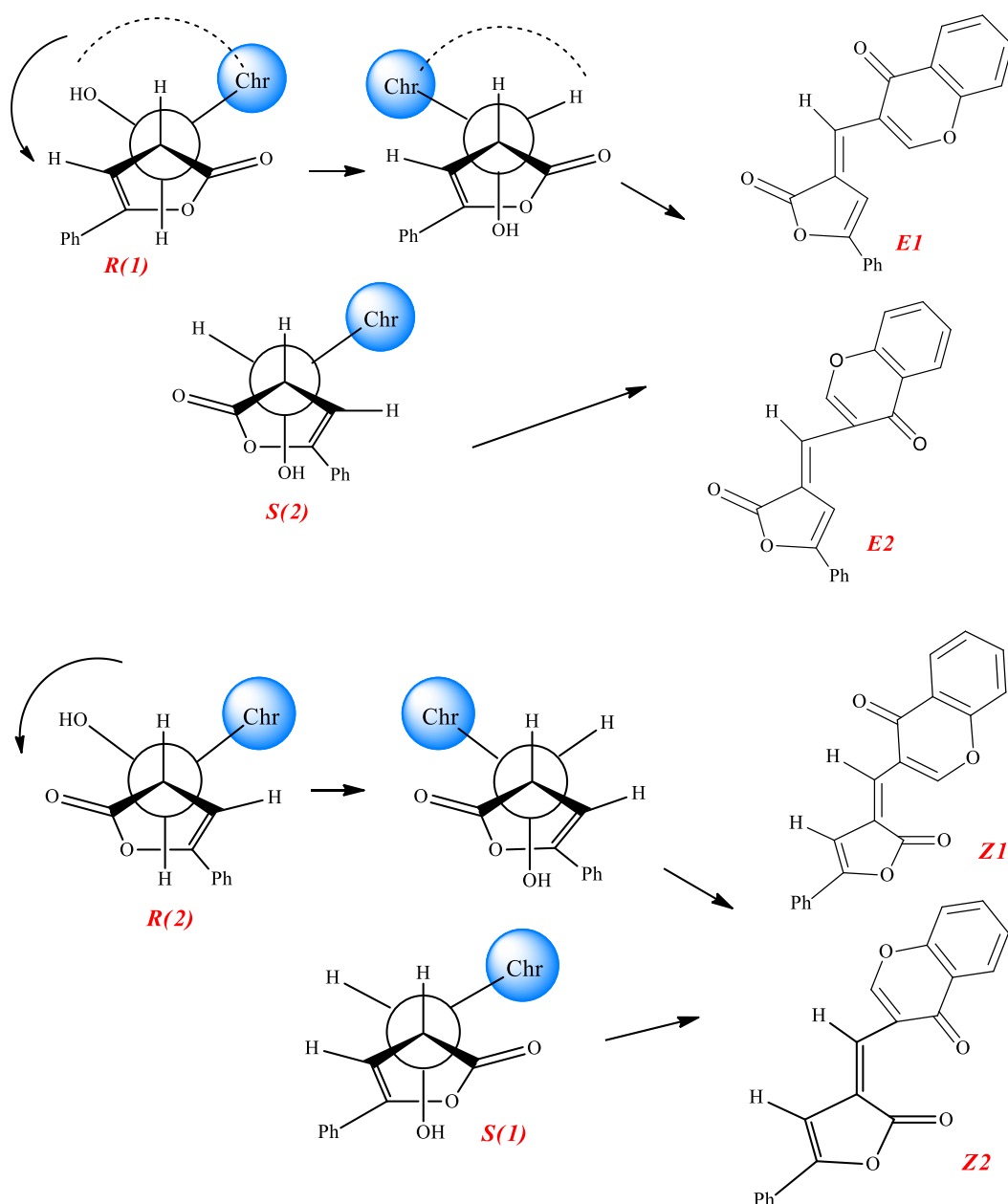


Схема 4

Такой результат обусловлен различным взаимным расположением групп атомов хромен-4-онового фрагмента за счет его вращения вокруг одинарной С-С связи внутри закрепленной геометрической конфигурации. Согласно расчетным данным вероятность образования изомера *R1* выше, последующие процессы дегидратации приведут к одной из *E* форм.

С помощью данных рентгеноструктурного анализа (РСА) удалось окончательно доказать строение полученных гибридных структур **3a-f** на примере 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**). Подходящий кристалл соединения **3a** выращен медленным охлаждением

из насыщенного раствора в бензоле. Для РСА выбран кристалл размером $0.6 \times 0.1 \times 0.02$ мм³. Кристаллическая структура соединения **3a** с маркировкой атомов представлена на рисунке **3А**. Из этого эксперимента удалось дополнительно подтвердить, что конечные соединения **3a-f** находятся в *E*/*Z*-конфигурации. 3-[(2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**3a**) кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1$ с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки [116]. Геометрические параметры соединения **3a** представлены в таблице 2.

Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депозит **CCDC 2350345**).

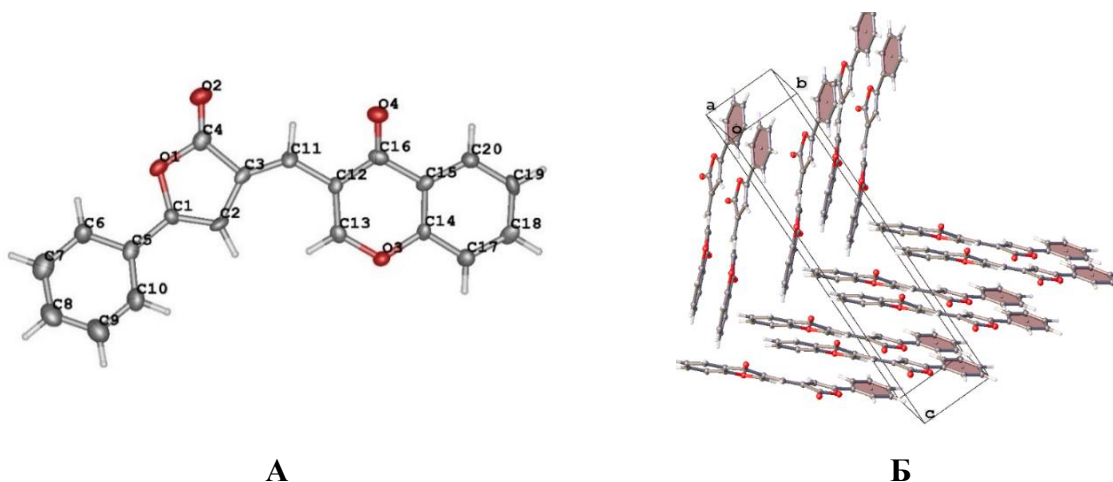


Рисунок 3. Общий вид 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$) (**А**); фрагмент упаковки соединения **3a** (**Б**)

Таблица 2. Геометрические параметры 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) по результатам РСА

Угол (°)			
C(11)-C(12)-C(16)	117.2(7)	C(13)-C(12)-C(11)-C(3)	14.8(12)
C(11)-C(12)-C(13)	121.6(6)	C(12)-C(11)-C(3)-C(2)	7.3(14)
C(3)-C(11)-C(12)	131.6(7)	H(11)-C(11)-C(12)-C(16)	9.3
C(4)-C(3)-C(11)	121.6(7)	C(11)-C(12)-C(13)-H(13)	-6.6
C(12)-C(13)-H(13)	118.4	C(4)-C(3)-C(11)-C(12)	-174.1(7)
Длина связи (Å)			
C(11)-C(12)	1.439(9)	C(2)-H(2)	0.9300
C(12)-C(13)	1.364(8)	C(11)-H(11)	0.9300
C(12)-C(16)	1.436(9)	C(13)-H(13)	0.9300
C(3)-C(2)	1.487(9)	C(3)-C(11)	1.337 (9)

Кристаллическая упаковка для 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) изображена на рисунке **3Б**, согласно которой минимальное расстояние между двумя молекулами, ориентированными параллельно друг другу, составляет 4,97 Å, что указывает на отсутствие эффективного межмолекулярного взаимодействия по типу стекингвого.

Согласно данным РСА, фенильный заместитель практически лежит в одной плоскости с фуран-2(3*H*)-оновым кольцом, угол между плоскостями C(2)-C(1)-O(1)-C(4)-C(3) и C(5)-C(6)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10) составляет 6.8°. Хромен-4(4*H*)-оновый фрагмент повернут относительно фуран-2(3*H*)-онового кольца таким образом, что угол между плоскостями C(2)-C(1)-O(1)-C(4)-C(3) и C(17)-C(18)-C(19)-C(20)-C(15)-C(14) составляет 21.1°. Плоскости C(5)-C(6)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10) фенильного заместителя и C(17)-C(18)-C(19)-C(20)-C(15)-C(14) хромен-4(4*H*)-онового кольца располагаются под углом 28.8°.

Теоретическое обоснование конфигурационной особенности полученного ряда соединений **3a-f** проведено нами на основе расчетов DFT. Для этой цели использовался функционал B3LYP с базисным набором 6-31G(d,p).

На примере соединения **3a** проведена оптимизация геометрии всех 4 возможных конфигураций (*E1*, *E2*, *Z1*, *Z2*) (табл. **3**). Первый параметр, который демонстрирует корреляцию полученной структуры с *E1* формой - это угол между плоскостями C(14)-C(11)-C(10)-O(9)-C(5)-C(4)-C(3)-C(2)-C(7)-C(6)-C(5) фенилметиленфуран-2(3*H*)-онового и C(15)-C(16)-O(17)-C(18)-C(21)-C(22)-C(23)-C(24)-C(19)-C(20) хромен-4(4*H*)-онового фрагментов, который составляет 23.7° и соответствует таковому в РСА (25.01°) (рис. **4**); расстояние между центрами колец рассматриваемых структур 7.43 Å и 7.45 Å соответственно. Подтверждающим фактором также является близкое по значению расстояние между атомами водорода H(33)-H(31), равное 2.18 Å в структуре *E1* с оптимизированной геометрией, и 2.11 Å соответственно в кристалле полученного соединения **3a**.

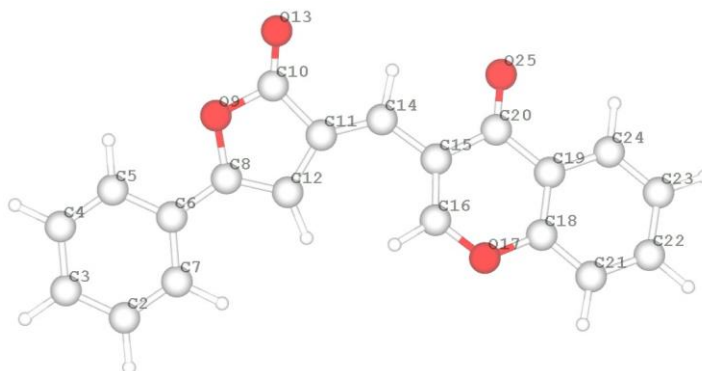


Рисунок 4. Оптимизированная структура соединения **3a** (изомер *E1*)

Таблица 3. Геометрические параметры оптимизированных структур изомеров (*E1*, *E2*, *Z1*, *Z2*) соединения **3a**

	3a			
	<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>Z1</i>	<i>Z2</i>
Длина связи (Å)				
C(14)-C(15)	1.45	1.45	1.45	1.46
C(15)-C(16)	1.36	1.37	1.37	1.35
C(15)-C(20)	1.48	1.48	1.49	1.48
C(11)-C(12)	1.44	1.44	1.44	1.44
C(12)-H(31)	1.08	1.07	1.08	1.08
C(14)-H(32)	1.09	1.09	1.09	1.09
C(16)-H(33)	1.08	1.08	1.08	1.08
Угол (°)				
C(14)-C(15)-C(20)	117.2	126.4	115.2	174.9
C(14)-C(15)-C(16)	123.9	115.6	125.9	119.2
C(11)-C(14)-C(15)	129.5	134.1	134.5	126.9
C(10)-C(11)-C(14)	119.8	117.2	129.7	125.9
C(15)-C(16)-H(33)	124.1	122.6	123.5	123.4
C(16)-C(15)-C(14)-C(11)	-22.2	179.98	0	139.22
C(15)-C(14)-C(11)-C(12)	-3.8	0.02	-0.004	172.9
H(32)-C(14)-C(15)-C(20)	-16.7	179.97	0	131.4
C(14)-C(15)-C(16)-H(33)	-1.5	-0.001	0	-2.5
C(10)-C(11)-C(14)-C(15)	177.7	-179.99	0	-11.8

При сравнении значений валентных углов в расчетной модели конфигурации *E1* со значениями таковых, полученных при рентгеноструктурных исследованиях, можно отметить, что они практически идентичны. Значения торсионных углов отличаются, что объясняется различным значением угла поворота плоскости хромен-4-онового цикла относительно плоскости фенилметилеифуран-2-онового (рис. 5).

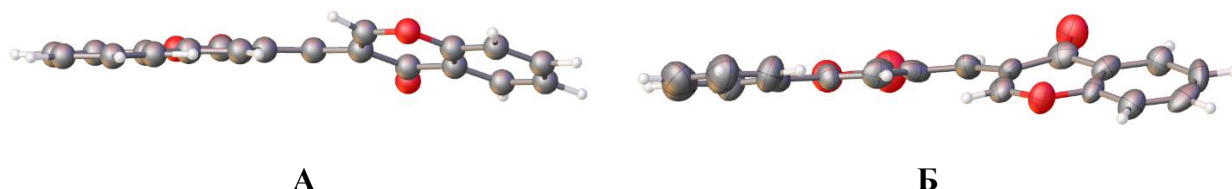


Рисунок 5. Расположение хромен-4-онового цикла относительно плоскости фенилметиленфуран-2-онового в оптимизированной структуре *E1* (А) и в кристалле соединения **3a** по данным РСА (Б)

Сравнительный анализ экспериментально полученных и теоретически рассчитанных ЯМР ^1H спектров (табл. 4) так же согласуется с вышесказанным, за исключением смещения винильного протона фуран-2-онового кольца в более слабое поле по сравнению с таковым экзоциклического фрагмента.

Таблица 4. Ключевые сигналы ЯМР ^1H спектров оптимизированных структур изомеров (*E1*, *E2*, *Z1*, *Z2*) соединения **3a**

Ключевые сигналы, м.д. (ДМСО- d_6)	3a				
	Эксперимент	Расчет			
		<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>Z1</i>	<i>Z2</i>
$\text{CH}_{\text{Furanone}}$	7.59	7.25	8.89	7.19	7.09
$=\text{CH}-$	7.38	8.11	7.31	8.39	7.39
$\text{CH}_{\text{Chromone}}$	9.09	9.03	8.75	11.29	8.57

Если рассматривать параметры теоретической модели изомера *E2* (*Z1*, *Z2*) соединения **3a**, то почти все длины сравниваемых связей будут совпадать с таковыми для экспериментально полученной структуры по данным РСА. Однако, значения валентных и торсионных углов отличаются. Кроме того, исходя из данных значений торсионных углов для изомерных структур можно сделать вывод, что модель *E2* – практически плоская, причем данная конфигурация стабилизирована за счет внутримолекулярной водородной связи (O(25)-H(31)), значение длины которой составляет 2.17 Å (рис. 6), что иллюстрирует еще большее смещение в слабopольную область винильного протона фуран-2-онового кольца.

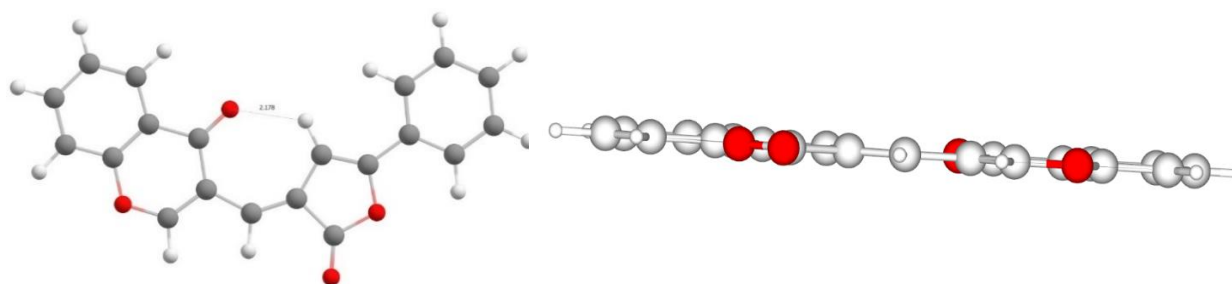


Рисунок 6. Оптимизированная структура 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) (изомер *E2*)

Как и теоретическая модель *E2*, ее изомер *Z1* является плоским, который стабилизирован водородной связью (O(13)-H(33)), значение которой составляет 2.01 Å (рис. 7), что способствует смещению в расчетном спектре в область 11.3 м.д. протона хромен-4-онового кольца.

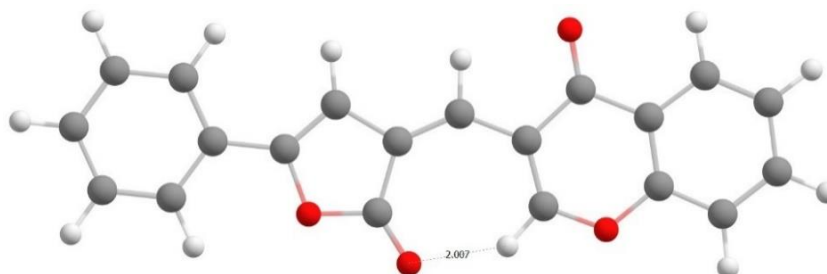


Рисунок 7. Оптимизированная структура 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) (изомер *Z1*)

В противоположность последним, модель изомера *Z2* имеет еще больший угол между фенилметиленфуран-2-оновой и хромен-4-оновой плоскостями, составляя 49.7°, вследствие отталкивания между экзоциклическими кислородными атомами - кислорода фуран-2-онового и хромен-4-онового колец (рис. 8).

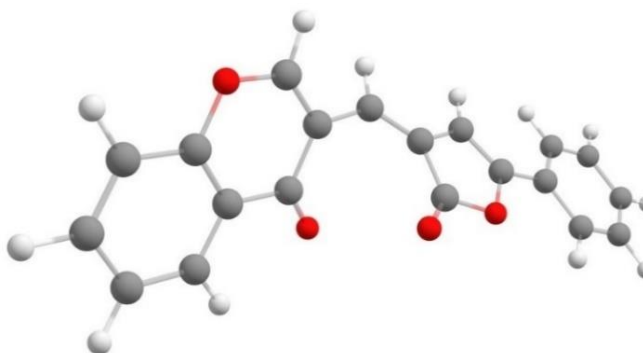
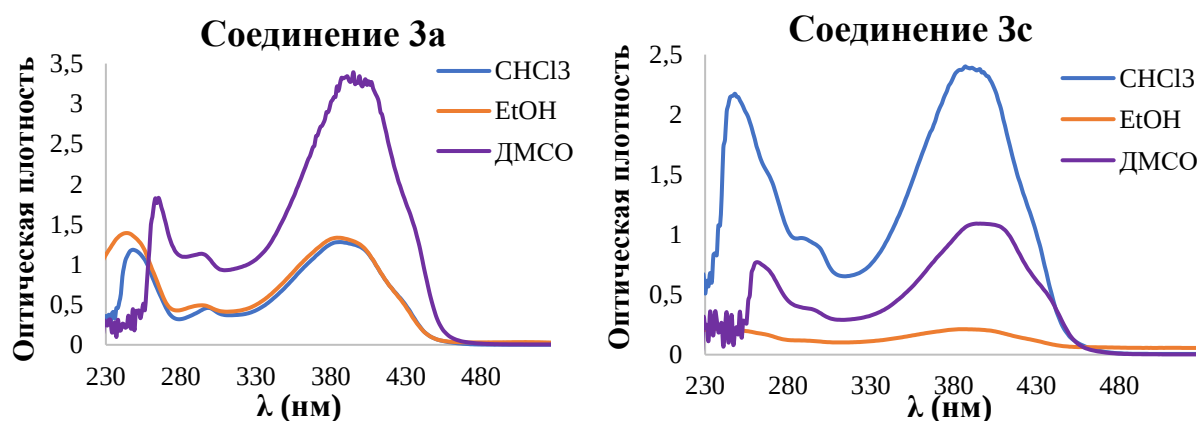


Рисунок 8. Оптимизированная структура 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) (изомер *Z2*)

Таким образом, сравнительный анализ данных теоретических расчетов геометрии (расстояния, валентные и торсионные углы) и спектральных данных (ЯМР ^1H , в том числе NOESY 1D и 2D) с данными, полученными из рентгеноструктурного и спектрального анализов ясно показывают однозначность образования стереоизомера *E1*. Полученные результаты расчета геометрии и энергетических параметров интермедиатов процесса (*R* и *S* аддуктов) конденсации позволяют объяснить дальнейшее направление процесса образования стереоизомера *E*, как продукта дегидратации наиболее стабильного *R1* изомера.

Для соединений **3a**, **3c**, **3f**, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители и имеющих различные ауксохромы, записаны электронные спектры поглощения в растворителях различной полярности ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) (рис. 9). 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.



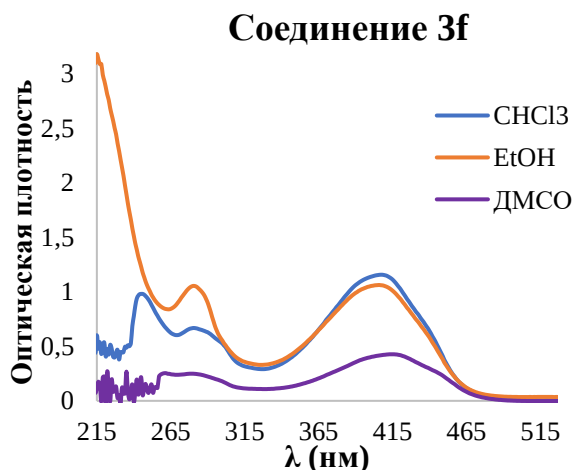


Рисунок 9. Электронные спектры поглощения 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов **3a**, **3c**, **3f**, записанные в CHCl₃, EtOH, ДМСО

В ДМСО, в силу высокой основности и диэлектрической проницаемости этого растворителя, который является эффективным донором электронов, взаимодействие между этим растворителем и 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оном (**3a**) приводит к существенному гиперхромному эффекту полосы при 403 нм ($A = 3.30$). При переходе от «родоначального» соединения к 3-[(5-(4-хлорфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-ону (**3c**), в случае использования апротонного неполярного растворителя – хлороформа, отсутствует батохромный сдвиг полосы при 391 нм ($A = 2.39$), но также наблюдается ее гиперхромный эффект, который, вероятно, связан с неспецифическими ориентационными, индукционными и дисперсионными взаимодействиями данного растворителя с электроноакцепторным заместителем (-Cl). За счет введения в 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**3a**) дополнительной полярной группы - соединения **3f**, которая содержит неподеленную электронную пару (-OCH₃-группа), наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения во всех растворителях относительно соединений **3a** и **3c**, что связано с увеличением общей цепи сопряжения (рис. 10, табл. 5).

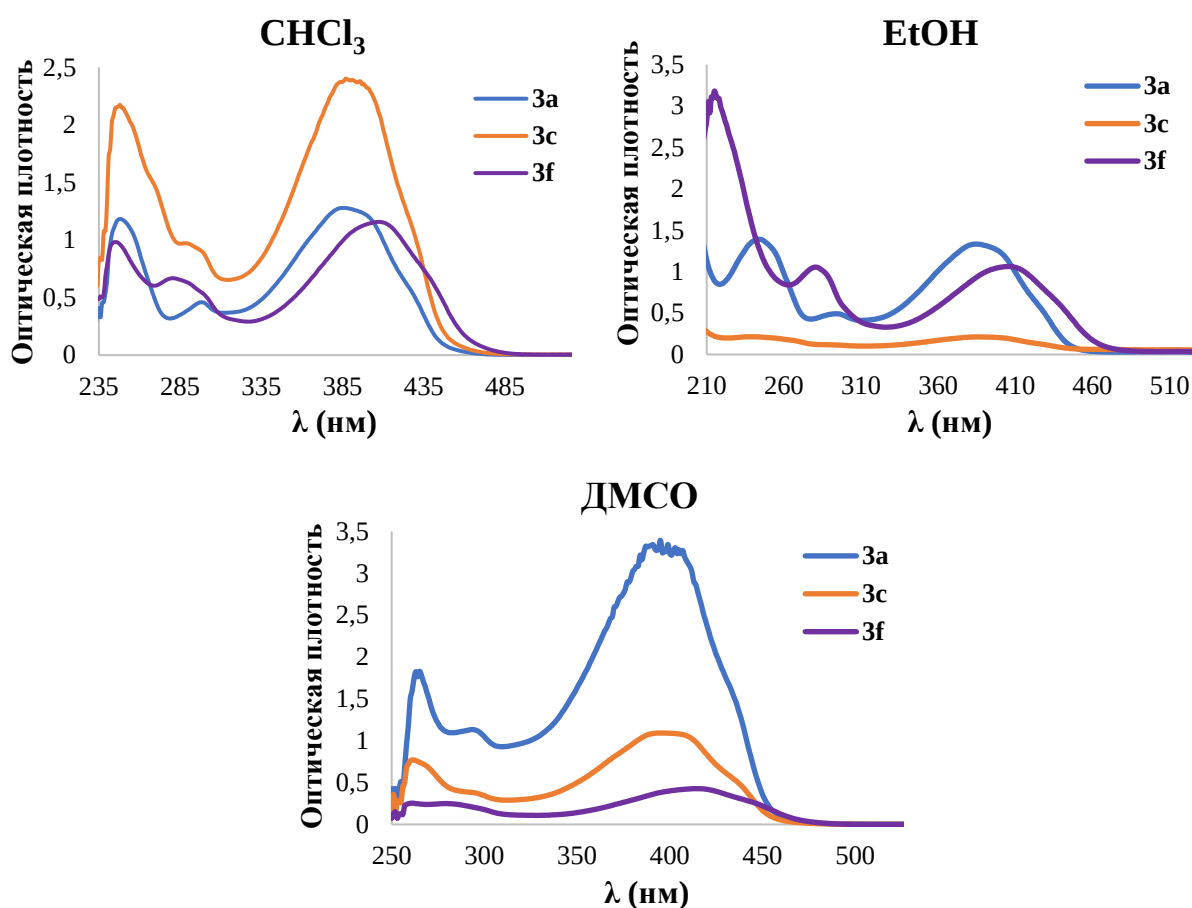


Рисунок 10. Электронные спектры поглощения 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов **3a**, **3c**, **3f**

Таблица 5. Характеристики 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов **3a**, **3c**, **3f** в растворителях различной полярности

№ Соед.	λ_{max} , нм (A)		
	CHCl₃	EtOH	ДМСО
3a	248 (1.18)	244 (1.39)	-
	298 (0.45)	294 (0.49)	294 (1.13)
	386 (1.24)	384 (1.33)	403 (3.30)
3c	248 (2.17)	241(0.21)	-
	288 (0.97)	298 (0.11)	296 (0.37)
	391 (2.39)	393 (0.21)	396 (1.09)
3f	246 (0.98)	215 (3.18)	-
	281 (0.66)	281 (1.05)	280 (0.24)
	408 (1.15)	406 (1.06)	416 (0.42)

Таким образом, по совокупности спектральных и расчетных 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, которые могут применяться в качестве предшественников препаратов медицинского назначения и ветеринарных препаратов, а также как синтоны для строительства различных алкалоидных скелетов, иммуномодуляторов и биосенсорных соединений [118, 119], нами получен изоструктурный аналог 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов – азалактон **7**. 4-[(4-Оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**7**) синтезирован по классическому способу Эрленмейера – Плехля, разработанному в 1977 году, который включает наиболее препаративно удобную конденсацию 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) и гиппуровой кислотой (**6**) в присутствии пропионового ангидрида и безводного ацетата натрия с выходом 82% (схема 5) [120]. Необходимо подчеркнуть, что в работе [120] за исключением температуры плавления, отсутствуют какие-либо сведения о доказательстве строения азалактона **7**. Продукт **7** также получен из 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**6a**).

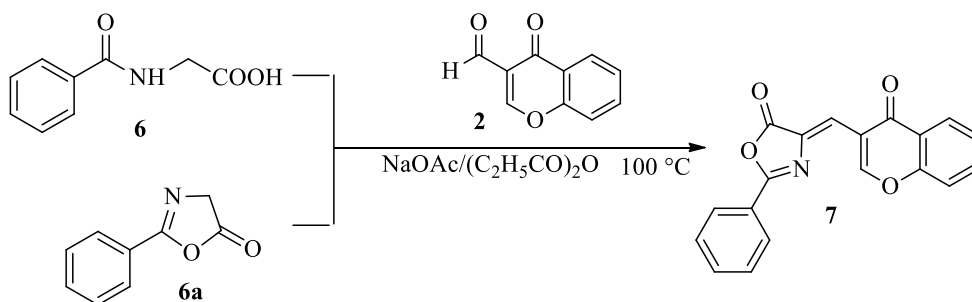


Схема 5

Предложены два вероятных пути превращения гиппуровой кислоты (схема 6). По наиболее вероятному пути А реакция протекает через первоначальную циклизацию гиппуровой кислоты (**6**) с образованием 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**6a**), последующая конденсация которого с 4-оксо-

4*H*-хромен-3-карбальдегидом (**2**) приводит к образованию продукта **7**. Альтернативным направлением может служить путь **Б**, при котором сперва происходит конденсация между субстратами **6** и **2** с образованием интермедиата **I**, внутримолекулярная циклизация которого дает продукт - 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**7**).

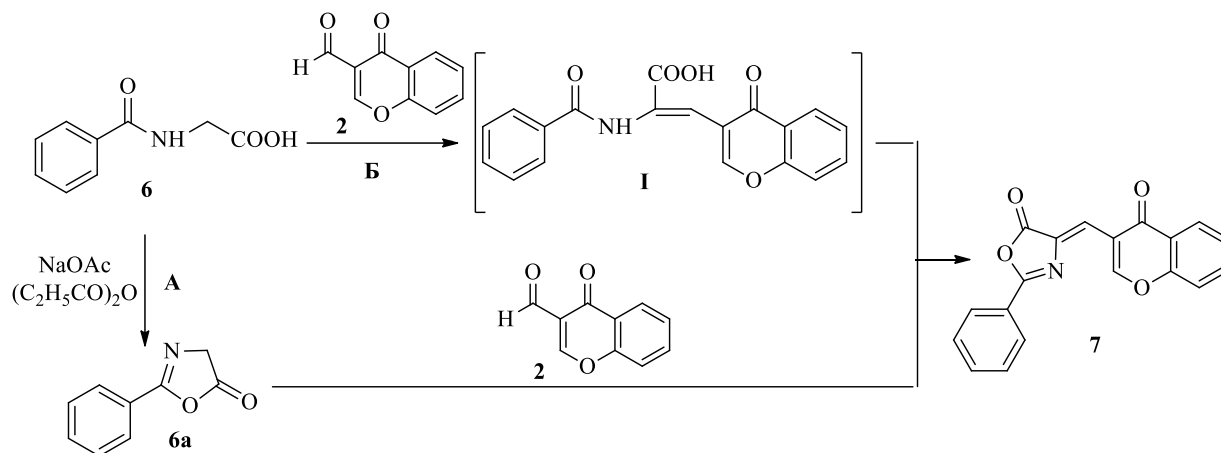


Схема 6

4-[(4-Оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**7**) охарактеризован методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, а также данными элементного анализа. В ИК спектре соединения **7** отмечены: полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям лактонной карбонильной группы при 1793 см^{-1} , полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1649 см^{-1} и полоса поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в гетеросистеме при 1613 см^{-1} .

Результаты ЯМР спектроскопии позволили произвести полное соотнесение наблюдаемых сигналов в спектре соединения **7**. Смещение сигнала винильного протона экзоциклической связи в спектре ЯМР ^1H подтверждает образование *Z*-изомера продукта **7**, который в случае формирования *E*-изомера проявляется в более слабом поле, по сравнению с *Z*-изомером, за счет реализации внутримолекулярной водородной связи [121, 122].

В ЯМР ^1H спектре 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) (рис. **10**), зарегистрированного в CDCl_3 ,

ключевыми сигналами являются синглет протона хромен-4-онового фрагмента при 9.73 м.д. и сигнал протона экзоциклической двойной связи C=C в области 7.71-7.76 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **7** в качестве ключевых сигналов отмечаются: сигнал лактонного атома углерода при 166.0 м.д. и карбонильного атома углерода хромен-4-онового фрагмента при 174.9 м.д.

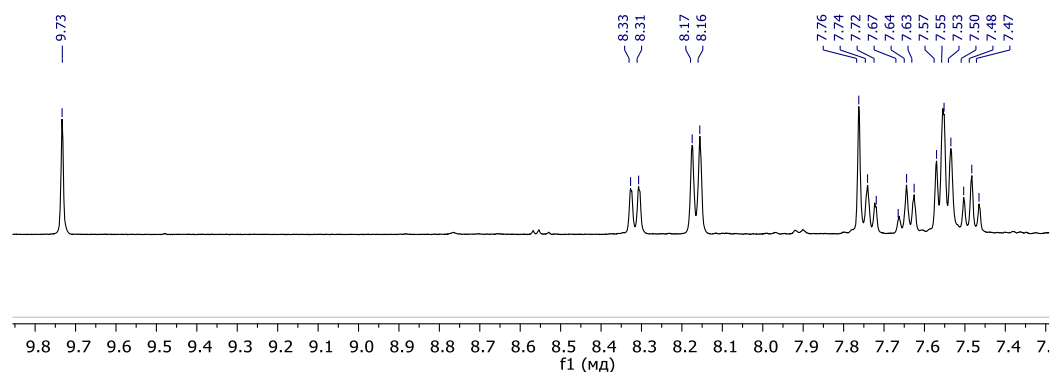


Рисунок 10. ЯМР ^1H спектр 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) (CDCl_3)

Проведена оптимизация геометрии 4 возможных конфигураций (*E1*, *E2*, *Z1*, *Z2*) (рис. 11, табл. 6) 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) с помощью DFT расчетов.

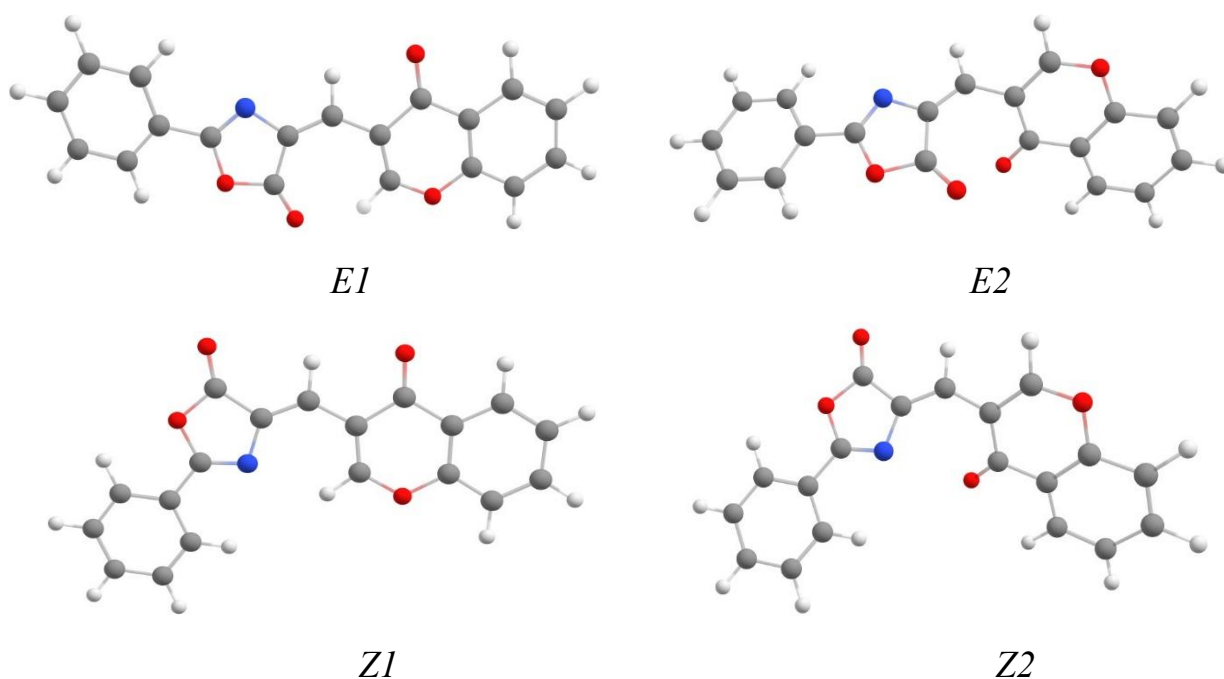


Рисунок 11. Оптимизированные структуры 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**)

Сравнительный анализ экспериментально полученных и теоретически рассчитанных ЯМР ^1H спектров (табл. 6), а также отсутствие пространственной корреляции в спектре NOESY 2D между протоном экзоциклической двойной связи $\text{C}=\text{C}$ и протоном положения С-2 хромен-4-онового фрагмента, свидетельствует об образовании 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (7) в виде стереоизомера *Z1*.

Таблица 6. Ключевые сигналы ЯМР ^1H спектров оптимизированных структур изомеров (*E1*, *E2*, *Z1*, *Z2*) соединения 7

Ключевые сигналы, м.д. (CDCl_3)	7				
	Эксперимент	Расчет			
		<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>Z1</i>	<i>Z2</i>
$=\text{CH}-$	7.76	8.72	7.54	8.23	7.28
$\text{CH}_{\text{Chromone}}$	9.73	11.12	8.53	10.56	8.56

Для 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (7) записаны электронные спектры поглощения в растворителях различной полярности ($\text{C} = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) (рис. 12). Установлено, что аналогично электронным спектрам поглощения систем **3a**, **3c**, **3f**, продукт 7 демонстрирует в растворе хлороформа и этанола три полосы, а в растворе ДМСО - две полосы, соответствующие $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$ переходам. В спектрах поглощения наблюдается тонкая структура основной полосы в диапазоне 372-381 нм, которая соотносится с $n \rightarrow \pi^*$ переходами единой системы сопряжения. Увеличение полярности растворителя не изменяет профиль поглощения, как показано на рисунке 12, однако вызывает небольшой батохромный сдвиг, сопровождающийся гипохромным эффектом основной полосы. Смена растворителя с хлороформа на ДМСО приводит к батохромному сдвигу основной полосы поглощения на 5 нм.

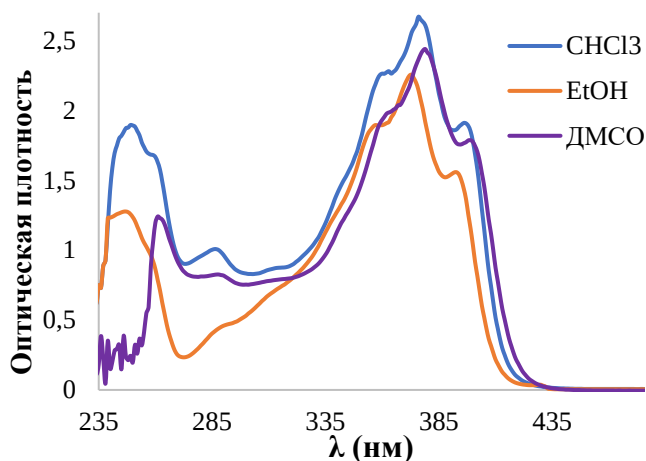


Рисунок 12. Электронные спектры поглощения 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**), записанные в CHCl_3 , EtOH, ДМСО

Таким образом, на основании совокупности спектральных данных установлено, что 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**7**) в реакции Эрленмейера – Плехля образуется в виде *Z*-изомера, что подтверждается в том числе квантово-химическими расчетами.

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 **7** на 3-метилизоксазол-5(4*H*)-оновый фрагмент. 3-Метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]изоксазол-5(4*H*)-он (**10**) получен последовательным смешением ацетоуксусного эфира (**8**), гидроксиламин гидрохлорида (**9**) и 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) при нагревании в этиловом спирте с выходом 87% (схема 7) [123].

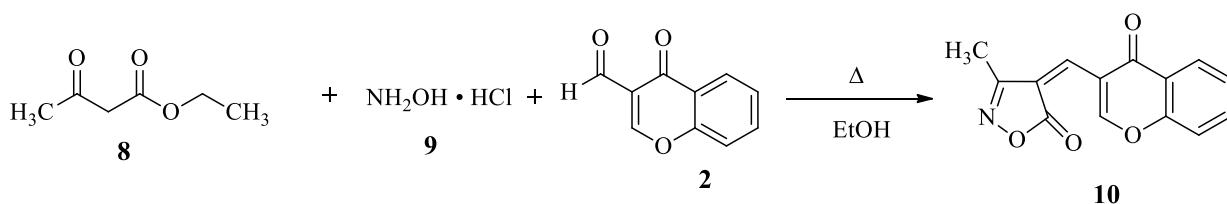


Схема 7

Вероятная схема образования продукта **10** может быть представлена следующим образом (схема 8): первоначально ацетоуксусный эфир (**8**)

взаимодействует с гидроксиламин гидрохлоридом (**9**), образуя этил 3-(гидроксиимино)бутаноат (оксим) **I**, который далее вступает в конденсацию Кневенагеля с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом (**2**), формируя промежуточный интермедиат **II**. Внутримолекулярная циклизация между гидроксильной и карбонильной группами приводит к образованию интермедиата **III**, который в конечном итоге теряет одну молекулу EtOH и образует 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилениз]оксазол-5(4*H*)-он (**10**).

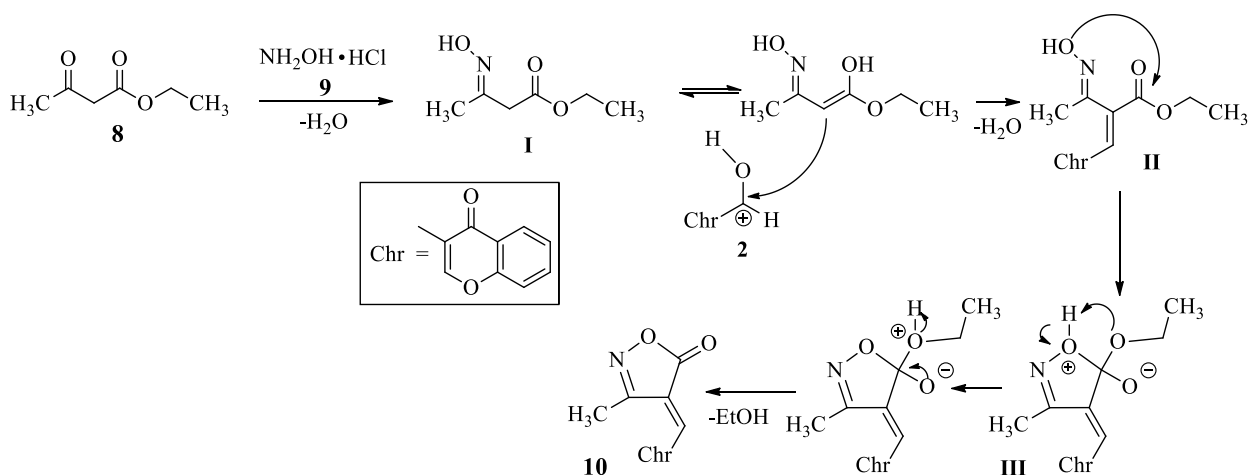


Схема 8

Структура 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилениз]оксазол-5(4*H*)-она (**10**) подтверждена данными ИК и комплексной ЯМР спектроскопии, состав – элементным анализом. В ЯМР ^1H спектре продукта **10**, зарегистрированного в CDCl_3 , характеристичными сигналами являются: синглет протона хромен-4-онового кольца при 10.43 м.д., синглет протона экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи при 8.06 м.д., синглет протонов CH_3 -группы при 2.35 м.д. (рис. 13).

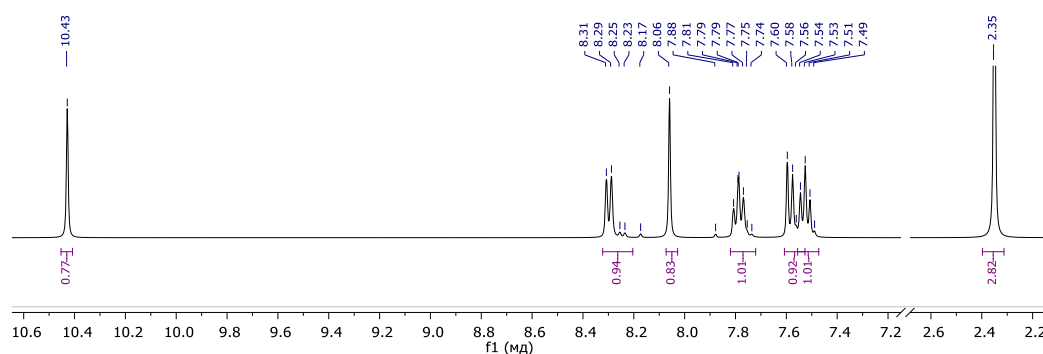


Рисунок 13. ЯМР ^1H спектр 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**) (CDCl_3)

На основании спектральных данных установлено, что 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он (**10**) существует в растворе CDCl_3 виде *Z*-изомера, конфигурация которого подтверждается экспериментами NOESY 2D и NOESY 1D. Так, в спектре NOESY 2D 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**) наблюдается кросс-пик при 8.06/2.35 м.д., который обусловлен NOE-контактом между протоном экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи и протонами CH_3 -группы. Кроме того, установлено отсутствие пространственной корреляции между протоном положения С-2 хромен-4-онового фрагмента и протонами CH_3 -группы, что также свидетельствует о *Z*-конфигурации. Стабильность *Z*-формы, вероятно, также обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода оксогруппы изоксазол-5-онового кольца и атомом водорода при С-2 хромен-4-онового фрагмента, что согласуется с литературными данными [124, 125]. Дополнительным подтверждением в пользу данного факта служит смещение в область 10.43 м.д. протона хромен-4-онового фрагмента в спектре ЯМР ^1H , по сравнению с таковым для 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) (9.06-9.10 м.д.).

С помощью DFT расчетов оптимизированы геометрии возможных конфигураций (*E1*, *E2*, *Z*) (рис. 14, табл. 7) 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**). Сопоставление экспериментального и

рассчитанных ЯМР ^1H спектров указывает на образование продукта **10** в виде *Z*-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

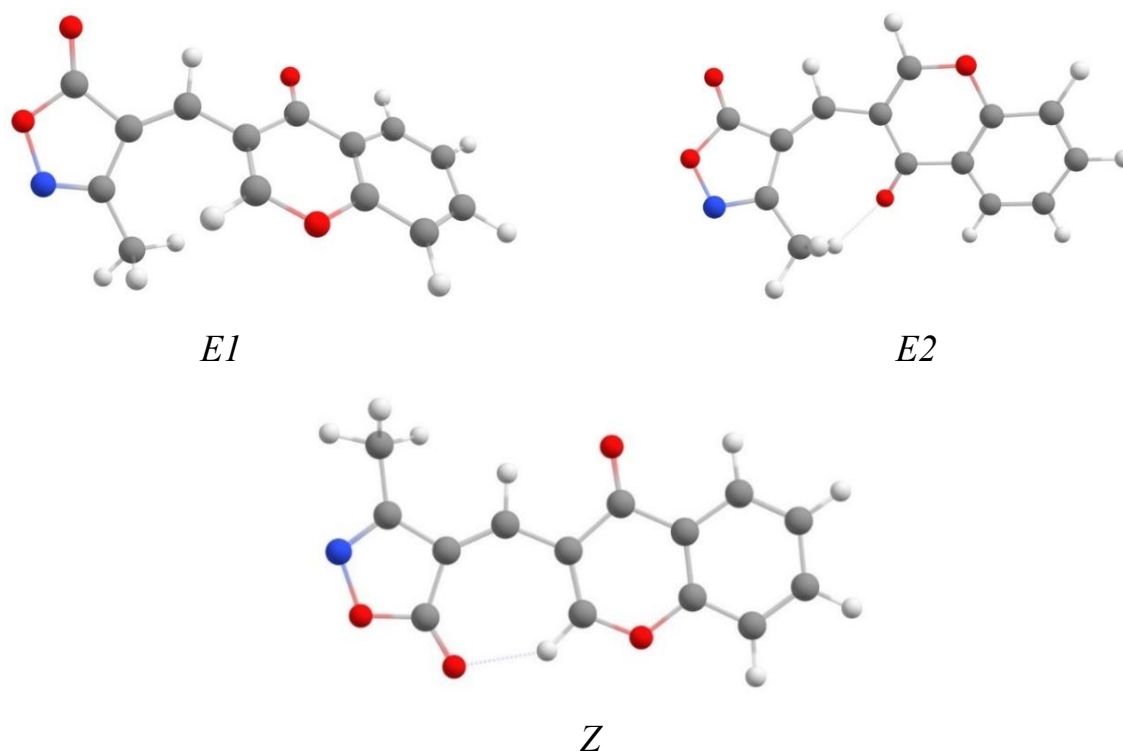


Рисунок 14. Оптимизированные структуры 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиленизоксазол-5(4*H*)-она (**10**)

Таблица 7. Ключевые сигналы ЯМР ^1H спектров оптимизированных структур изомеров (*E1*, *E2*, *Z*) соединения **10**

Ключевые сигналы, м.д. (CDCl_3)	10			
	Эксперимент	Расчет		
		<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>Z</i>
$=\text{CH}-$	8.06	8.54	7.57	8.73
$\text{CH}_{\text{Chromone}}$	10.43	8.64	8.98	11.61

Исследованы электронные спектры поглощения 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиленизоксазол-5(4*H*)-она (**10**) ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л). В качестве полярного протонного растворителя выбран – этанол, полярного апротонного – ДМСО, неполярного апротонного – хлороформ (рис. 15).

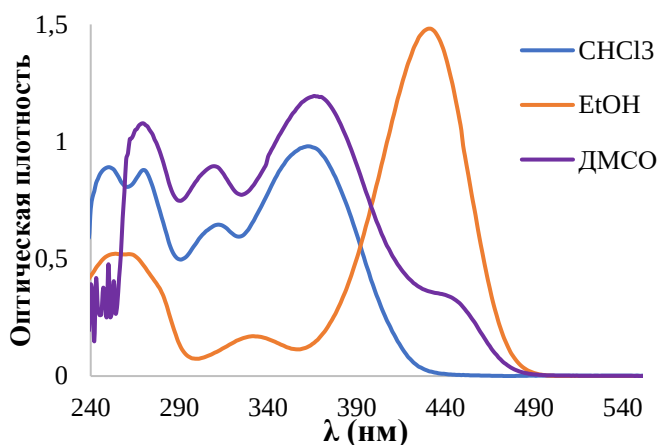


Рисунок 15. Электронные спектры поглощения 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**), записанные в CHCl₃, EtOH, ДМСО

Установлено, что 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он (**10**), 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 основной 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 как спектральных, так и расчетных данных подтверждено образование 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**) в виде изомера с *Z*-конфигурацией двойной C=C связи.

2.2 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 в структурном отношении. Превращение оксогруппы в ее тиоаналог в настоящее время привлекает значительное внимание из-за биологической роли молекул, содержащих серу. Тиоаналоги лактонов, сложных эфиров и кетонов являются важными биологическими молекулами и широко используются в медицине в качестве терапевтических средств.

Наиболее популярным в течение нескольких последних десятилетий, удобным и перспективным тионирующим агентом является реагент Лавессона (2,4-бис-[*p*-метоксифенил]-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфид), с помощью которого можно обеспечивать прямое превращение альдегидов, кетонов, сложных эфиров, лактонов в соответствующие тиоаналоги с высокими выходами.

Разработаны условия синтеза и впервые получены 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны (**12a-f**) тионированием 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) селективным тионирующим реагентом Лавессона (**11**) при соотношении субстратов 1:1 в неполярных растворителях (схема 9, табл. 8) [126, 127].

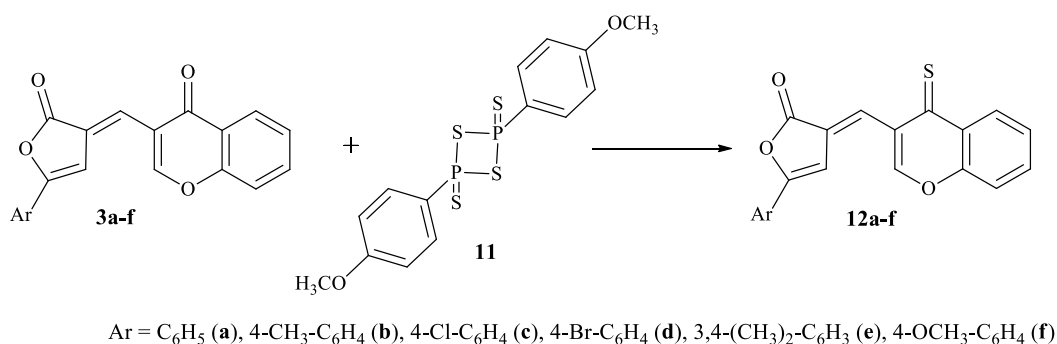


Схема 9

С целью увеличения эффективности проведения реакции тионирования нами выполнена оптимизация условий синтеза 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**). При проведении взаимодействия при кипячении в бензоле (80 °С) время реакции максимально и составляет 65-75 мин, использование толуола (90 °С) позволило увеличить скорость превращения. Последующие попытки повысить выход целевых продуктов и сократить время превращения достигались с применением

реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar). Наилучшие результаты достигнуты при проведении взаимодействия в толуоле, где время превращения минимально, а выход целевых продуктов составил 70-90%. Проведение реакции при кипячении в толуоле (110°C) приводит к невозможности выделения целевых продуктов **12a-f**, поскольку наблюдается осмоление реакционной смеси. Следовательно, тионирование 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) зависит от температурного режима (табл. 8).

Таблица 8. Параметры двух режимов получения 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**)

№	Кипячение						Реактор ^a							
	Бензол			Толуол			Бензол				Толуол			
	Т, °С	τ, мин	Выход, %	Т, °С	τ, мин	Выход, %	Т, °С	Р, бар	τ, мин	Выход, %	Т, °С	τ, мин	Выход, %	
12a	80	70	55	90	50	59	90	3	50	65	95	8	70	
12b	80	75	56	90	50	58	90	3	50	72	95	10	76	
12c	80	60	59	90	40	60	90	3	35	78	95	20	85	
12d	80	60	62	90	35	61	90	3	35	80	95	20	87	
12e	80	60	55	90	35	58	90	3	40	77	95	10	80	
12f	80	65	64	90	40	70	90	3	45	82	95	10	90	

^aРеакция проводилась с применением реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar).

В ИК спектрах 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**) сохраняется полоса поглощения лактонной карбонильной группы фуран-2-онового фрагмента в области 1776-1754 см⁻¹, исчезает полоса поглощения валентных колебаний С=О хромен-4-онового фрагмента при 1653-1646 см⁻¹, и появляется полоса поглощения тиокарбонильной группы хромен-4-тионового фрагмента при 1190-1169 см⁻¹.

Ключевыми сигналами в спектре ЯМР ¹H 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**), зарегистрированных в ДМСО-*d*₆, являются: синглет протона хромен-4-тионового фрагмента при

8.92-8.94 м.д., синглет винильного протона фуран-2-онового фрагмента при 7.40-7.62 м.д. и синглет протона экзоциклической связи при 7.75-7.83 м.д. Убедительным подтверждением введения тиоксогруппы в структуру 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) являются спектры ЯМР ^{13}C , поскольку отличная от кислорода электроотрицательность серы обуславливает сдвиг сигнала тиокарбонильного атома углерода по сравнению с кетонным. В слабopольной области спектров ЯМР ^{13}C соединений **12a-f** зарегистрированы сигналы лактонного атома углерода при 168.3-168.8 м.д. и тиокарбонильного атома углерода хромен-4-тионового фрагмента при 200.6-200.9 м.д. (рис. 16).

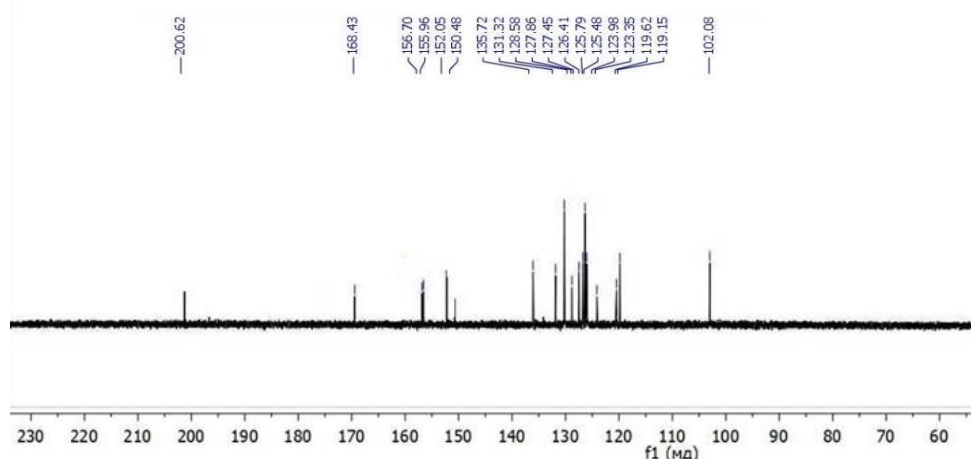


Рисунок 16. ЯМР ^{13}C спектр 5-(4-хлорфенил)-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**12b**) (ДМСО- d_6)

Наличие в структуре соединений **12a-f** двойной связи $\text{C}=\text{C}$, как и в случае исходных 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метилен]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**), делает возможным существование подобных гибридных систем в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. На основании данных ЯМР-спектроскопии показано, что 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны (**12a-f**), как и субстраты **3a-f**, существует в растворе ДМСО- d_6 в виде *E*-изомеров. Подтверждением этого служит отсутствие дублирования сигналов в ЯМР ^1H спектрах соединений **12a-f**, 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. 17).

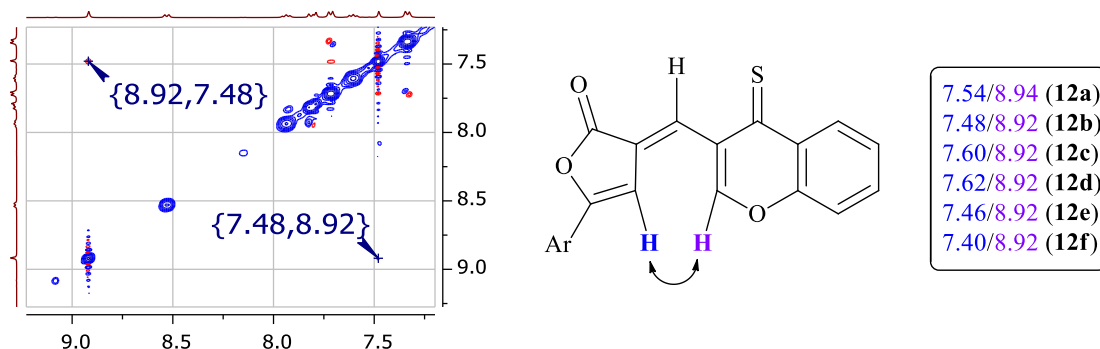


Рисунок 17. Фрагмент спектра NOESY 2D соединения **12b** (слева) и характеристичный кросс-пик соединений **12a-f** (справа) (δ в м.д.)

Надежным доказательством *E*-конфигурации соединений **12a-f** являются данные рентгеноструктурного анализа. Подходящий кристалл соединения **12a** выращен медленным охлаждением насыщенного раствора в толуоле. Для РСА выбран кристалл размером $0.55 \times 0.05 \times 0.02$ мм³. Кристаллическая структура 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]фуран-2(3*H*)-она (**12a**) с маркировкой атомов представлена на рисунке 18. Продукт **12a** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1/c$ с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки.

Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депозит **CCDC 2380788**).

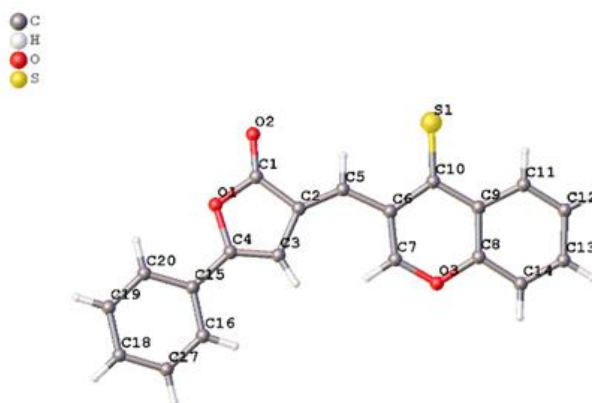


Рисунок 18. Общий вид 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]фуран-2(3*H*)-она (**12a**) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$)

Дополнительно, по данным РСА установлено, что фенильный заместитель практически лежит в одной плоскости с фуран-2-оновым кольцом, угол между плоскостями C(3)-C(4)-O(1)-C(1)-C(2) и C(15)-C(16)-C(17)-C(18)-C(19)-C(20) составляет 6.4° . Хромен-4-тионовый фрагмент повернут относительно фуран-2-онового кольца таким образом, что угол между плоскостями C(3)-C(4)-O(1)-C(1)-C(2) и C(7)-C(6)-C(10)-C(9)-C(11)-C(12)-C(13)-C(14)-C(8)-O(3) составляет 16.6° , т.е. для 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**12a**) 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. 19).

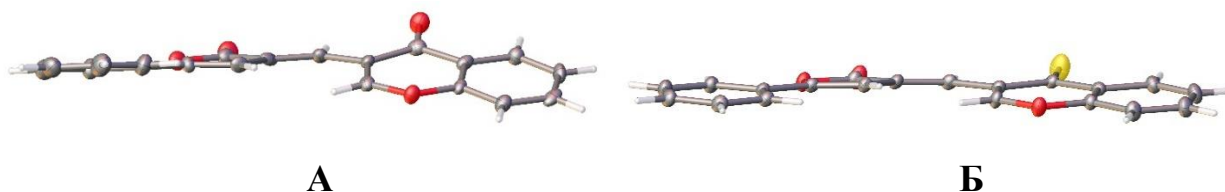


Рисунок 19. Расположение хромен-4-онового цикла относительно плоскости фенилметиленфуран-2-онового фрагмента (**A**) и расположение хромен-4-тионового цикла относительно плоскости фенилметиленфуран-2-онового фрагмента (**Б**) в кристаллах по данным РСА

Сера тиокарбонильной группы S1 имеет тенденцию быть копланарной с хромен-4-тионовым фрагментом, что определяется симметрией между углами связи S(1)-C(10)-C(9) [$121.6(2)^\circ$] и S(1)-C(10)-C(6) [$122.7(2)^\circ$]. Длина связи C(10)-S(1) составляет $1.643(3)$ Å и находится в интервале, характерном для двойной связи C=S. Аналогично, как и в 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оне (**3a**), для **12a** наблюдается отсутствие нековалентных взаимодействий типа π - π стэкинга и водородных связей.

Возможная схема образования 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**) изображена на схеме 10. На первом этапе происходит диссоциация молекулы «димера» реагента Лавессона (**11**) на две частицы $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-P}^+(\text{S})\text{S}^-$ – дисульфида(4-метоксифенил)фосфина **13**, затем осуществляется взаимодействие частицы **13** с карбонильной группой хромен-

4-онового фрагмента субстратов **3a-f**, в результате чего образуются соответствующие спироциклические интермедиаты **14a-f**. При последующем разложении которых образуются гибридные структуры **12a-f**.

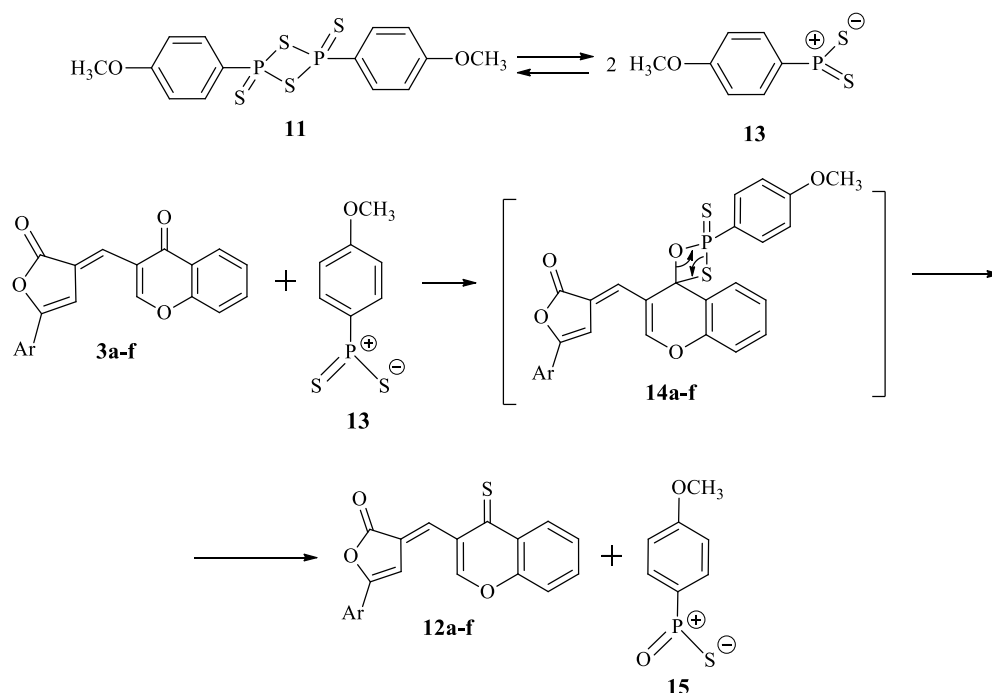


Схема 10

Наличие в структуре 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) нескольких реакционных центров дает возможность предположить образование в реакции тионирования реагентом Лавессона разнообразных продуктов (схема **11**).

Нами не исключалась реализация протекания реакции тионирования по фуран-2-оновому фрагменту исходных 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**), а также тионирования сразу по двум фармакофорным фрагментам с получением 3-[(5-арил-2-тиоксофуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-тионов (**17**). Однако, вне зависимости от условий проведения реакции тионирования субстратов **3a-f** (тип активации реакционной смеси, варьирование температуры и времени, использование избытка тионирующего реагента), получить продукты **16** и **17** не удалось.

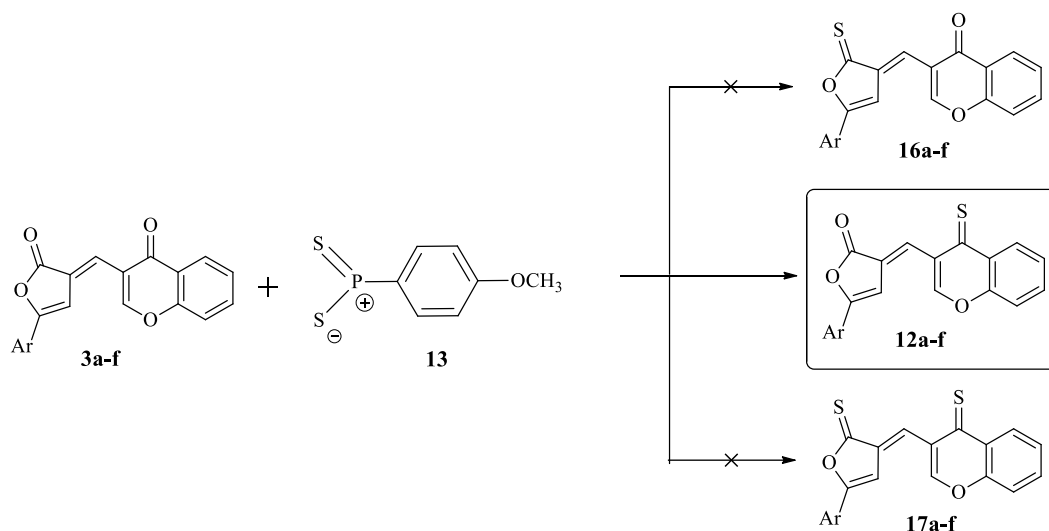


Схема 11

Чтобы получить более глубокое понимание того факта, что не наблюдается тионирования лактонной карбонильной группы фуран-2-онового фрагмента, нами проведены соответствующие квантово-химические расчёты в вакууме, а также с учетом влияния растворителя - толуола, реакции 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) с реагентом Лавессона по фуран-2-оновому фрагменту, а также тионировании 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) по хромен-4-оновому фрагменту. В качестве модельной молекулы выбран 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**3a**) (рис. 20, 21). Предположены структуры каждого из переходных состояний (**TS1** и **TS2**), структурно соответствующие спироциклическим интермедиатам.

Энергетические диаграммы тионирования 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) по каждому из фрагментов рассчитана в рамках DFT/B3LYP/6-31G(d) с полной оптимизацией геометрии и анализом гессианов (рис. 20, 21).

Энергетический барьер реакции тионирования **3a** по фуран-2-оновому фрагменту оценивается в 15.76 ккал/моль, энергетический барьер реакции тионирования этого же субстрата по хромен-4-оновому фрагменту составляет 17.24 ккал/моль.

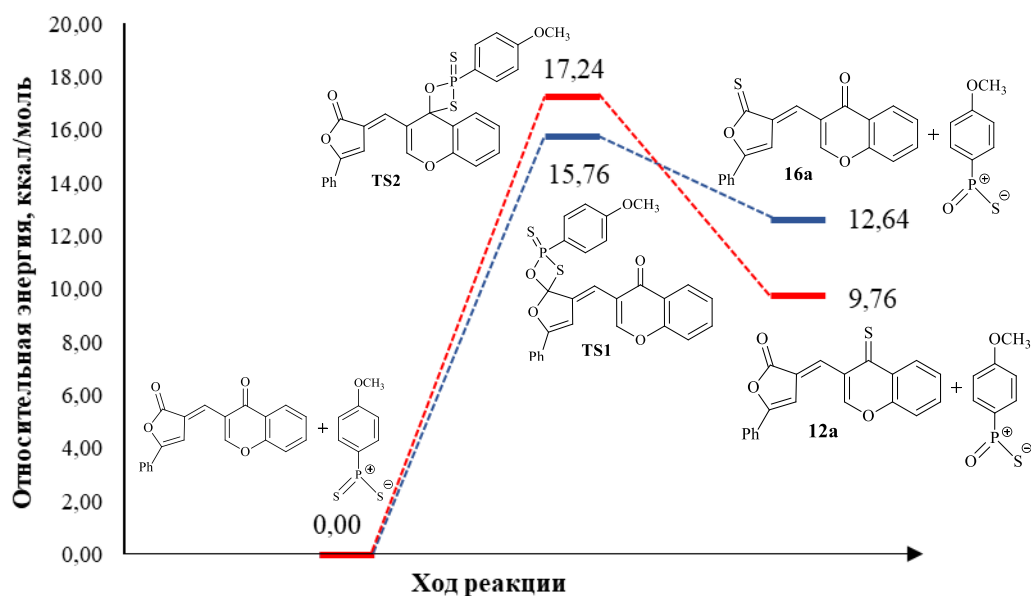


Рисунок 20. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **3a** реагентом Лавессона по фуран-2-оновому (синий цвет) и хромен-4-оновому (красный цвет) фрагментам, рассчитанная в вакууме

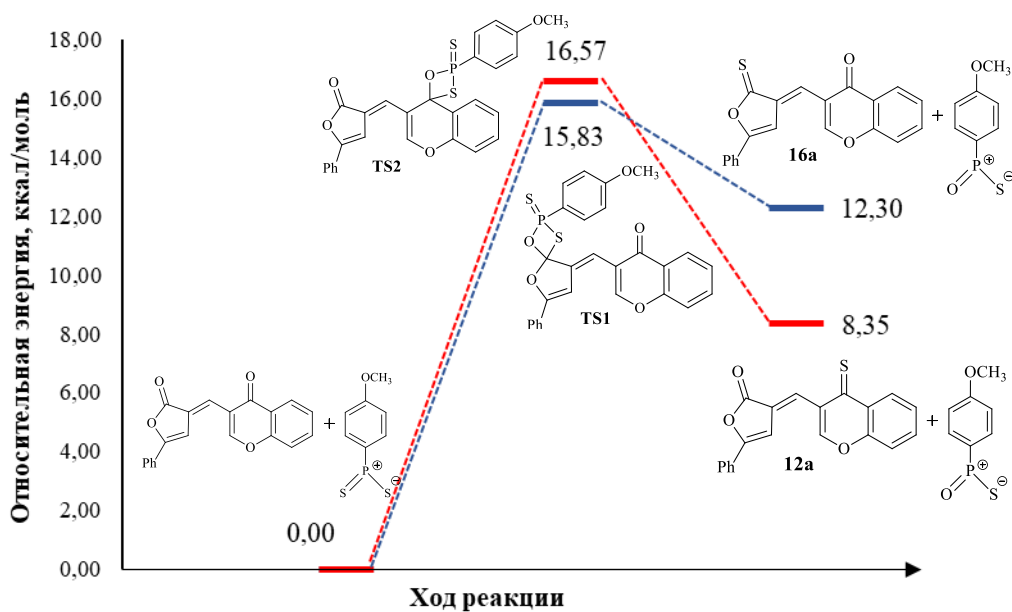


Рисунок 21. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **3a** реагентом Лавессона по фуран-2-оновому (синий цвет) и хромен-4-оновому (красный цвет) фрагментам, рассчитанная с учетом толуола

В соответствии с полученными данными (рис. 20), рассчитанными в вакууме, путь реакции тионирования, включающий взаимодействие

лактонного карбонила с атомом фосфора дисульфида(4-метоксифенил)фосфина через образование переходного состояния **TS1** на начальном этапе в незначительной степени более благоприятен, результатом данного взаимодействия является продукт **16a** (12.64 ккал/моль). Образование 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**12a**) (9.76 ккал/моль), экспериментально обнаруженного и охарактеризованного, требует немного большего активационного барьера (**TS2**). Тепловой эффект реакции подразумевается эндотермическим, поскольку энтальпия образования продуктов лежит выше соответствующего значения для исходного субстрата. Как видно из рис. **21**, учет растворителя в расчетах приводит к тому, что энергетические барьеры переходных состояний **TS1** и **TS2** становятся практически равными, и между ними уже нет существенной разницы, при этом увеличивается разница в энергиях образования продуктов, в результате чего становится выгодно образование продукта **12a**.

Таким образом, тионирование 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a**) реагентом Лавессона приводит к образованию *E*-изомера 5-фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (**12a**).

Нами проведено исследование электронных спектров поглощения 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов **12a**, **12c**, **12f**, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные и электроноакцепторные заместители ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л). В качестве полярного протонного растворителя выбран – этанол, полярного апротонного – ДМСО, неполярного апротонного – хлороформ (рис. **22**).

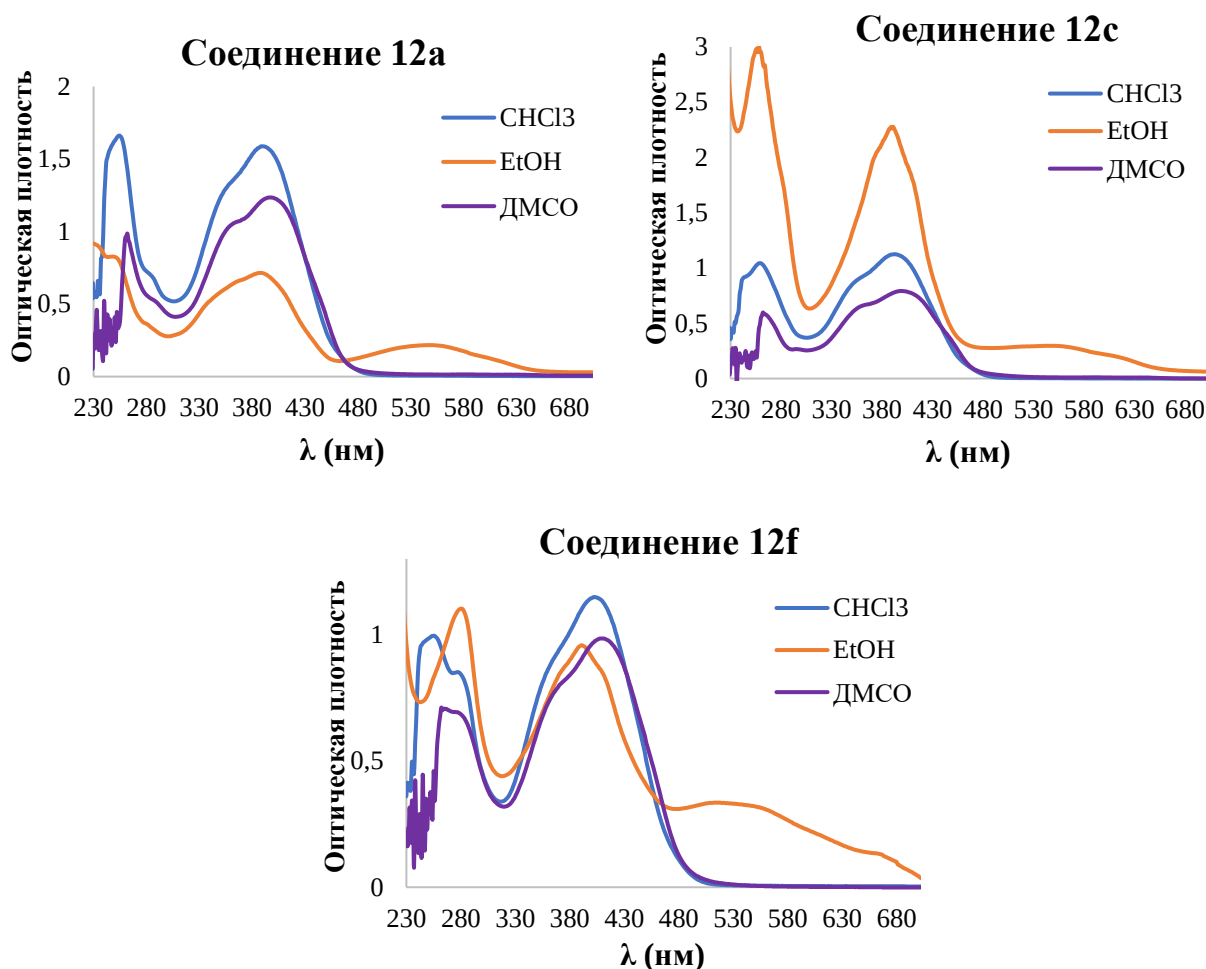


Рисунок 22. Электронные спектры поглощения 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов **12a**, **12c**, **12f**, записанные в CHCl₃, EtOH, ДМСО

Установлено, что 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-оны при использовании в качестве растворителей – хлороформ и ДМСО, аналогично 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онам (**3a-f**), имеют максимумы полос поглощения, соответствующие $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$ переходам. Главным отличием от 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) является появление новой полосы поглощения в длинноволновой области спектров поглощения в диапазоне 535–562 нм, записанных в этаноле, для соединений **12a**, **12c**, **12f**.

Исследована возможность осуществления реакции тионирования 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) реагентом Лавессона (LR) (**11**) 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 (**3a-f**) [128].

Установлено, что проведение взаимодействия субстратов при кипячении в неполярных растворителях – бензоле (80 °C) и толуоле (90 °C), 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 (**18**), тионирование карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента в данных условиях не наблюдается (схема **12**). 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 (**18**) и 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]оксазол-5(4*H*)-тион (**19**). Соотношение продуктов **18** и **19** возможно регулировать количеством вводимого в реакцию тионирующего реагента (LR), что установлено исходя из спектральных данных. Так, при использовании мольного соотношения 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он : LR = 1:1, образуется смесь продуктов **18** и **19** в соотношении ~ 1:1. Мольное соотношение субстратов 1 : 2 (LR) приводит к образованию смеси продуктов **18** и **19** 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)метилен]оксазол-5(4*H*)-тиона (**19**) (схема **12**, табл. **9**).

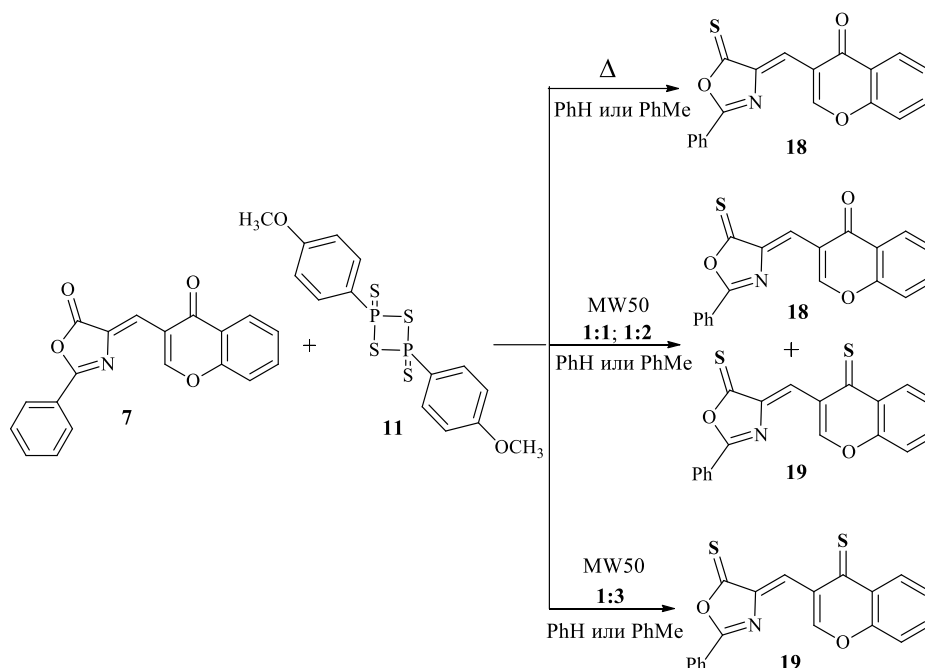


Схема 12

Таблица 9. Условия синтеза 3-[(2-фенил-5-тиооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**18**) и 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]оксазол-5(4*H*)-тиона (**19**)

Опыт	Растворитель	Условия (соотношение 7 : 11)	T, °C	τ, мин	Выход, % (№ соед)
1	Бензол	Δ	80	50	63 (18)
2	Толуол	Δ	90	50	86 (18)
3	Бензол	MW50 (1 : 1)	80	15	78 (18 , 19) ^a
4	Толуол	MW50 (1 : 1)	90	15	84 (18 , 19) ^a
5	Бензол	MW50 (1 : 2)	80	15	73 (18 , 19) ^a
6	Толуол	MW50 (1 : 2)	90	15	80 (18 , 19) ^a
7	Бензол	MW50 (1 : 3)	90	15	51 (19)
8	Толуол	MW50 (1 : 3)	95	15	74 (19)

^aСуммарный выход продуктов

Выделенные продукты **18** и **19** охарактеризованы набором аналитических и спектральных данных, в том числе с привлечением методов ИК и ЯМР спектроскопии.

В ИК спектре соединения **18** при 1685 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения, относящаяся к валентным колебаниям оксогруппы. Полоса поглощения тиокарбонильной группы проявляется при 1249 см⁻¹, при этом

исчезает полоса поглощения валентных колебаний лактонной карбонильной группы в области 1790-1800 см^{-1} . В ИК спектре 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]оксазол-5(4*H*)-тиона (**19**) присутствуют полосы поглощений валентных колебаний обеих тиокарбонильных групп при 1259 и 1117 см^{-1} .

ЯМР ^1H спектр 3-[(2-фенил-5-тиооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**18**), зарегистрированный в CDCl_3 , содержит сигнал протона хромен-4-онового фрагмента в виде синглета при 8.99 м.д. и сигнал протона экзоциклической двойной связи $\text{C}=\text{C}$ при 8.62 м.д. (рис. 23А).

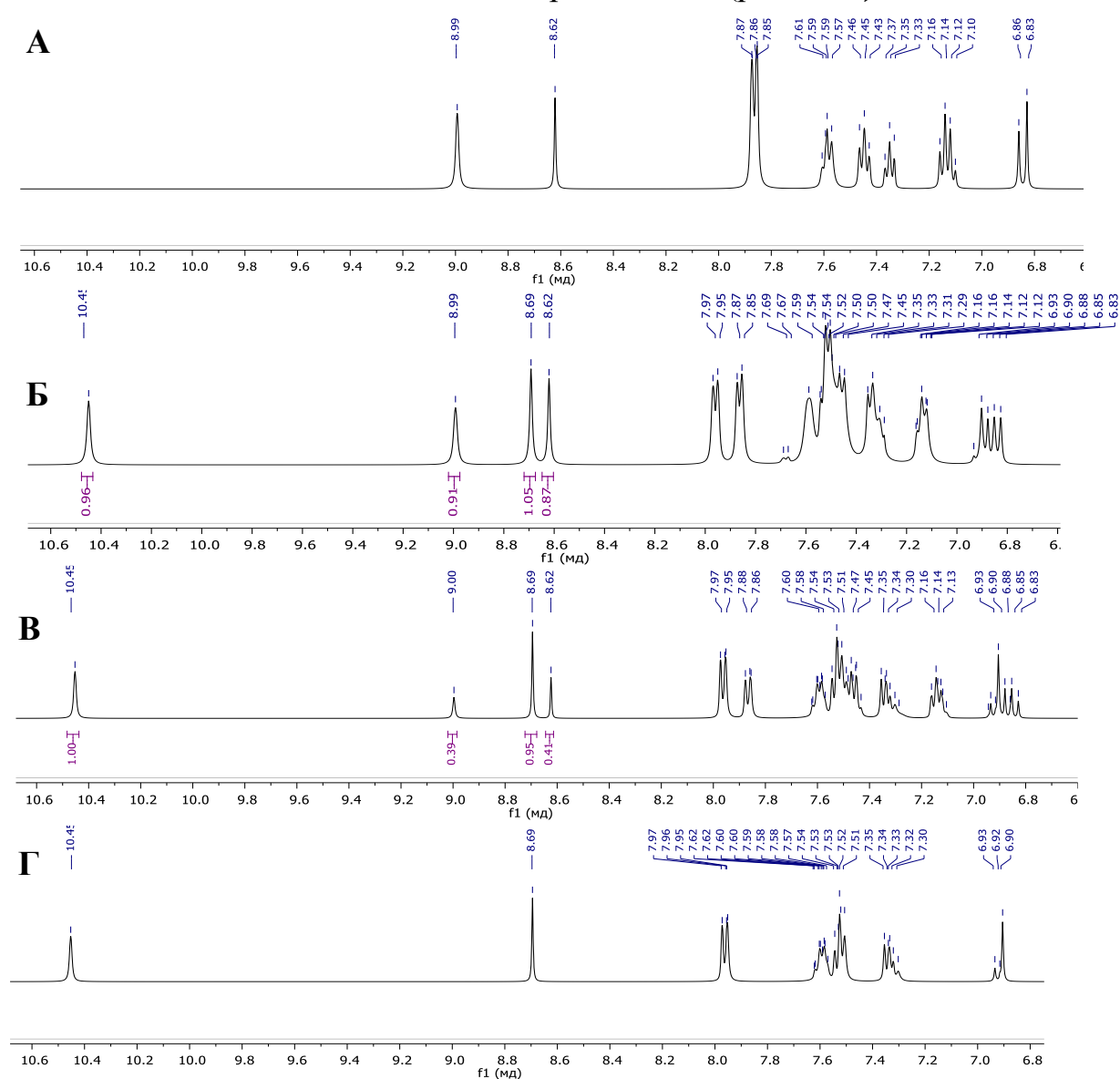


Рисунок 23. ЯМР ^1H спектры продукта **18** (А), смеси соединений **18** и **19** в соотношении 1:1, 0.5:1 соответственно (Б, В) и продукта **19** (Г) (CDCl_3)

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **18** в качестве ключевых сигналов отмечаются сигнал тиокарбонильного атома углерода при 179.8 м.д. и карбонильного атома углерода хромен-4-онового фрагмента при 165.7 м.д.

Два набора сигналов в спектре ЯМР ^1H позволяют говорить об образовании смеси соединений **18** и **19** (рис. 23Б,В). Кроме сигналов, отвечающих 3-[(2-фенил-5-тиооксазол-4(5*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-ону (**18**), появляются также сигналы в виде синглетов при 10.45 и 8.69 м.д., относящиеся к 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]оксазол-5(4*H*)-тиону (**19**), которые также зарегистрированы в спектре ЯМР ^1H индивидуального соединения **19** (рис. 23Г). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **19** содержит сигналы тиокарбонильных атомов углерода при 179.8 и 191.5 м.д.

Квантово-химические расчеты профиля реакции тионирования 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) (в вакууме и с учетом влияния растворителя) дают схожую картину, как и в случае 3-фенилфуран-2(3*H*)-онзамещенного аналога **3а**. Однако, следует отметить, что величина разности энергетических барьеров выше, что обуславливает реализацию протекания реакции в продукт **18** (рис. 24, 25).

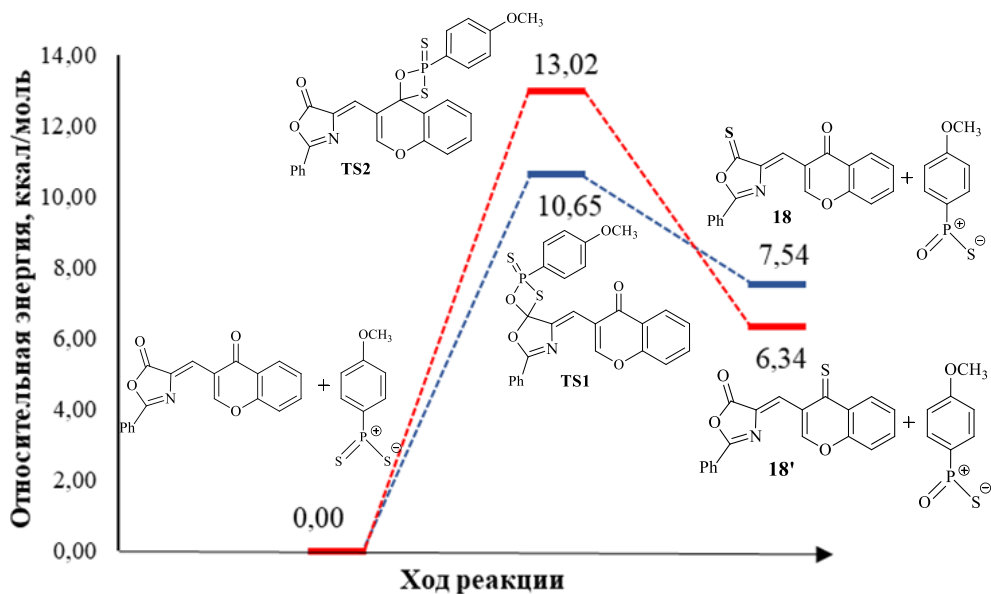


Рисунок 24. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **7** реагентом Лавессона по оксазол-5-оновому (синий цвет) и хромен-4-оновому (красный цвет) фрагментам, рассчитанная в вакууме

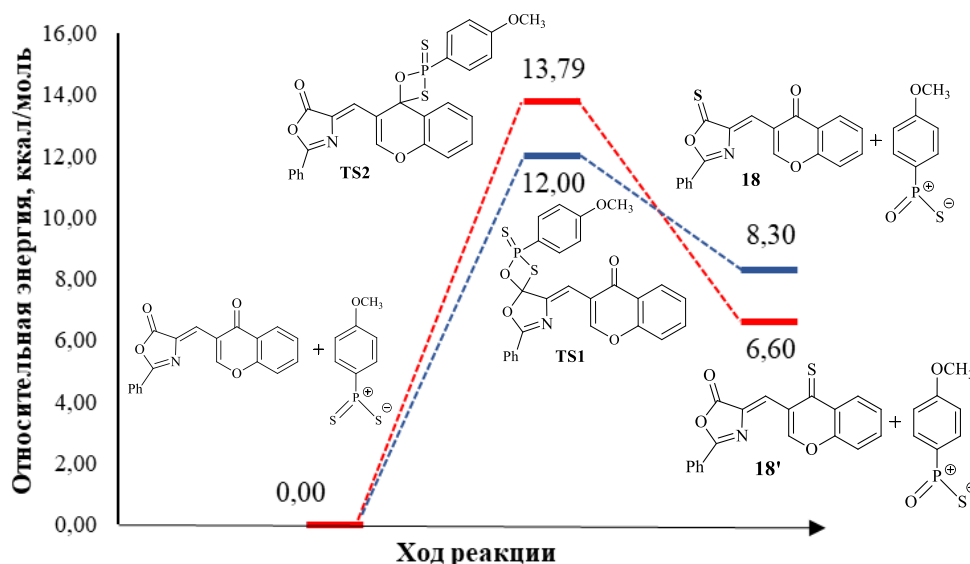


Рисунок 25. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **7** реагентом Лавессона по оксазол-5-оновому (синий цвет) и хромен-4-оновому (красный цвет) фрагментам, рассчитанная в толуоле

Таким образом, расчетные результаты подтверждают 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)метилениз]оксазол-5(4*H*)-он (**10**) [123] (схема **13**).

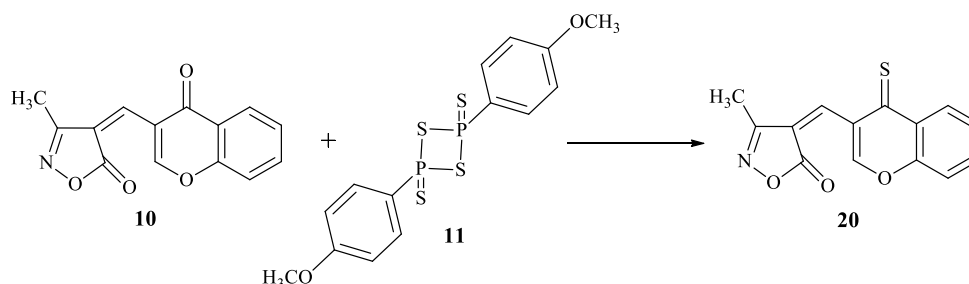


Схема 13

Как и в случае вышеописанных реакций, варьировались условия проведения взаимодействия. Установлено, что вне зависимости от выбранных условий реакции в качестве единственного продукта образуется 3-метил-4-[(4-

тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он (**20**) с выходом 52-76% (табл. **10**). Наилучшие результаты достигаются при проведении взаимодействия в толуоле с применением реактора Monowave 50.

Таблица 10. Параметры двух режимов получения 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**)

Опыт	Растворитель	Условия	Т, °С	τ, мин	Выход, %
1	Бензол	Δ	80	40	52
2	Толуол	Δ	90	40	65
3	Бензол	MW50	90	10	58
4	Толуол	MW50	95	10	76

Спектр ЯМР ^1H синтезированного 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**) содержит характеристичные сигналы, которые отвечают протону хромен-4-тионового кольца при 9.76 м.д., а также протону экзоциклической C=C связи при 8.53 м.д. (рис. **26**). Наличие синглета протона хромен-4-тионового фрагмента в слабом поле соединения **20**, аналогично субстрату **10**, подтверждает стабильность Z-формы, обусловленной образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода оксогруппы изоксазол-5-онового кольца и атомом водорода при C-2 хромен-4-тионового фрагмента. В результате чего, тионирование оксогруппы изоксазол-5-онового кольца не происходит. В спектре ЯМР ^{13}C зарегистрированы сигналы лактонного атома углерода при 168.7 м.д. и тиокарбонильного атома углерода хромен-4-тионового фрагмента при 201.1 м.д.

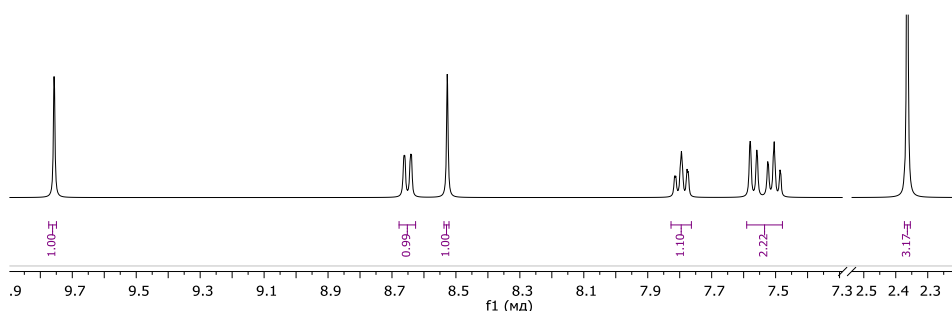


Рисунок 26. ЯМР ^1H спектр 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**) (CDCl_3)

Подтверждением вышесказанного являются результаты квантово-химических расчетов, проведенных для реакции тионирования 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиленизоксазол-5(4*H*)-она (**10**) в вакууме и в толуоле. В отличие от соответствующих расчетов, рассмотренных выше, в данном случае наиболее выгодно тионирование оксогруппы хромен-4-онового фрагмента исходного субстрата **10** с образованием 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиленизоксазол-5(4*H*)-она (**20**) (рис. 27, 28).

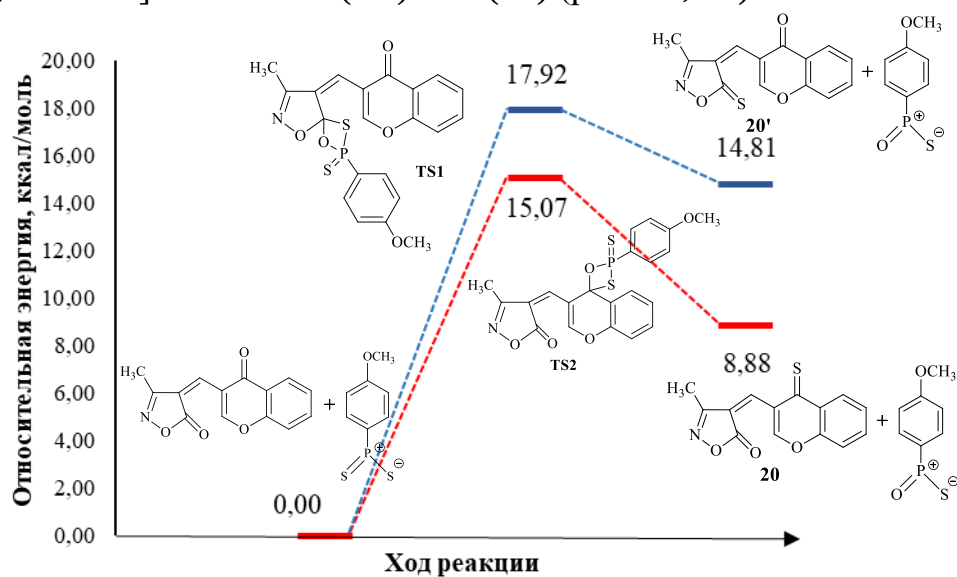


Рисунок 27. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **10** реагентом Лавессона по изоксазол-5-оному (синий цвет) и хромен-4-оному (красный цвет) фрагментам, рассчитанная в вакууме

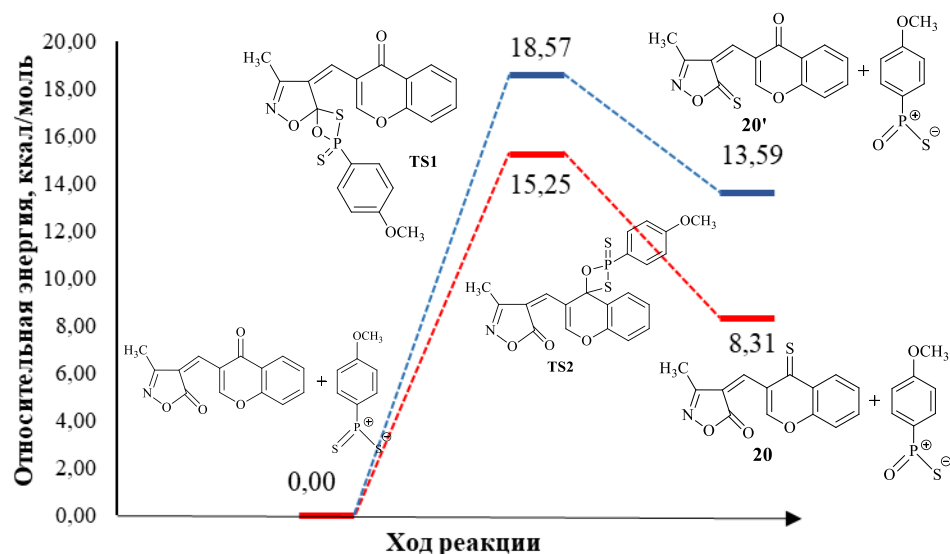


Рисунок 28. Энергетическая диаграмма реакции тионирования соединения **10** реагентом Лавессона по изоксазол-5-оному (синий цвет) и хромен-4-оному (красный цвет) фрагментам, рассчитанная в толуоле

Таким образом, тионирование 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**10**) реагентом Лавессона можно считать однонаправленным процессом, приводящим к образованию 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**).

Записаны электронные спектры поглощения для 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**) в растворителях различной полярности ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) (рис. 29).

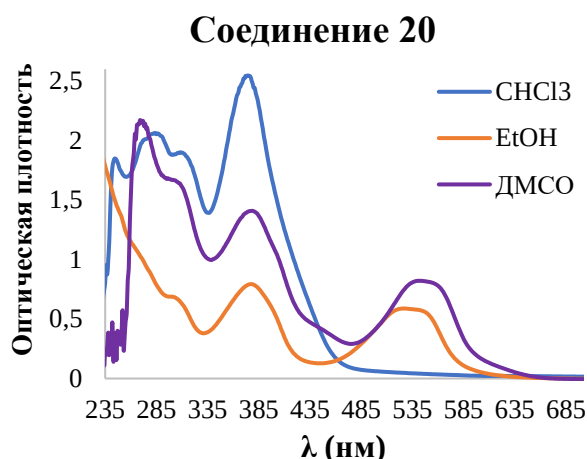


Рисунок 29. Электронные спектры поглощения 3-метил-4-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (**20**), записанные в CHCl_3 , EtOH, ДМСО

При использовании в качестве неполярного апротонного растворителя – хлороформа, наблюдается две полосы поглощения, причем полоса при 378 нм ($A = 2.503$), соответствующая $n \rightarrow \pi^*$ переходу, имеет более выраженный максимум. На спектральный профиль оказывает влияние использование растворителя (этанол, ДМСО). Появляется дополнительная полоса поглощения в области 518-550 нм.

2.3 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 (схема 14), что делает их крайне привлекательными соединениями для реакций с

нуклеофильными реагентами, в том числе с азотсодержащими нуклеофилами. Вместе с тем, направления данных превращений, как правило, зависят от активности выбранного нуклеофила, а также от условий проведения реакций. Кроме того, известно, что азотсодержащие органические соединения проявляют широкий спектр биологического действия, являясь важнейшим элементом большого числа фармацевтических препаратов.

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.

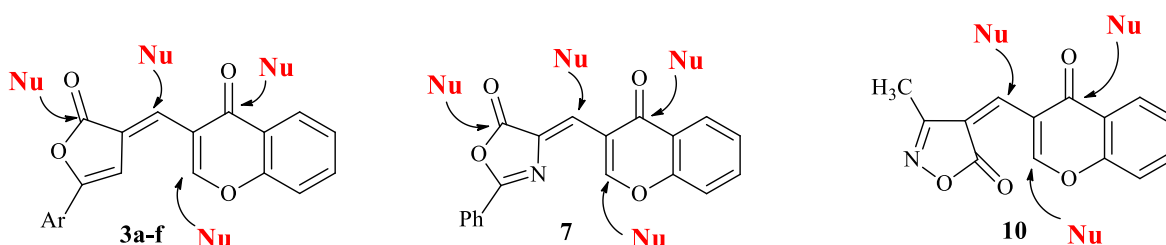


Схема 14

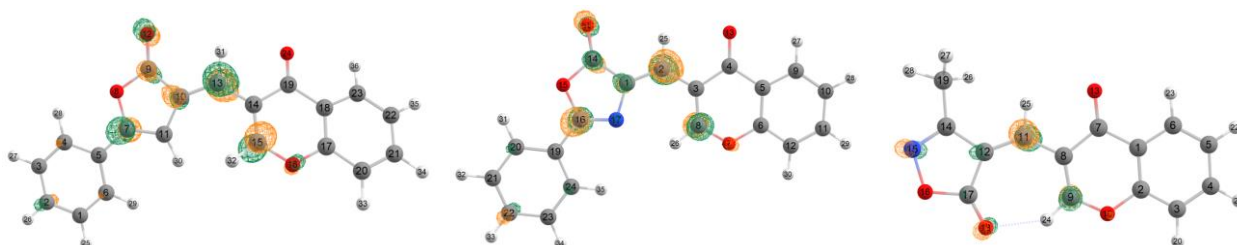


Рисунок 30. Локализация НСМО в соединениях **3a**, **7**, **10**

С целью уточнения направления атаки нуклеофила и определения наиболее выгодного для атаки электрофильного центра субстратов **3a-f**, **7**, **10** нами проведены квантово-химические расчёты в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p).

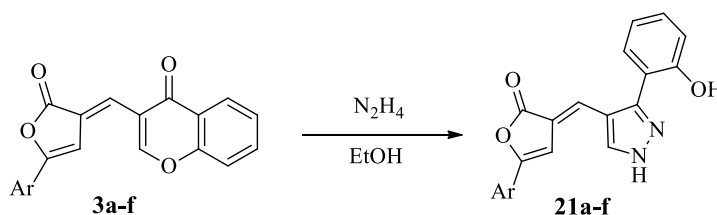
Анализ граничных орбиталей **3a**, **7**, **10** показывает преимущественную локализацию НСМО на атомах углерода эндо- и экзоциклической кратной С=С связи (рис. 30, табл. 11), делая их предпочтительными центрами для атаки нуклеофилом.

Таблица 11. Локализация НСМО в соединениях **3a**, **7**, **10**

	№ соед.	Плотность локализации НСМО
НСМО	3a	C ¹³ (0.1588), C ¹⁵ (0.1326)
	7	C ² (0.1629), C ⁸ (0.1150)
	10	C ¹¹ (0.2194), C ⁹ (0.1370)

Впервые осуществлено взаимодействие 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов [(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов / 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с гидразином [129]. При проведении данного превращения наиболее часто в качестве растворителя применяется этанол.

Показано, что кипячение эквимольных количеств 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-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 (**21a-f**) с выходом 69-90% (схема 15).



Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 4-Cl-C₆H₄ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 3,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**e**), 4-OCH₃-C₆H₄ (**f**)

Схема 15

Применение реактора Monowave 50 позволило сократить время протекания реакции с 35 мин до 10 мин и повысить выход целевых продуктов **21a-f** (табл. 12). Повышение температуры до 90 °С, и в последующем до 100 °С, приводит также к получению в качестве продуктов реакции только 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**21a-f**).

Таблица 12. Сравнение выходов продуктов реакции **21a-f**, полученных в различных условиях

№ Соединения	Выход, %	
	Δ	Реактор ^a
21a	81	86
21b	70	82
21c	90	87
21d	75	89
21e	72	80
21f	69	74

^aРеакция проводилась с применением реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar).

В изучаемых условиях, предположительно, реакция протекает как присоединение гидразина по типу аза-Михаэля в положение С-2 хромен-4-онового фрагмента с последующим раскрытием кольца с образованием энгидразинового фрагмента, дальнейшая атака аминогруппы по С=О группе исходного хромен-4-она приводит к образованию пиразольного цикла в продуктах **21a-f** (схема 16). Также, 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**21a-f**) дают зеленое окрашивание с FeCl₃, что подтверждает наличие в их структуре фенольного гидроксила.

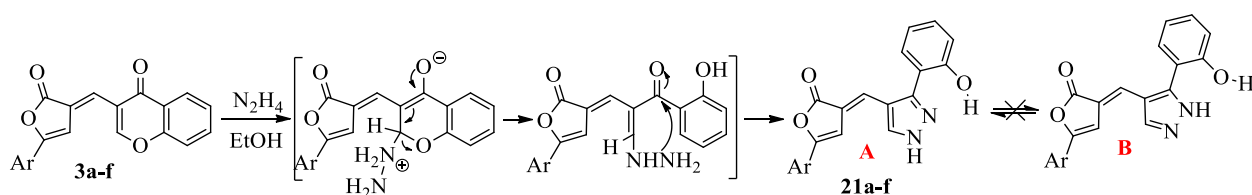


Схема 16

С целью задействовать в исследуемом химическом превращении не только хромен-4-оновый фрагмент, но и фуран-2-оное кольцо, и получить продукт, образующийся в результате раскрытия обоих О-содержащих гетероциклов с последующей *N*-гетероциклизацией, нами проведено взаимодействие 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) с избытком гидразина в различных условиях, представленных

выше. Установлено, что вне зависимости от выбранных нами условий, получить продукты, отличные от 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**21a-f**), не удастся. Альтернативные направления реакции в данном случае не реализуются. Полученные данные еще раз подтверждают большую реакционную способность хромен-4-онового фрагмента в этом тандеме реакционных центров.

При замене оксогруппы в хромен-4-оновом фрагменте субстратов **3a-f** на тиоксогруппу в тех же условиях с гидразином реакция протекает по той же схеме с образованием идентичных, согласно физико-химическим методам анализа, продуктов **21a-f** с выходом 65-90%. Взаимодействие протекает до 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**21a-f**) с интенсивным выделением сероводорода (схема 17).

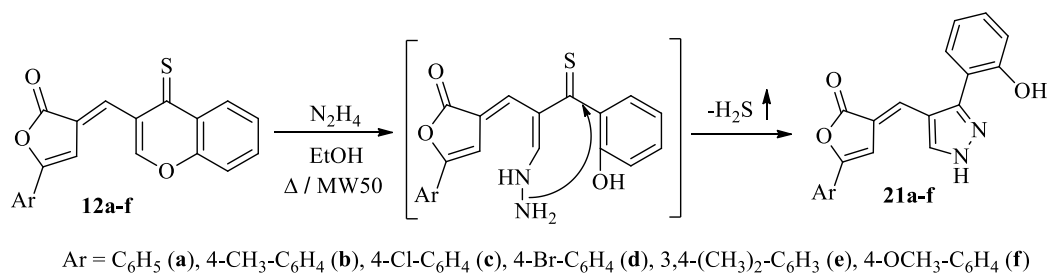


Схема 17

Состав и структура полученных гибридных систем **21a-f** установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР спектроскопии на примере 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**21a**).

В ИК спектре 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**21a**) присутствует полоса поглощения лактонного карбонила при 1742 см⁻¹, NH-группе отвечают полоса поглощения при 3435 см⁻¹, а полоса поглощения при 1625 см⁻¹ относится к фрагменту C=N. Следует отметить, что в ИК-спектре наблюдается отсутствие отчётливой полосы поглощения OH-группы, что может говорить о её вовлечении в внутримолекулярную водородную связь.

Известно, что для пиразольного цикла характерна прототропная кольцевая таутомерия [130]. В результате чего, в спектрах ЯМР ¹H гибридных

соединений **21a-f**, содержащих пиразольный фрагмент, возможно наличие двух наборов сигналов в слабом поле, показывающих существование в растворе смеси таутомеров **A** и **B**, которые стабилизированы внутримолекулярной водородной связью ($\text{OH}\cdots\text{N}$ и $\text{NH}\cdots\text{O}$) (схема **16**). Как правило, таутомеры с внутримолекулярной $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}=\text{C}$ водородной связью преобладают в смеси [131-134].

В ЯМР ^1H спектре 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**21a**), зарегистрированного в ацетоне- d_6 , отсутствует дублирование сигналов в слабом поле, при этом наблюдается только два уширенных синглета, которые показывают, что 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-он (**21a**) существует в растворе ацетона- d_6 в виде одного таутомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью $\text{OH}\cdots\text{N}$ (рис. **31**). Определение структуры основано на сигналах, принадлежащих фенольному OH и пиразольному NH протонам при $\delta_{\text{OH}} = 12.77$ и $\delta_{\text{NH}} = 9.56$ м.д., что хорошо согласуется данными литературы для пиразолов с 2-гидроксифенильным заместителем [132-135].

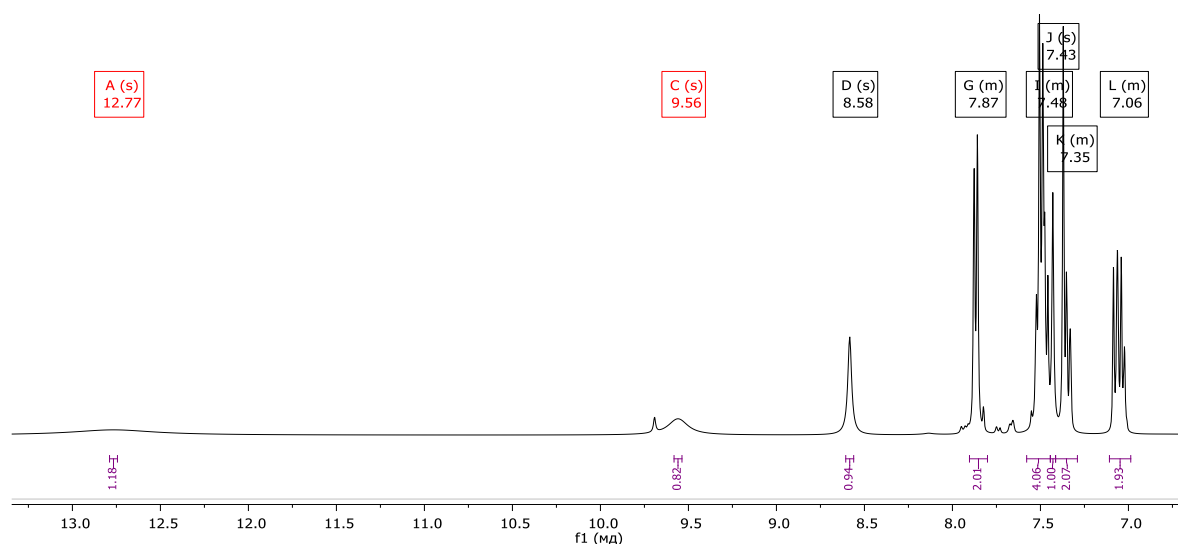


Рисунок 31. ЯМР ^1H спектр 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**21a**) (ацетон- d_6)

С помощью NOESY 1D эксперимента определена конфигурация соединений **21a-f**, используя в качестве примера 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-он (**21a**). При селективном

возбуждении протона 1*H*-пиразольного кольца наблюдается кросс-пик 8.58/7.37 м.д., который показывает его пространственную корреляцию с винильным протоном фуран-2(3*H*)-онового фрагмента (рис. 32), что свидетельствует в пользу *E*-конфигурации систем **21**.

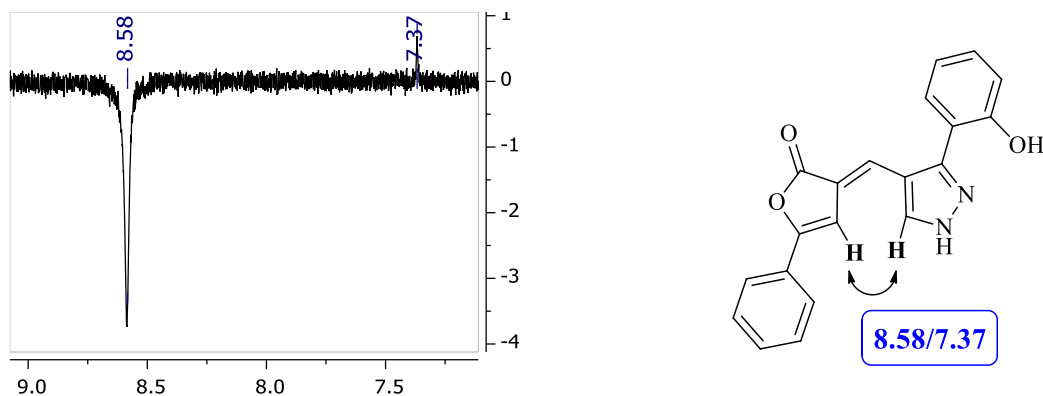


Рисунок 32. Фрагмент спектра NOESY 1D соединения **21a** и его характеристичный кросс-пик (δ в м.д.)

Таким образом, на основании ЯМР-спектроскопии показано, что 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**21a–f**), существуют в виде *E*-изомеров, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью между атомом водорода гидроксильной группы фенольного кольца и атомом азота пиразольного кольца.

Следующим этапом работы являлось изучение реакционной способности 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**7**) 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)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**22**) (схема 18) с выходом 63%-75%.

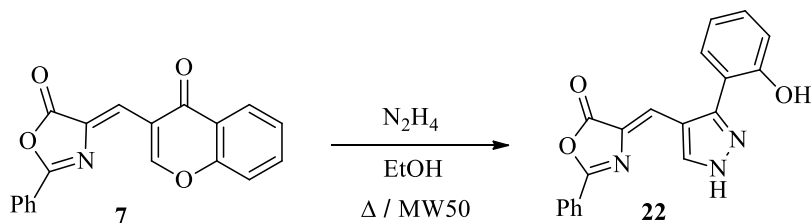


Схема 18

Превращение протекает аналогично тому, как и в случае использования 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**), сопровождаясь раскрытием хромен-4-онового фрагмента с последующим формированием 1*H*-пиразольного цикла. Наличие в структуре фенольного гидроксила подтверждается качественной реакцией с FeCl₃.

В ИК спектре соединения **22** отмечены полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям NH-группы при 3416 см⁻¹, лактонного карбонила при 1798 см⁻¹. Вследствие вовлечения OH-группы в внутримолекулярную водородную связь, ее полоса поглощения не имеет четко выраженного максимума.

ЯМР ¹H спектр 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**22**), зарегистрированный в ДМСО-*d*₆ (растворимость данного соединения в ацетоне-*d*₆ очень низка), содержит также один набор сигналов в слабом поле в виде двух уширенных синглетов при 13.52 и 10.12 м.д., относящиеся к протонам ОН и NH групп соответственно (рис. **33**). Сигнал протона пиразольного кольца наблюдается при 8.70 м.д.

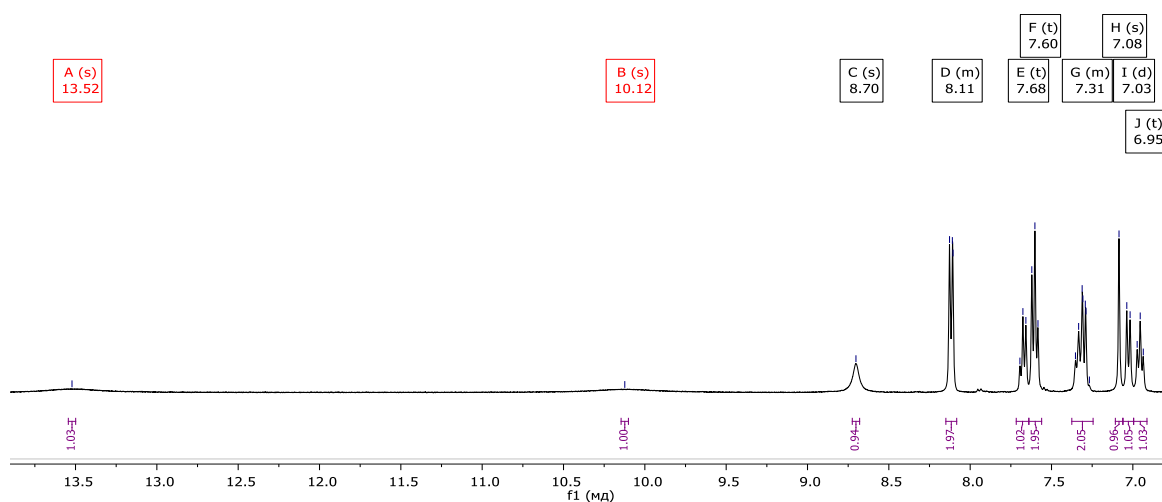


Рисунок 33. ЯМР ¹H спектр 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**22**) (ДМСО-*d*₆)

При использовании избытка гидразина (2 экв.) в вышерассмотренных условиях (кипячение, реактор герметичных сосудов) с выходом до 83% образуется 5-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5*H*)-он (**23**) в виде кристаллов белого цвета (схема

19). Установлено, что введение в реакцию избытка гидразина позволяет вовлечь в реакцию оксазол-5(4*H*)-оновый фрагмент.

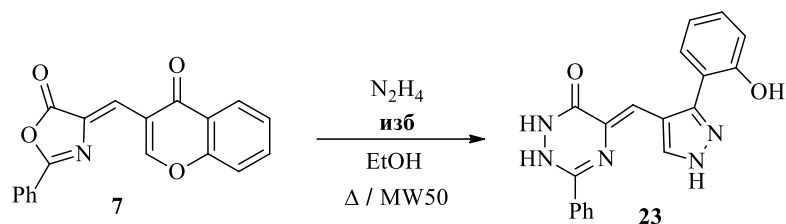


Схема 19

Известно, что электронно-сопряженный характер оксазол-5(4*H*)-онового кольца, в отличие от устойчивого фуран-2(3*H*)-онового фрагмента, позволяет ему легко открываться, увеличивая его сродство в реакциях с нуклеофилами. Наблюдается раскрытие обоих гетероциклов субстрата (7) с их последующей *N*-гетероциклизацией с образованием продукта 23.

Вероятно, превращение субстрата 7 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 (22). Далее гидразин атакует карбонильную группу оксазол-5(4*H*)-онового кольца интермедиата 22, за которым следует его раскрытие с последующей циклизацией с образованием производного триазинона 23 (схема 20).

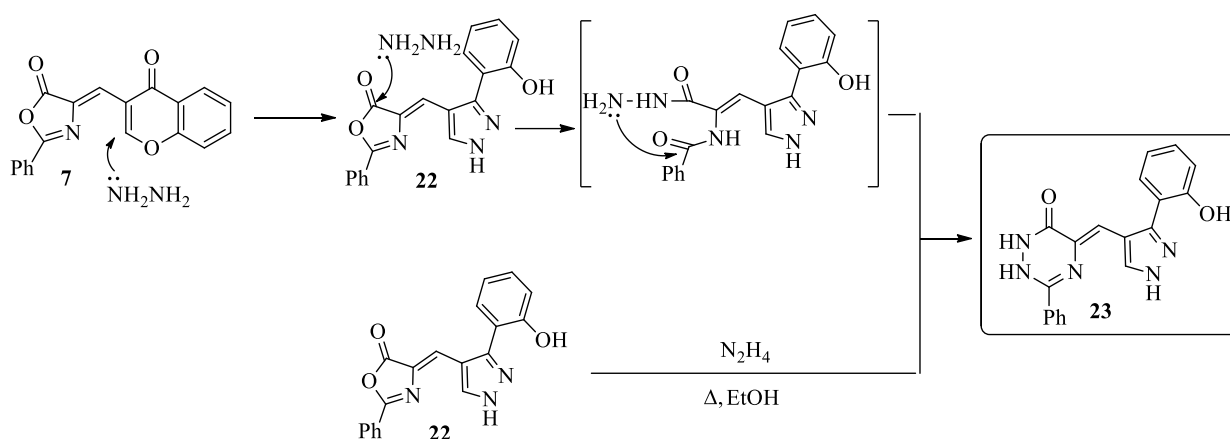


Схема 20

5-[(3-(2-Гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5*H*)-он (23) получен также встречным синтезом – взаимодействием 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-2-

фенилоксазол-5(4*H*)-она (**22**) с гидразином при кипячении в этаноле (схема 20).

Состав и структура 5-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5*H*)-она (**23**) определены на основании ИК, ЯМР спектров и элементного анализа.

В ИК спектре продукта **23** обнаружены полосы поглощения валентных колебаний трех NH-группы при 3417, 3313, 3274 см⁻¹, C=O группе триазинона соответствует полоса поглощения при 1652 см⁻¹. Как и в ранее рассмотренных примерах полоса поглощения OH-группы не имеет четко выраженного максимума.

В ЯМР ¹H спектре 5-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5*H*)-она (**23**), зарегистрированного в ДМСО-*d*₆, характеристичными сигналами являются: уширенный синглет протона OH-группы при 13.06 м.д., синглет протона NH-группы пиразольного цикла при 9.94 м.д., дублет двух протонов NH-групп триазинона при 9.84 м.д. В спектре ЯМР ¹³C соединения **23** в качестве ключевого сигнала отмечен сигнал карбонильного атома углерода при 166.4 м.д.

В продолжение исследований в реакцию с гидразином при варьировании условий введен 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-он (**10**). Так, 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-метилизоксазол-5(4*H*)-он (**24**) получен взаимодействием эквимольных количеств субстратов как при кипячении, так и в реакторе Monowave 50 (схема 21).

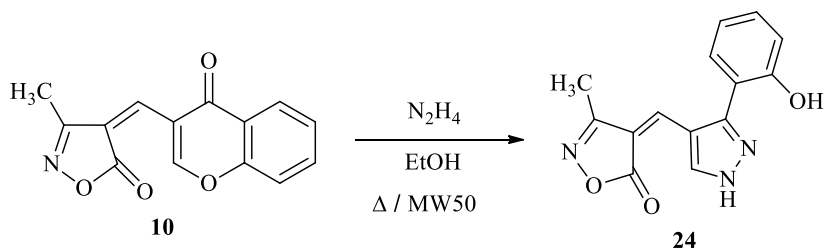


Схема 21

ИК спектр гибридного соединения **24** содержит полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям NH-группы при 3456 см⁻¹, лактонного карбонила при 1742 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-метилизоксазол-5(4*H*)-она (**24**), зарегистрированного в ацетоне-*d*₆, отмечены два уширенных синглета при 13.09 и 9.45 м.д., относящиеся к протонам ОН и NH групп соответственно (рис. 34). Сигнал протона пиразольного кольца наблюдается при 9.32 м.д.

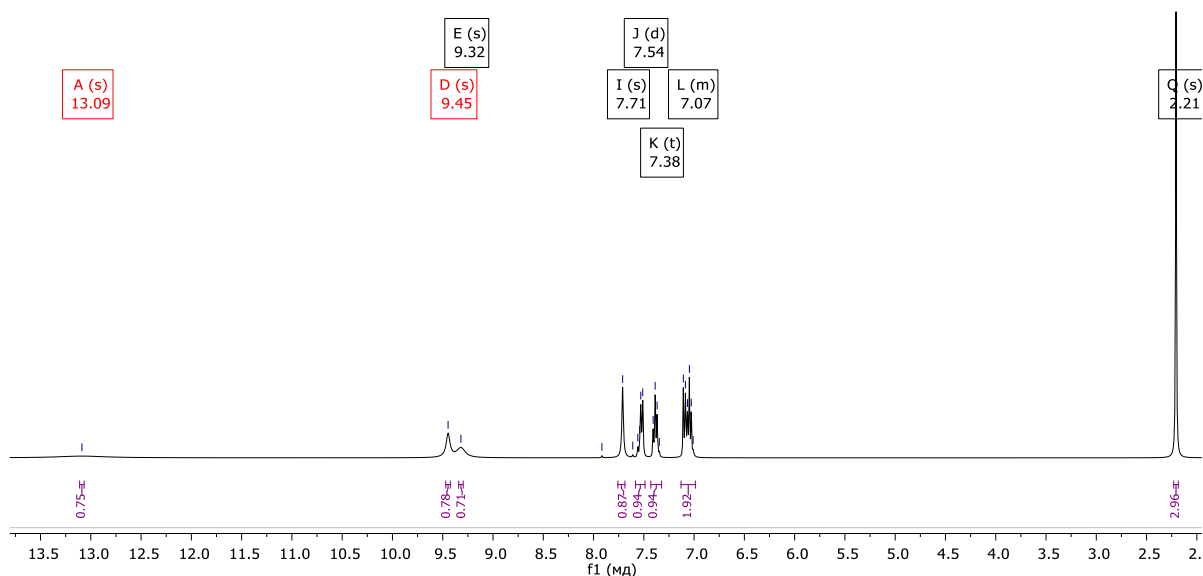


Рисунок 34. ЯМР ¹H спектр 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-3-метилизоксазол-5(4*H*)-она (**24**) (ацетон-*d*₆)

При проведении реакции субстрата **10** с избытком гидразина альтернативное направление реакции по изоксазол-5(4*H*)-оновому кольцу не реализуются. Это связано с особенностью строения изоксазол-5-она, который принято считать амбидентным нуклеофилом, имеющим три потенциальных нуклеофильных центра – N-2, C-4 и менее реакционноспособный атом кислорода карбонильной группы. Поскольку связь N-O в пятичленном гетероцикле слабая, то реакции, как правило, сопровождаются ее разрывом с дальнейшим исключением молекулы CO₂ из структуры, что служит движущей силой для дальнейших преобразований [136, 137].

Таким образом, установлено, что в изучаемых мягких условиях при взаимодействии гибридных систем, содержащих хромен-4-оновый и фуран-2-оновый/оксазол-5-оновый/изоксазол-5-оновый фрагменты, с гидразином наиболее реакционноспособным является хромен-4-оновый 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.

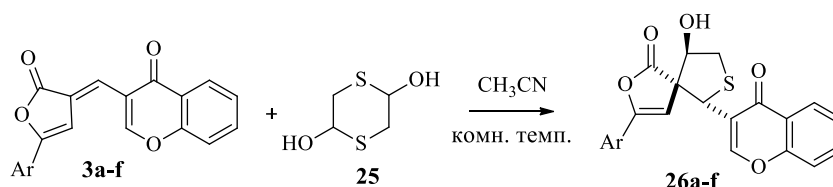
2.4 Реакции 3-[(хроменил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов и 4-[(хроменил)метилен]оксазол(изоксазол)-5-(4*H*)-онов с 1,4-дитиан-2,5-диолам

В рассмотренных выше случаях атака нуклеофилов осуществляется по сопряженной карбонильной группе, циклической сложноэфирной группе, эндоциклической кратной С=С связи. В связи с этим, следующим этапом исследования являлось проведение реакций по экзоциклической кратной связи исходных гибридных систем.

В настоящее время все большее внимание уделяется построению полигетероциклических производных спиротетрагидротиофена. Обусловлено это тем, что тетрагидротиофены являются уникальными серусодержащими гетероциклами, которые привлекают особое внимание из-за их особого места в качестве строительных блоков в природных соединениях, фармацевтических агентах и материалах [138, 139]. Наиболее простым, эффективным и классическим способом получения систем с данным структурным фрагментом является каскадная сульфа-Михаэль/альдольная реакция между

серусодержащим бинуклеофильным реагентом - 1,4-дитиан-2,5-диолом и электронодефицитными алкенами [140].

В литературе отсутствуют сведения о взаимодействии 1,4-дитиан-2,5-диола (**25**) с гибридными структурами **3a-f**, **7**, **10**, поэтому в настоящей работе мы изучили данную реакцию и получили ряд новых спиросоединений, включающих тетрагидротиофеновый фрагмент, а также содержащих стереоцентр четвертичного атома углерода [141, 142]. Установлено, что для проведения реакции наиболее оптимальными условиями являются использование апротонного полярного растворителя – ацетонитрила и отсутствие каких-либо катализаторов (схемы **22-24**). В таких условиях взаимодействие протекало при комнатной температуре и характеризовалось выходами спиросоединений от 64 до 85% (табл. **13**).



Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 4-Cl-C₆H₄ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 3,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**e**), 4-OCH₃-C₆H₄ (**f**)

Схема 22

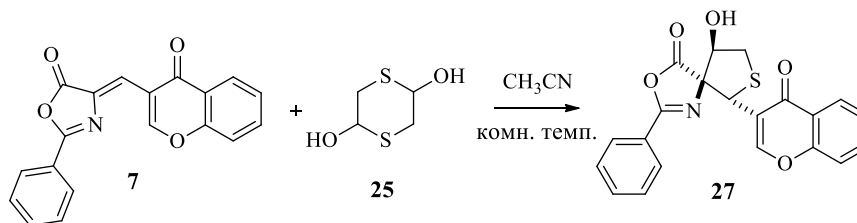


Схема 23

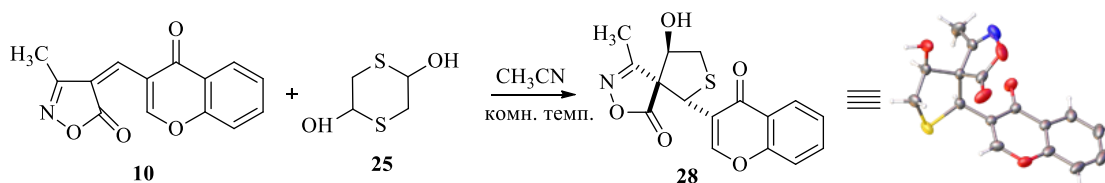


Схема 24

Таблица 13. Время реакции и выходы продуктов **26-28**

№ соединения	Время, ч	Выход, %
26a	10	69
26b	11	67
26c	9	68
26d	9	69
26e	10	66
26f	12	64
27	8	73
28	6	85

Изучаемый процесс представляет собой реакцию каскадного типа, который осуществляется в два этапа. Для 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**), рассматриваемых в качестве примера, можно увидеть, что на первом этапе происходит присоединение тиио-Михаэля 2-меркаптоацетальдегида (генерируемый *in situ* из 1,4-дитиан-2,5-диола) к субстратам **3a-f**, что приводит к образованию промежуточных интермедиатов **29**. Последующая внутримолекулярная альдольная конденсация которых приводит к построению пятичленного тетрагидротиофенового каркаса и образованию спиросоединений **26a-f** (схема 25).

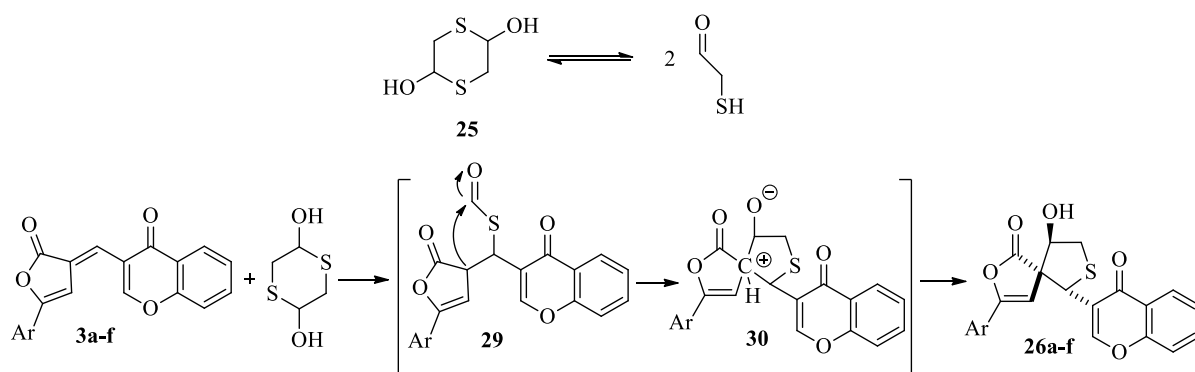


Схема 25

Выход продуктов реакции **26a-f** закономерно уменьшался в присутствии электронодонорных заместителей в ароматическом кольце исходных 3-[(2-

оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (3a-f).

Наибольший выход продукта, а также наименьшее время реакции достигнуты при использовании в качестве субстрата - 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метиленизоксазол-5(4*H*)-она (10) (табл. 13).

Структура полученных спирособъединений 26-28 установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии на примере 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тия-3-азаспиро[4.4]-нон-3-ен-1-она (28).

В спектре ЯМР ^1H продукта 28, зарегистрированного в ацетоне- d_6 , присутствуют ключевые сигналы тетрагидротиофенового цикла. Сигнал протона 5'-СН проявляется в виде синглета при 5.33 м.д. Диастереотопные протоны при 2'-СН₂ резонируют при 3.19 (дублет дублетов с КССВ $J = 9.9$, $J = 6.6$ Гц) и 3.69 (триплет с КССВ $J = 10.0$ Гц) м.д. соответственно. Дублет триплетов при 5.04 м.д. с константами 10.8 и 5.8 Гц отвечает протону 3'-СН. Атом водорода гидроксильной группы в данном случае дает дублет с константой 5.3 Гц при 5.57 м.д. (рис. 35).

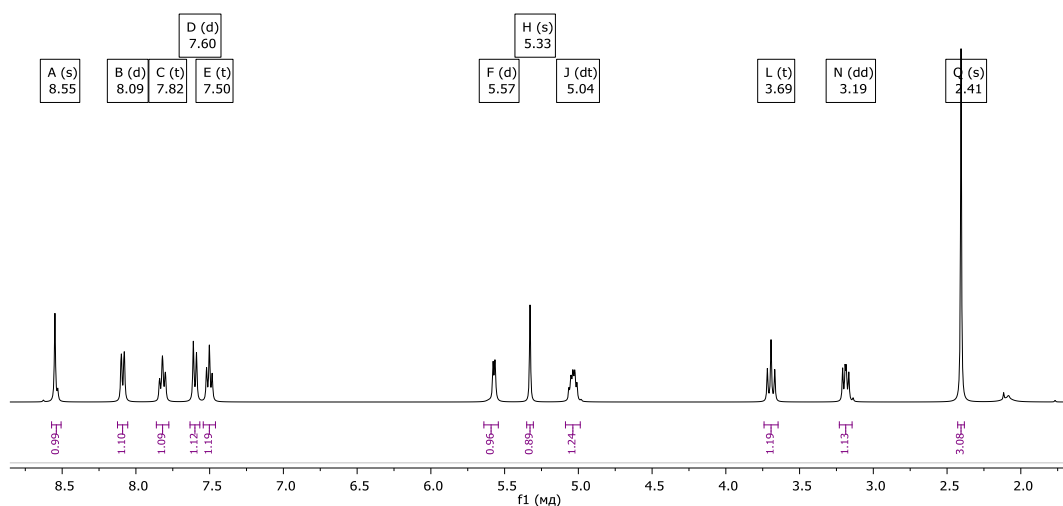


Рисунок 35. ЯМР ^1H спектр 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тия-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (28) (ацетон- d_6)

В двумерном корреляционном спектре ^1H - ^{13}C HMBC продукта 28 присутствуют кросс-пики 5.33/166.9 м.д. и 5.33/174.4 м.д., показывающие корреляцию между протоном 5'-СН тетрагидротиофенового цикла и атомами

углерода при карбонильных группах изоксазол-5-онового и хромен-4-онового фрагментов соответственно. Кросс-пик 5.33/158.3 м.д. показывает корреляционное взаимодействие протона 5'-СН с атомом углерода С-2 хромен-4-онового фрагмента, данный протон также коррелирует с четвертичным (узловым) атомом углерода 4'-С - 5.33/65.7 м.д. Кроме того, наблюдаются корреляционные сигналы, которые отвечают за взаимодействия протонов 2'-СН₂, протона гидроксильной группы и узлового атома углерода 4'-С в тетрагидротиофеновом кольце (рис. 36).

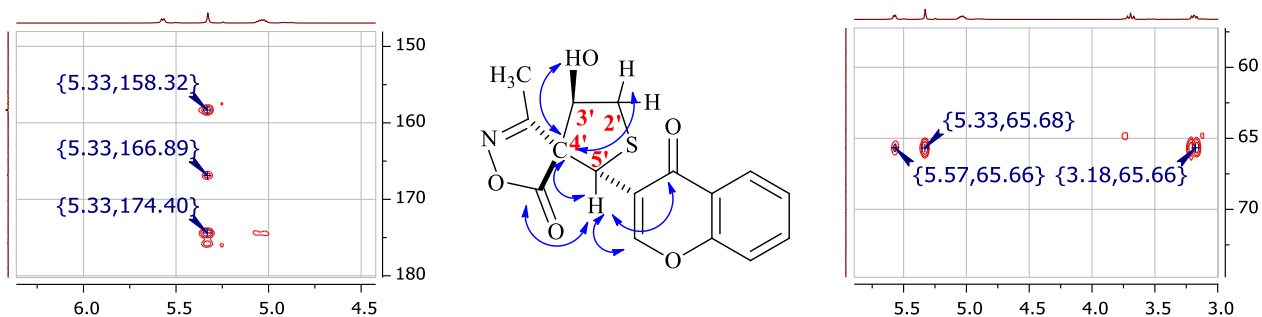


Рисунок 36. Фрагменты спектра ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС и характеристичные кросс-пики (δ в м.д.) соединения **28**

Окончательно доказать строение полученных спирособъединений удалось с применением метода рентгеноструктурного анализа на примере 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тиа-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (**28**). Подходящий кристалл выращен медленным охлаждением насыщенного раствора спирособъединения **28** в ацетоне, который имел размеры 0.6×0.2×0.12 мм³. Содержимое асимметрической ячейки с указанием схемы маркировки атомов, а также фрагмент кристаллической упаковки представлены на рисунке 37. Соединение кристаллизуется с $Z = 8$ и $Z' = 2$ в моноклинной кристаллической решетке с пространственной группой $P2_1/n$.

Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депозит **CCDC 2425335**).

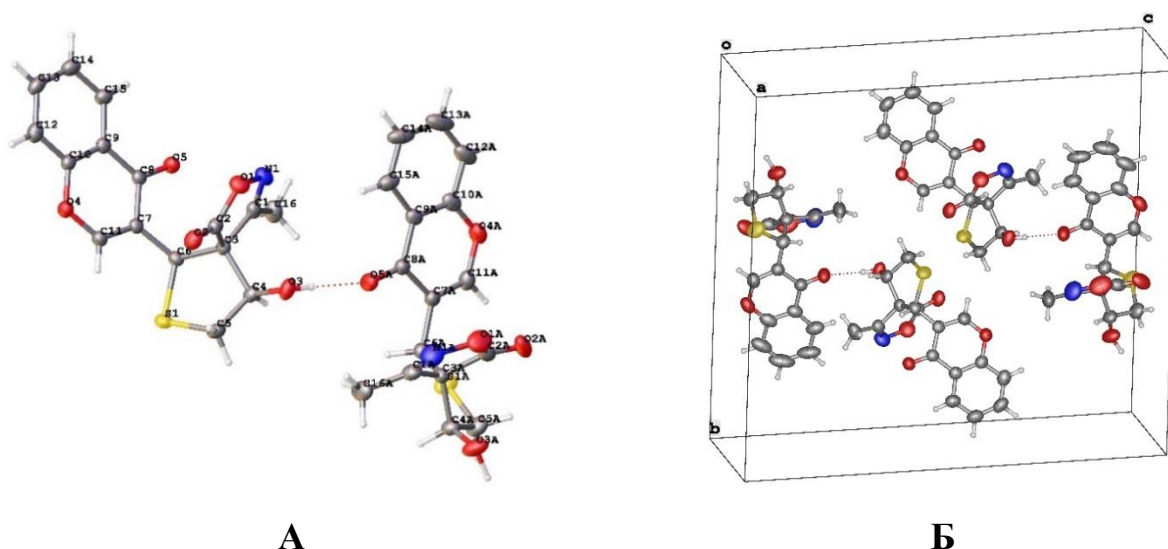


Рисунок 37. Геометрия двух кристаллографически независимых молекул **28** в асимметрической ячейке (пунктиром показана водородная связь). Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% (**А**); фрагмент кристаллической упаковки в кристалле **28** (пунктиром показаны водородные связи) (**Б**)

По данным РСА, в одной асимметрической ячейке спиросоединения **28** существуют две кристаллографически независимые молекулы, связанные межмолекулярной водородной связью $O(3)-H(3)\cdots O(5)A$ между атомом кислорода карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента одной молекулы и атомом водорода гидроксильной группы тетрагидротиофенового цикла второй молекулы (табл. 14).

Таблица 14. Геометрия водородной связи (Å, °) спиросоединения **28**

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$O3-H3\cdots O5A$	0.79 (5)	1.94 (6)	2.738 (5)	179 (6)
$O3-H3\cdots O5A^i$	0.98 (6)	1.81 (6)	2.727 (4)	154 (5)

Код симметрии: (i) $-x+3/2, y+1/2, -z+3/2$.

Планарность тетрагидротиофенового кольца в кристалле нарушена, оно принимает конформацию "твист". Плоскость изоксазольного кольца составляет с плоскостью тетрагидротиофенового фрагмента диэдральный угол $S(1)-C(6)-C(3)-C(2)$, равный $-94.9(3)^\circ$, а диэдральный угол $C(3)-C(6)-C(7)-O(8)$ между плоскостями хромен-4-онового и тетрагидротиофенового фрагментов равен $70.6(4)^\circ$.

Таким образом, абсолютная конфигурация 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тиа-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (28) определена как (5*S*, 6*S*, 9*S*) (рис. 37), а конфигурации других продуктов назначены по аналогии с 28. На основании данных ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, установлено, что в исследуемой каскадной сульфа-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.

2.5 Комплексообразование

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

Ион меди(II) играет ключевую роль в различных биологических процессах. Он участвует в механизмах действия различных ферментов, которые катализируют большое разнообразие реакций. Комплексные соединения меди(II) привлекают значительный интерес в результате их биологических и фармацевтических свойств.

Реакции комплексообразования с ацетатом меди(II) проводились 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 реакции 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)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (21a-f), сочетающие в своем составе фураноновый и пиразольный фрагменты. Реакции комплексообразования 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (21a-f) с моногидратом ацетата меди(II) проводились в условиях кипячения с использованием в качестве растворителя этанола. В

ходе реакции происходит контрастное изменение окраски раствора и выпадение коричневого мелкодисперсного осадка. Наличие в комплексах **31a-f** двух молекул кристаллизационной воды, а также ацетатного остатка, подтверждается термогравиметрическим анализом (схема 26).

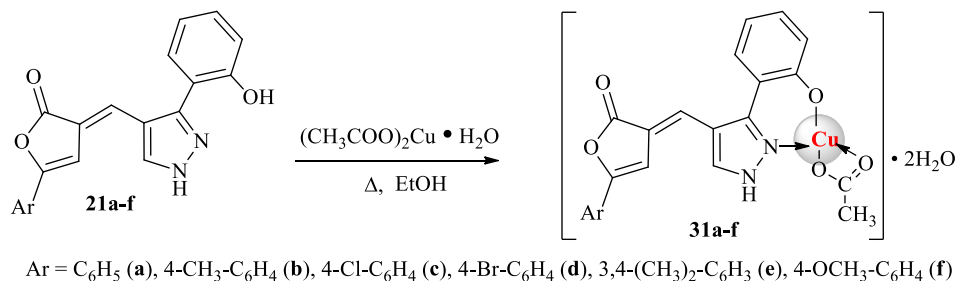


Схема 26

ИК спектры комплексных соединений **31a-f**, записанные в матрице KBr, представляют собой важную информацию относительно координационных участков лигандов. Так, в ИК спектрах комплексов **31a-f**, исчезает интенсивная полоса поглощения валентных колебаний OH-группы фенольного гидроксила, при этом появляется полоса средней интенсивности валентных колебаний C-O в области 1108-1093 см⁻¹, что указывает на то, что координация лигандов с металлом осуществляется через их депротонированную форму с образованием связи металл-кислород [143, 144]. Полоса, обусловленная ν(NH_{pyrazole}), сохраняется в ИК-спектрах комплексов Cu(II) в области 3403-3397 см⁻¹, что можно рассматривать как доказательство того, что группа NH_{pyrazole} не участвуют в координации с Cu. Полоса ν(C=N_{pyrazole}) в комплексах **31a-f**, обнаруженная в спектрах лигандов **21a-f** в области 1629-1625 см⁻¹, смещена в область более низких волновых чисел на 24-33 см⁻¹, что указывает на ее координацию с Cu [145]. В ИК-спектрах комплексов **31a-f** обнаружена полоса поглощения при 1459-1454 см⁻¹, отнесенная к ν_{sym}(COO⁻). Наличие координационных молекул воды в структуре комплексов Cu(II) дополнительно подтверждается появлением широкой полосы поглощения в области 3508-3505 см⁻¹, соответствующей ν(OH) молекул воды. Кроме того, обнаружена новая полоса поглощения в области 689-664 см⁻¹, которая отнесена к образованию связи Cu-O [146].

Получены и охарактеризованы комплексные соединения меди(II) на основе арилметиленис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов), которые можно считать родственными по отношению к рассматриваемым в диссертации гибридным структурам (схема 27). Комплексы для лигандов **32a-d** получены нами методом изменения лигандного окружения моногидрата ацетата меди(II) в этаноле [147]. Установлено, что при взаимодействии субстратов образуются бидентатные комплексные соединения меди(II) **33a-d** в виде кристаллов зеленого цвета с включением во внешнюю сферу трех или четырех молекул кристаллизационной воды, что подтверждается термогравиметрическим анализом.

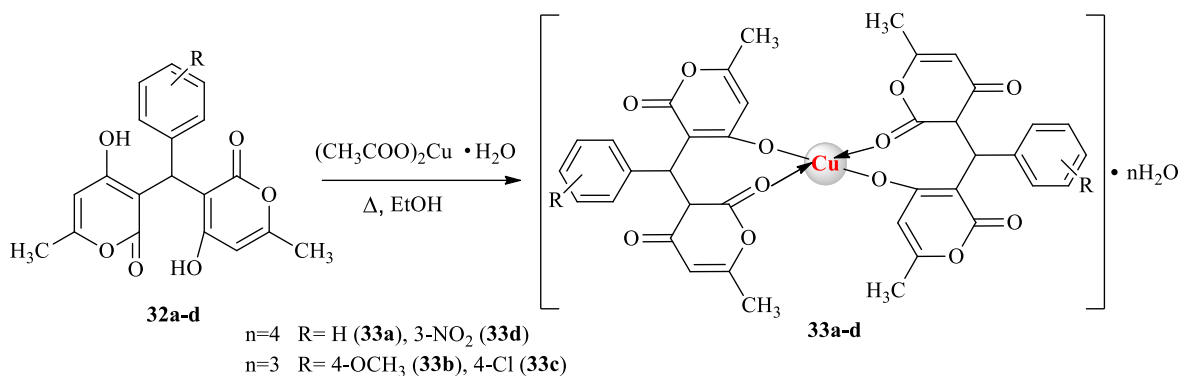


Схема 27

По данным ИК спектроскопии можно полагать, что образование комплексов **33a-d** происходит при участии двух молекул лигандов **32a-d** за счет депротонированных енольных групп пиран-2-оновых фрагментов и лактонных карбонильных групп в каждой из задействованных молекул. Установлено, что в представленных соединениях гетерофрагменты находятся в таутомерной диоксоформе, о чем свидетельствует уширенная полоса поглощения при 1700-1690 см⁻¹, соответствующая карбонильным и лактонным функциональным группам. Интенсивность колебаний $\nu(\text{C}=\text{O})$ лактонных групп падает по сравнению с таковой в спектрах исходных соединений, вероятно, из-за связывания координационными связями с медью. Вместо интенсивной полосы поглощения в спектрах лигандов при 3420 см⁻¹ (νOH) в ИК-спектрах комплексов **33a-d** появляется полоса при 3429 см⁻¹, соответствующая наличию кристаллизационной воды в комплексах.

ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Сочетание различных фармакофоров в одной молекуле может привести к созданию совершенно новых соединений с дополнительными свойствами и/или множественными фармакологическими целями. В результате этого возникла перспективная стратегия в открытии новых препаратов с самым разнообразным терапевтическим действием.

Полученные гибридные молекулы могут иметь широкий спектр биологической активности (антибактериальная, противоопухолевая и др.), высокую селективность, многочисленные механизмы действия и незначительные побочные эффекты.

Нами произведена оценка антибактериальной активности *in vitro* синтезированных гибридных соединений в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. 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» (ИБФРМ РАН).

Антибактериальную активность гибридных соединений определяли на жидких питательных средах методом серийных разведений.

В качестве препарата сравнения использовали средство из группы нитрофуранов - «Фурадонин» (Ирбитский химико-фармацевтический завод ОАО, Россия), который является близким структурным аналогом заявляемых соединений.

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 соединений 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 бактериальных суспензий (10^6 кл/мл). В работе использованы штаммы *Escherichia coli* K-12 (IBPPM 204; ИБФРМ РАН, Саратов), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (B-6643; ВКПМ, Москва) и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (B-8172; ВКПМ, Москва). В результате добавления бактериальной суспензии конечный диапазон исследуемых концентраций составил от 0,0002 до 0,400 мг/мл.

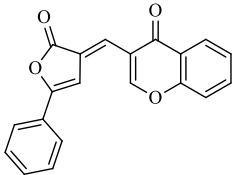
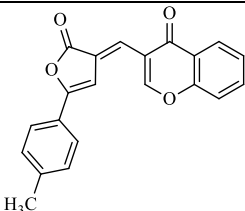
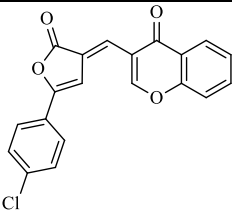
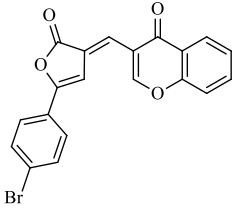
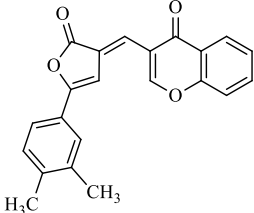
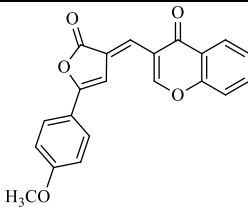
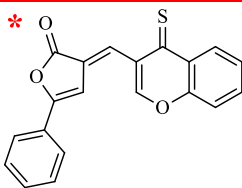
Планшет инкубировали в течение 6 часов при 37 °С. Оптическую плотность растворов измеряли на микропланшетном ридере Multiskan Ascent (Thermo, Финляндия) при длине волны 595 нм (OD_{595}) сразу после внесения бактерий и после 6 часов инкубирования. Контролем служили лунки с бактериальной культурой без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

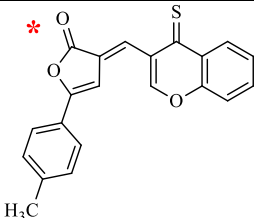
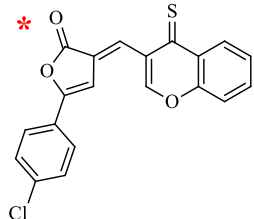
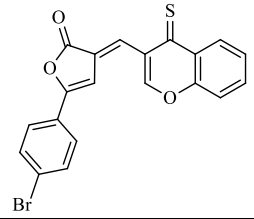
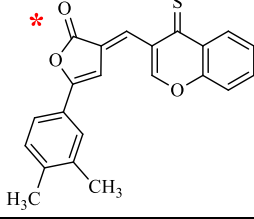
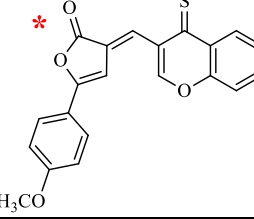
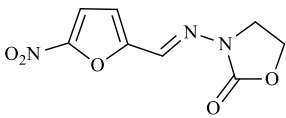
Сравнение гибридных соединений по антибактериальной активности в отношении грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*) и грамположительных (*S. aureus*) бактерий проводили по показателю EC_{50} .

Тестируемые вещества вносились в 5 повторах, эксперимент повторяли 3 раза.

На первом этапе произведена оценка антибактериальной активности 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) и их тиааналогов - 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**) (табл. 15).

Таблица 15. Антибактериальная активность 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) и 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**)

№	Структура	EC ₅₀ (мкг/мл)		
		<i>E. coli</i> (G-)	<i>P. aeruginosa</i> (G-)	<i>S. aureus</i> (G+)
3a		>400	>400	>400
3b		>400	>400	>400
3c		>400	>400	>400
3d		>400	224±32	>400
3e		>400	>400	>400
3f		>400	>400	>400
12a		130±22	265±45	150±32

12b		97±12	>400	>400
12c		40±7	>400	>400
12d		>400	175±27	>400
12e		317±32	>400	>400
12f		70±5	122±19	>400
	 Фурадонин	10±3	73±6	30±4

*Соединение запатентовано как потенциальный антибактериальный агент против бактерий *E. coli*

Согласно полученным результатам, 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны (**3a-f**) не проявили антибактериальной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных штаммов бактерий. Замена карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента в субстратах **3a-f** на тиокарбонильную группу приводит к проявлению антибактериального эффекта у 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]фуран-2(3*H*)-онов (**12a-f**). Как видно из данных таблицы 15 и

диаграммы 1, 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]фуран-2(3*H*)-оны (**12a-f**) проявили наилучшую активность в отношении *E. coli* и практически не проявили активности в отношении *S. aureus*.

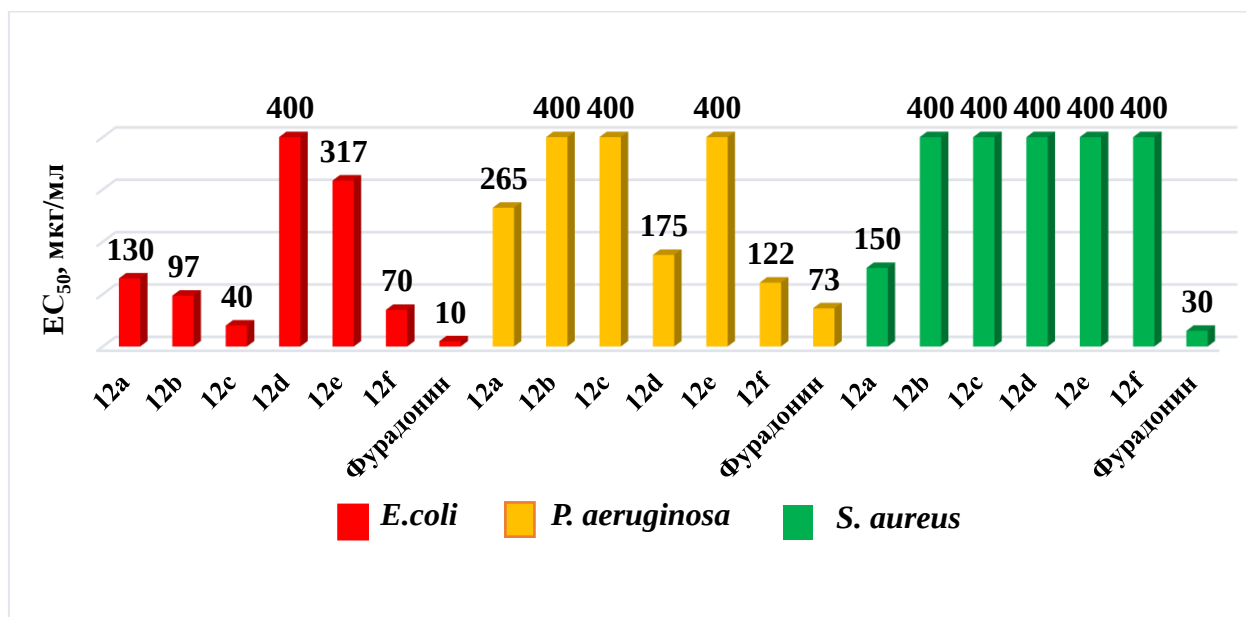


Диаграмма 1. Антибактериальная активность соединений **12a-f** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*

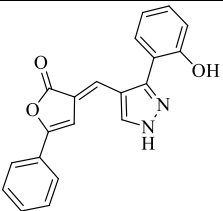
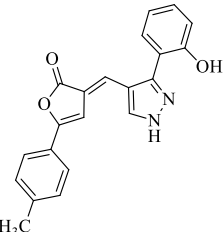
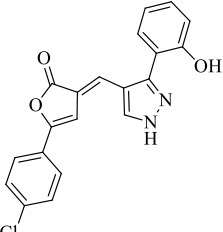
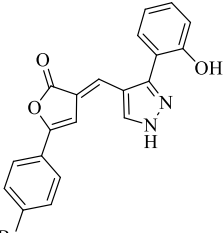
Наибольшая активность в отношении всех трёх модельных культур бактерий выявлена для соединения **12a**. При этом в отношении штамма *E. coli* максимальную активность продемонстрировало соединение **12c** (40 мкг/мл), содержащее электроноакцепторный заместитель в ароматическом кольце, однако, для которого не была выявлена антибактериальная активность в отношении *P. aeruginosa* и *S. aureus* в исследованных диапазонах концентраций. Замена электроноакцепторного заместителя в ароматическом кольце (4-Cl) на электронодонорный заместитель (4-OCH₃) в соединении **12f**, приводит к уменьшению его антибактериальной активности в отношении *E. coli*, которая в итоге уменьшается в ряду **12c** > **12f** > **12b** > **12a** > **12e** > **12d**.

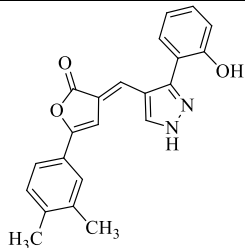
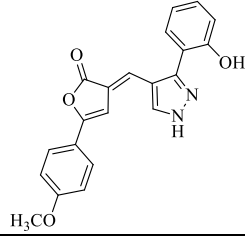
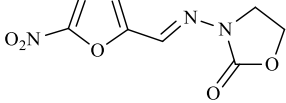
Таким образом, сравнение полученных значений EC₅₀ анализируемых гибридных соединений **12a-f** и вещества сравнения - фурадонина, показало перспективность использования соединений **12c** и **12f** против бактерий *E. coli*. В отношении *P. aeruginosa* и *S. aureus* фурадонин был более активным, чем 5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]фуран-2(3*H*)-оны (**12a-f**). 5-Арил-

3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метиле]фуран-2(3*H*)-оны (**12a-c**, **12e**, **12f**) запатентованы как потенциальные антибактериальные агенты против бактерий *E. coli* [148].

Повышенный интерес для изучения антибактериальной активности представляют 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метиле]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**21a-f**), что связано с наличием в их структуре не только фуран-2-онового, но и пиразольного кольца, которое является основой многих антибактериальных препаратов. Изучена антибактериальная активность соединений **21a-f** в отношении тех же бактериальных культур (табл. 16).

Таблица 16. Антибактериальная активность 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метиле]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**21a-f**)

№	Структура	EC ₅₀ (мкг/мл)		
		<i>E. coli</i> (G-)	<i>P. aeruginosa</i> (G-)	<i>S. aureus</i> (G+)
21a		14±3	3±2	130±9
21b		125±10	8±2	350±12
21c		>400	21±9	>400
21d		200±22	18±4	>400

21e		100±8	3±1	265±24
21f		140±11	16±5	280±23
	 Фурадонин	10±3	73±6	30±4

Результаты показали (табл. 16, диагр. 2), что в отношении всех трёх модельных культур бактерий наибольшая активность выявлена для соединения **21a**. Синтезированные 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**21a-f**) проявили антибактериальную активность на высоком уровне (3-21 мкг/мл) в отношении *P. aeruginosa*, которая превышает показатели препарата сравнения – фурадонина в 3-25 раз.

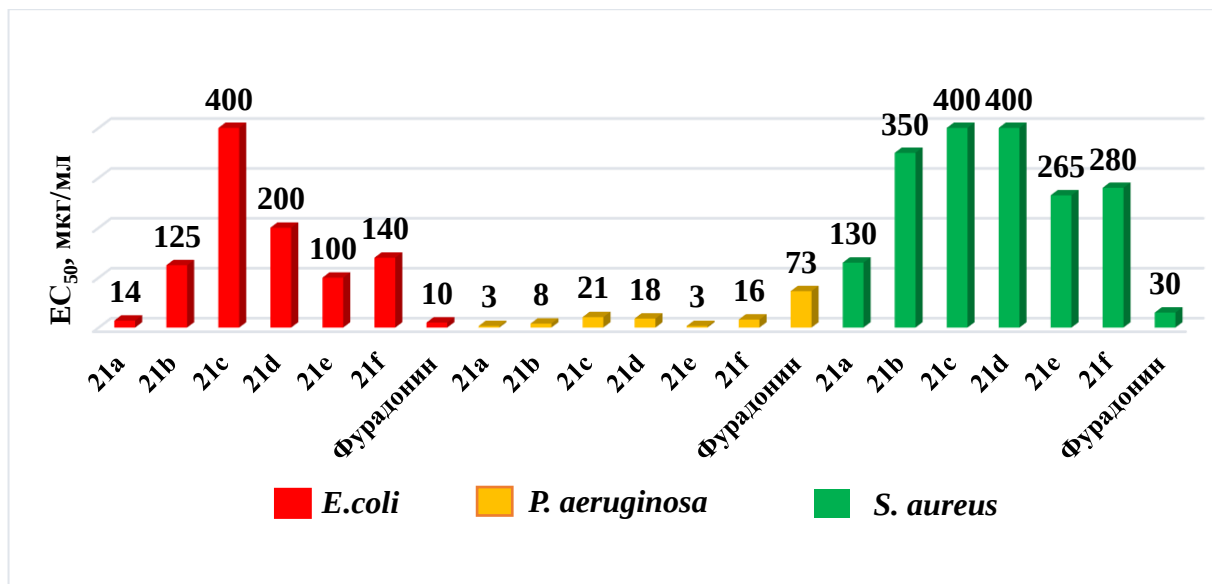
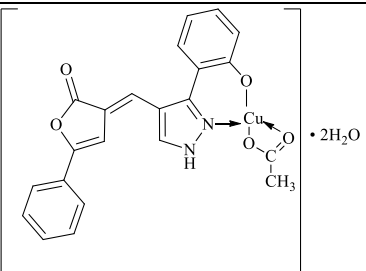
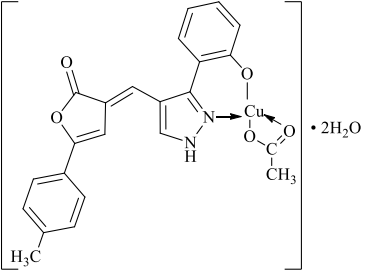
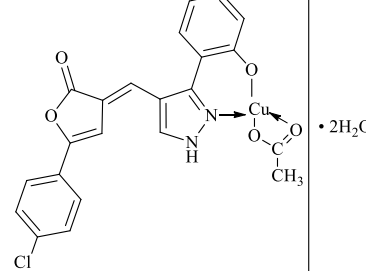
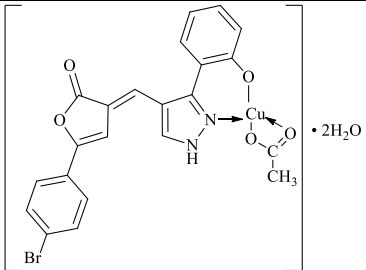
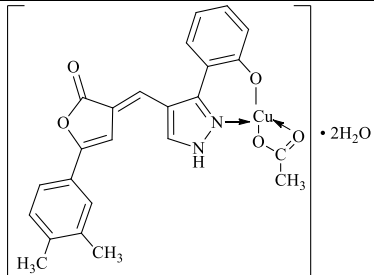
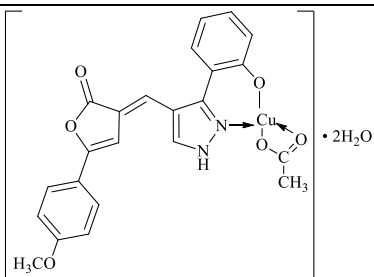
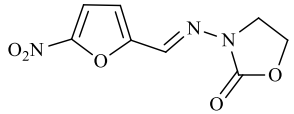


Диаграмма 2. Антибактериальная активность соединений **21a-f** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*

Произведена оценка антибактериальной активности комплексных соединений меди(II) **31a-f** в отношении бактериальных культур, представленных ранее (табл. 17).

Таблица 17. Антибактериальная активность комплексных соединений меди(II) 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**31a-f**)

№	Структура	EC ₅₀ (мкг/мл)		
		<i>E. coli</i> (G-)	<i>P. aeruginosa</i> (G-)	<i>S. aureus</i> (G+)
31a		10±2	3±1	101±8
31b		116±8	6±2	284±10
31c		>400	18±9	>400
31d		202±19	12±4	>400

31e		74±7	4±1	226±21
31f		102±9	17±3	240±19
	 Фурадонин	10±3	73±6	30±4

Результаты исследования (табл. 17, диагр. 3) показали, что полученные комплексные соединения меди(II) **31a-f** проявляют наибольший антибактериальный эффект (3-18 мкг/мл) в отношении *P. aeruginosa*, превосходя значение препарата сравнения. Кроме того, из полученных результатов следует, что антибактериальный эффект комплексов **31a-f** в отношении всех трех бактериальных культур выше, чем для их соответствующих лигандов **21a-f**.

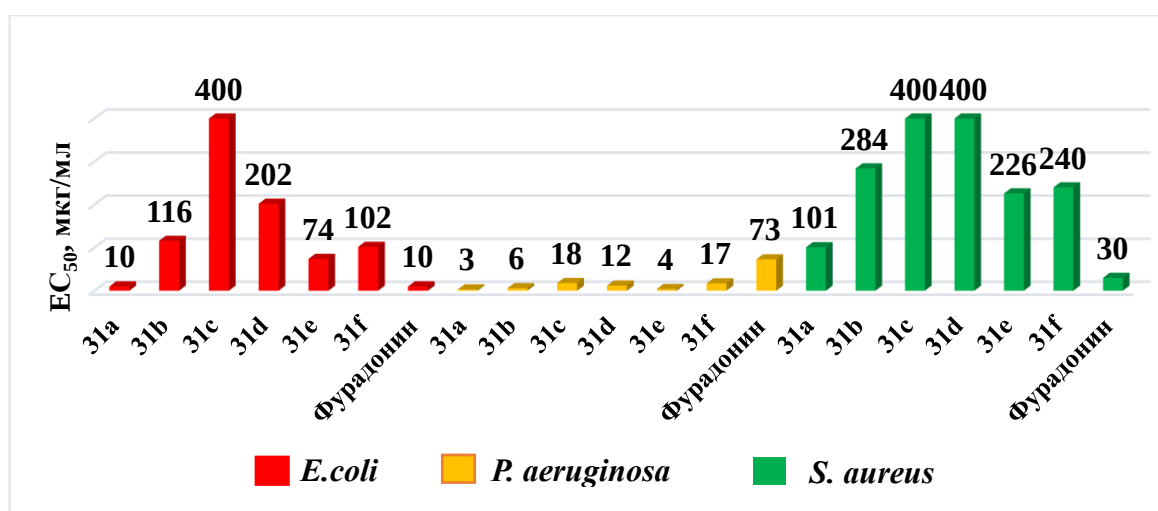


Диаграмма 3. Антибактериальная активность соединений **31a-f** в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*

Изучены биологические свойства *in vitro* комплексных соединений меди(II) **33a-d** [149].

В отношении грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) бактерий "методом бумажных дисков» определены антибактериальные свойства комплексных соединений меди(II) **33a-d**. В таблице 18 представлены результаты антибактериальных свойств комплексов.

Таблица 18. Антибактериальная активность комплексов **33a-d** (зона ингибирования роста бактерий, мм)

№	<i>S. aureus</i>		<i>Ent. faecalis</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>	
	Концентрация, мг/мл							
	1.25	10	1.25	10	2.50	10	2.50	10
33a	-	2.0±0.1 ^c	-	3.0±0.3 ^{AB}	1.0±0.1 ^c	2.0±0.1 ^B	-	2.0±0.1 ^c
33b	2.5±0.2 ^{BC}	4.0±0.3 ^A	-	2.5±0.1 ^{BC}	2.0±0.1 ^B	4.0±0.2 ^A	2.0±0.2 ^c	2.5±0.2 ^{BC}
33c	2.0±0.2 ^c	3.0±0.3 ^B	2.0±0.2 ^c	3.5±0.3 ^A	1.5±0.1 ^{BC}	2.0±0.2 ^B	3.0±0.3 ^B	3.5±0.3 ^A
33d	-	1.0±0.1 ^D	-	2.0±0.1 ^c	-	1.5±0.2 ^{BC}	-	1.0±0.1 ^D

Примечание: варианты для каждой культуры бактерий, обозначенные разными буквами A, B, C, D, достоверно статистически различаются между собой при $p \geq 0.05$ (95% уровень достоверности).

Все исследованные комплексные соединения **33a-d** умеренно ингибировали рост культур бактерий при концентрации 10 мг/мл. При этом, комплексы меди(II) - **33b** и **33c**, имеющие электронодонорный (4-ОСН₃) и электроноакцепторный (4-Cl) 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) на основе арилметилениспирани-2-онов **33a-d** определяли с помощью МТТ-теста на клеточной линии раковой опухоли шейки матки человека (HeLa). Определение дыхательной активности проводили по способности живых клеток восстанавливать нитротетразолевый синий до формазана.

Влияние исследуемых комплексных соединений на культуру клеток HeLa проводили в сравнении с наиболее близкими по химическому составу, коммерчески применяемыми металлоорганическими фармакологическими препаратами «Карбоплатин-РОНЦ» (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия) и «Цисплатин-лэнс» (ООО Верофарм, Россия). В таблице 19 представлены результаты определения метаболической активности клеточной линии HeLa при воздействии на нее соединений **33a-d** в максимальной использованной концентрации. Установлены цитотоксические свойства комплексов **33a-d**.

Таблица 19. Влияние соединений **33a-d** на метаболическую активность клеточной линии HeLa

№	Концентрация, мг/мл	Метаболическая активность клеточной линии HeLa, %
33a	0.050	89.4±4.5 ^E
33b	0.100	59.6±8.8 ^{CD}
33c	0.080	60.1±3.0 ^C
33d	0.075	47.9±2.5 ^B
Карбоплатин	0.100	69.3±1.1 ^D
Цисплатин	0.010	33.9±1.4 ^A

Примечание: варианты, обозначенные разными буквами А, В, С, D, Е достоверно статистически различаются между собой при $p \geq 0.05$ (95% уровень достоверности).

Из приведенных данных следует, что комплекс **33a** в максимальной использованной концентрации подавляет метаболическую активность клеточной линии HeLa всего на 10% по сравнению с контролем, в то время как комплексы **33b-d** более значительно (на 40-50%) ингибируют метаболическую активность клеточной линии HeLa. Относительно активности препаратов сравнения комплексы **33a-d** продемонстрировали среднюю активность – существенно менее активны цисплатина, но активнее карбоплатина.

Альгицидную активность определяли в отношении культуры микроводорослей *Dunaliella salina* Teod. IP PASD-294, которая была получена

из коллекции Института физиологии растений РАН. Для анализа альгицидной активности комплексов меди(II) **33a-d** определены значения концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование роста культуры водорослей *Dunaliella salina* (IC₅₀). Полученные результаты приведены в таблице 20.

Таблица 20. Альгицидная активность комплексов меди(II) **33a-d**

№	IC ₅₀ в отношении <i>D. salina</i> , мг/мл
33a	0.044±0.006
33b	-
33c	-
33d	0.069±0.012

Комплексы меди(II) **33a** и **33d**, имеющие электронодонорный (H) и электроноакцепторный (3-NO₂) заместители в ароматическом кольце, обладают высокой альгицидной активностью по отношению к культуре микроводорослей *D. salina*, которая сопоставима с данными альгицидной активности ионов Cu²⁺, представленных в литературе (IC₅₀ составляет в среднем 0,050 мг/мл). Комплексы **33b** и **33c** на рост микроводорослей *D. salina* не влияли.

Комплексные соединения меди(II) на основе арилметиленис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-онов) запатентованы как потенциальные цитотоксические [150], антибактериальные [151] и альгицидные [152] агенты.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе

Реакции проводили в классических условиях (нагрев при атмосферном давлении в среде растворителей), а также с использованием реактора герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar, Австрия). Контроль за ходом реакций, идентификацию и определение индивидуальности синтезированных соединений выполняли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), элементного анализа, ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа. ТСХ проводили на пластинках Alugram® Sil G UV-254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан : этилацетат : ацетон (3:1:1); проявитель - пары иода, УФ излучение (длины волн 254 или 365 нм).

Элементный анализ выполняли на CHNS-элементном анализаторе Elementar Vario MICRO cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Ханай, Германия). ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре «ФСМ-1201» (Инфраспек, Санкт-Петербург, Россия) в спектральном диапазоне 4000–400 см⁻¹ со спектральным разрешением 1 см⁻¹ в таблетках KBr. 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.

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц), ¹³C ЯМР (100 МГц), а также гетероядерной корреляции ¹H-¹³C HSQC и HMBC, регистрировали на спектрометре Varian (Agilent) 400 (США) при 20-25 °С, внутренний стандарт-тетраметилсилан (TMS). Растворители – CDCl₃, ацетон-*d*₆, ДМСО-*d*₆. При описании мультиплетности пиков использованы следующие сокращения: уш. (уширенный), с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (дублет дублетов), м (мультиплет). Температуры плавления измеряли на приборе для определения точки (температуры) плавления Stuart™ SMP10 (Cole-Parmer, Beacon Road, Stone, Стаффордшир, ST15 OSA, Великобритания) в открытых капиллярах.

Дифференциально-термический анализ (ДТА) осуществлялся на дериватографе марки OD-103 венгерской фирмы МОИ в динамическом режиме (скорость нагрева - 10 град/мин, атмосфера – воздух).

Квантово-химические расчеты проводились методом теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного трехпараметрического функционала Ли-Янга-Парра Веске B3LYP, функций расщепленного валентного базисного набора 6-311G, с включением р-орбиталей атома водорода и d-орбиталей для более тяжелых атомов. Для каждого из возможных изомеров проведена полная оптимизация геометрии со строгим критерием сходимости [117].

Монокристалльные рентгеноструктурные исследования выполнены на монокристаллическом дифрактометре Agilent New Xcalibur, Ruby, оснащенном CCD-детектором (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71073$ Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование) при 295(2) К. Поправки на поглощение внесены с помощью программы CrysAlis PRO (Agilent Technologies) версии 1.171.42.74a. Эмпирические поправки на поглощение внесены с использованием сферических гармоник, реализованных в программе SCALE3 ABSPACK [153]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью программы SHELXT [154] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [155] с графическим интерфейсом OLEX2 [156]. Атомы водорода ароматических колец уточнены в модели «наездника». Остальные атомы водорода включены в уточнение независимо в изотропном приближении.

Полные данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (номера депозитов: CCDC 2350345, CCDC 2380788, CCDC 2425335).

Все растворители перед использованием очищали по стандартным методикам и перегоняли. Коммерчески доступные реагенты приобретены в Sigma Aldrich, которые использовались без дополнительной очистки.

4.2 Синтез исходных соединений

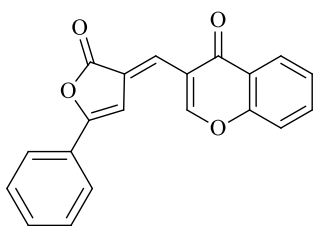
5-Арилфуран-2(3*H*)-оны (**5a-f**) получали по известной методике, разработанной на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета циклизацией 4-оксоалкановых кислот [71].

4.3 Синтез (*E*)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**) (общая методика)

Метод А. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 3 ммоль соответствующего 5-арилфуран-2(3*H*)-она (**5a-f**), 3 ммоль 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбоксальдегида (**2**), 10 мл ледяной уксусной кислоты и кипятят реакционную смесь от 1 до 3 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой, перекристаллизовывают из бензола и сушат.

Метод Б. В вials из боросиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1 ммоль соответствующего 5-арилфуран-2(3*H*)-она (**5a-f**), 1 ммоль 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбоксальдегида (**2**) и 3,5 мл ледяной уксусной кислоты. Вials герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию от 5 до 15 мин при температуре 135 °С и скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой, перекристаллизовывают из бензола и сушат.

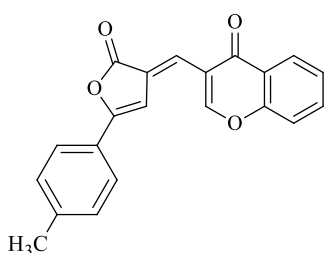
4.3.1 (*E*)-3-[(2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-он (**3a**)



Желтые кристаллы. Выход – 0.66 г (70%) *метод А*; 0.25 г (80%) *метод Б*. $T_{пл} = 219-220$ °С (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1759 (O-C=O), 1653 (C=O), 1613 (C=C); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, $DMCO-d_6$): 7.38 (с, 1H, =CH-), 7.56-7.49 (м, 4H, Ar-H), 7.59 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.75 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-

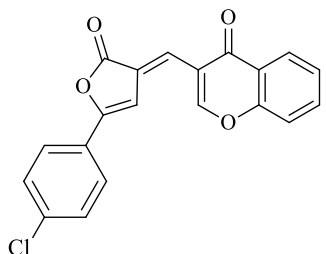
H), 7.89-7.82 (м, 3H, Ar-H), 8.15 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 9.09 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 102.4 (C-H_{Furanone}), 119.2, 119.8, 123.5, 125.3 (=CH-), 125.3, 125.4, 125.7, 126.1, 126.8, 128.1, 129.6, 131.2, 135.4, 155.9, 155.9, 156.2, 159.4 (C-H_{Chromone}), 168.8 (O-C=O), 175.1 (C=O). Вычислено, %: C: 75.94; H: 3.82. C₂₀H₁₂O₄. Найдено, %: C: 76.35; H: 4.14. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.3.2 (E)-3-[(2-Оксо-5-(*p*-толил)фуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-он (3b)



Желтые кристаллы. Выход – 0.61 г (61%) *метод А*; 0.22 г (66%) *метод Б*. $T_{\text{пл}} = 243-245\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1760 (O-C=O), 1646 (C=O), 1615 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 2.36 (с, 3H, CH₃), 7.34 (д, $J = 8.0$, 2H Ar-H), 7.36 (с, 1H, =CH-), 7.58-7.53 (м, 2H, Ar-H и C-H_{Furanone}), 7.77-7.72 (м, 3H, Ar-H), 7.88 (т, $J = 7.0$, 1H, Ar-H), 8.15 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 9.09 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.6 (CH₃), 101.5 (C-H_{Furanone}), 119.2, 119.8, 123.4, 123.4, 124.6 (=CH-), 125.3, 125.4, 125.7, 126.1, 126.8, 130.2, 130.5, 135.4, 141.3, 155.9, 156.5, 159.2 (C-H_{Chromone}), 168.9 (O-C=O), 175.1 (C=O). Вычислено, %: C: 76.35; H: 4.27. C₂₁H₁₄O₄. Найдено, %: C: 76.80; H: 4.41.

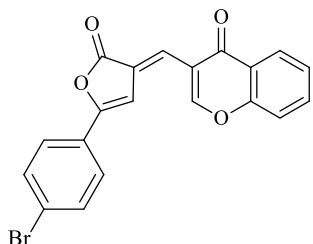
4.3.3 (E)-3-[(5-(4-Хлорфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-он (3c)



Желтые кристаллы. Выход- 0.65 г (62%) *метод А*; 0.22 г (63%) *метод Б*. $T_{\text{пл}} = 284-285\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1757 (O-C=O), 1649 (C=O), 1615 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ДМСО- d_6): 7.41 (с, 1H, =CH-), 7.56 (д, $J = 7.0$, 1H, Ar-H), 7.66-7.59 (м, 2H, Ar-H), 7.66 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.77 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 7.90-7.83 (м, 3H, Ar-H), 8.16 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 9.10 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 103.1 (C-

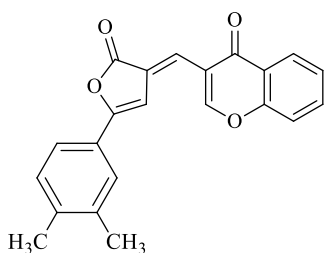
H_{Furanone}), 119.2, 119.3, 123.4, 125.1, 125.9, 126.0 (=C-H), 126.1, 126.8, 127.4, 127.5, 129.8, 135.5, 154.9, 155.1, 156.3, 157.4, 159.0 (C-H_{Chromone}), 168.8 (O-C=O), 175.2 (C=O). Вычислено, %: C: 68.49; H: 3.16; Cl: 10.11. C₂₀H₁₁ClO₄. Найдено, %: C: 68.54; H: 3.35, Cl: 10.20.

4.3.4 (E)-3-[(5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-он (3d)



Желтые кристаллы. Выход – 0.97 г (82%) *метод А*; 0.36 г (90%) *метод В*. Т_{пл} = 271-272 °С (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 1755 (O-C=O), 1649 (C=O), 1614 (C=C); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 7.42 (с, 1H, =C-H), 7.57 (т, J = 7.6, 1H, Ar-H), 7.67 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.79-7.74 (м, 5H, Ar-H), 7.88 (т, J = 7.0, 1H, Ar-H), 8.16 (д, J = 8.0, 1H, Ar-H), 9.09 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 103.2 (C-H_{Furanone}), 119.2, 119.8, 123.5, 124.1, 124.5, 125.9 (=C-H), 126.1, 126.8, 127.5, 127.6, 132.7, 134.7, 154.5, 155.3, 155.9, 156.3, 157.1 (C-H_{Chromone}), 168.4 (O-C=O), 175.2 (C=O). Вычислено, %: C: 60.78; H: 2.81; Br: 20.22. C₂₀H₁₁BrO₄. Найдено, %: C: 60.54; H: 2.98; Br: 20.09.

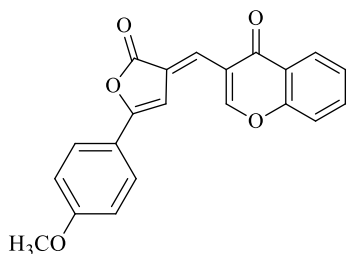
4.3.5 (E)-3-[(5-(3,4-Диметилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-он (3e)



Желтые кристаллы. Выход – 0.68 г (66%) *метод А*; 0.23 г (68%) *метод В*. Т_{пл} = 232-233 °С (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 1761 (O-C=O), 1651 (C=O), 1612 (C=C); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО-*d*₆): 2.27 (неразрешен. с, 6H, 2CH₃), 7.29 (д, J = 8.0, 1H, Ar-H), 7.34 (с, 1H, =C-H), 7.50 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.56 (т, J = 8.1, 2H, Ar-H), 7.62 (с, 1H, Ar-H), 7.75 (д, J = 8.4, 1H, Ar-H), 7.87 (т, J = 7.0, 1H, Ar-H), 8.15 (д, J = 8.0, 1H, Ar-H), 9.08 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО-*d*₆): 19.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 101.3 (C-H_{Furanone}), 119.2, 119.8, 123.3, 124.3 (=C-H), 124.3, 125.4, 125.7, 126.1, 126.6, 126.8, 130.7, 135.4, 137.7, 140.2, 155.9, 156.6, 159.2 (C-H_{Chromone}), 168.9 (O-C=O),

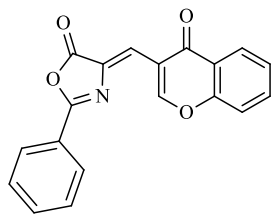
175.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С: 76.73; Н: 4.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Найдено, %: С: 76.97; Н: 4.86.

4.3.6 (E)-3-[(5-(4-Метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-он (3f)



Желтые кристаллы. Выход – 0.60 г (58%) *метод А*; 0.21 г (60%) *метод В*. $T_{\text{пл}} = 241\text{--}242\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1764 ($\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1614 ($\text{C}=\text{C}$); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO}-d_6$): 3.82 (с, 3H, OCH_3), 7.09 (д, $J = 8.8$, 2H, Ar-H), 7.31 (с, 1H, $=\underline{\text{CH}}-$), 7.44 (с, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.54 (т, $J = 8.1$, 1H, Ar-H), 7.74-7.79 (м, 3H, Ar-H), 7.87 (т, $J = 8.7$, 1H, Ar-H), 8.15 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 9.06 (с, 1H, $\text{C}-\text{H}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 55.9 (OCH_3), 100.2 ($\underline{\text{C}}-\text{H}_{\text{Furanone}}$), 115.2, 119.2, 119.9, 120.6, 123.4 ($=\underline{\text{CH}}-$), 124.7, 125.4, 126.1, 126.3, 126.7, 127.6, 129.4, 130.2, 135.4, 155.9, 156.5, 158.9 ($\underline{\text{C}}-\text{H}_{\text{Chromone}}$), 168.9 ($\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 175.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С: 72.83; Н: 4.07. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Найдено, %: С: 72.99; Н: 4.32.

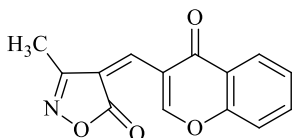
4.4 Синтез (Z)-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7)



Смесь 2 ммоль 4-оксо-4H-хромен-3-карбоксальдегида (2), 2 ммоль гипшуровой кислоты (6) и 1.6 ммоль безводного ацетата натрия кипятят 1 час в 10 мл пропионового ангидрида при температуре 100 $^{\circ}\text{C}$. Выпавшие кристаллы 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из тетрахлорметана и сушат [120]. Желтые кристаллы. Выход – 0.52 г (82%). $T_{\text{пл}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CCl_4); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1793 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1649 ($\text{C}=\text{O}$), 1613 ($\text{C}=\text{N}$), 1562 ($\text{C}=\text{C}$); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, CDCl_3): 7.48 (т, $J = 8.1$, 1H, Ar-H), 7.53-7.57 (м, 3H, Ar-H), 7.64 (т, $J = 8.1$, 1H, Ar-H), 7.72-7.76 (м, 2H, Ar-H и $=\underline{\text{CH}}-$), 8.15 (д, $J = 8.0$, 2H, Ar-H), 8.32 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 9.73 (с, 1H, $\text{C}-\text{H}_{\text{Chromone}}$).

$\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., CDCl_3): 118.3, 119.3, 121.4 ($=\underline{\text{C}}\text{H}-$), 123.8, 125.4, 126.1, 126.1, 126.6, 128.5, 129.0, 131.3, 133.2, 133.6, 134.3, 155.9, 161.2 ($\underline{\text{C}}-\text{H}_{\text{Chromone}}$), 164.2, 166.0 ($\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 174.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С: 71.92; Н: 3.49; N: 4.41. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Найдено, %: С: 71.80; Н: 3.58; N: 4.39.

4.5 Синтез (Z)-3-метил-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4H)-она (10)



Смесь 1.2 ммоль гидроксилamina солянокислого (9) и 1 ммоль ацетоуксусного эфира (8) в 10 мл этилового спирта помещают в плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и дефлегматором, и нагревают при постоянном перемешивании при температуре 80 °С до полного растворения гидроксилamina. Затем в реакционную смесь добавляют 0.9 ммоль 4-оксо-4H-хромен-3-карбоксальдегида (2), продолжая перемешивание в течение 30 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат. Желтые кристаллы. Выход – 0.20 г (87%). $T_{\text{пл}} = 216-217$ °С (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1739 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1656 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1588 ($\text{C}=\text{C}$); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, CDCl_3): 2.35 (с, 3H, CH_3), 7.53 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar-H), 7.59 (д, $J = 8.4$, 1H, Ar-H), 7.73-7.83 (м, 1H, Ar-H), 8.06 (с, 1H, $=\underline{\text{C}}\text{H}-$), 8.30 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 10.43 (с, 1H, $\text{C}-\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., CDCl_3): 11.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 118.8, 119.9, 121.5, 123.6, 126.6, 126.7, 129.1, 135.0, 139.5 ($=\underline{\text{C}}\text{H}-$), 155.9, 163.6 ($\underline{\text{C}}-\text{H}_{\text{Chromone}}$), 169.1 ($\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 174.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С: 65.88; Н: 3.55; N: 5.49. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4$. Найдено, %: С: 65.92; Н: 3.63; N: 5.37.

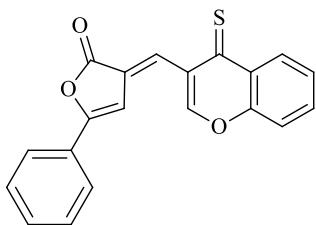
4.6 Синтез (E)-5-арил-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-онов (12a-f) (общая методика)

Метод А. Смесь 3 ммоль соответствующего (E)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-она (3a-f), 3 ммоль реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (11) и 10 мл

бензола (или толуола) помещают в плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и дефлегматором, нагревают при постоянном перемешивании от 35 до 70 мин при температуре 80 °С (или 90 °С). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (или толуола) и сушат.

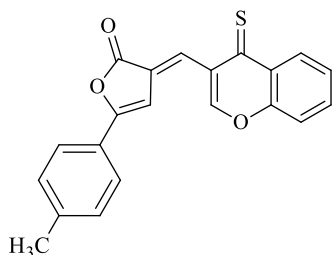
Метод Б. В виалу из борсиликатного стекла, снабжённую магнитной мешалкой, помещают 3 ммоль соответствующего (*E*)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a-f**), 3 ммоль реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (**11**) и 5 мл бензола (или толуола). Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию от 8 до 50 мин при температуре 90 °С (или 95 °С) при скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (или толуола) и сушат.

4.6.1 (*E*)-5-Фенил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-он (**12a**)



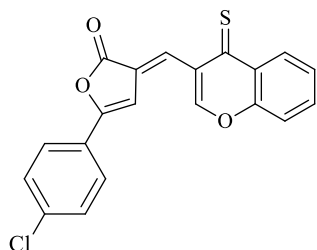
Оранжевые кристаллы. Выход – 0.55 г (55%) (бензол), 0.59 г (59%) (толуол) *метод А*; 0.65 г (65%) (бензол), 0.70 г (70%) (толуол) *метод Б*. $T_{пл} = 217-218\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1757 (O-C=O), 1613 (C=C), 1175 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$): 7.45-7.61 (м, 4H, 3H Ar-H и C-H_{Furanone}), 7.62 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 7.79-7.91 (м, 4H, 3H Ar-H и =CH-), 7.95 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar-H), 8.53 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 8.94 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 101.4 (C-H_{Furanone}), 119.3, 119.7, 123.4, 123.9, 125.6, 125.7, 126.4, 127.9, 128.6, 129.6 (=CH-), 130.3, 131.3, 135.8, 150.5, 152.1 (C-H_{Chromenthion}), 155.9, 156.8, 168.4 (C=O), 200.6 (C=S). Вычислено, %: C: 72.27; H: 3.64; S: 9.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 72.11; H: 3.42; S: 9.54. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.6.2 (E)-3-[(4-Тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-5-(п-толил)фуран-2(3H)-он (12b)



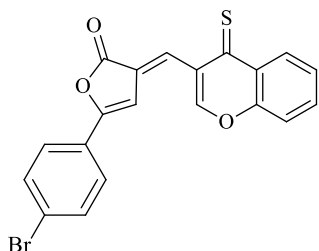
Оранжевые кристаллы. Выход – 0.58 г (56%) (бензол), 0.60 г (58%) (толуол) *метод А*; 0.75 г (72%) (бензол), 0.79 г (76%) (толуол) *метод В*. $T_{пл} = 226-227\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1759 (O-C=O), 1598 (C=C), 1190 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 2.36 (с, 3H, CH_3), 7.34 (д, $J = 8.0$, 2H, Ar-H), 7.48 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.61 (т, $J = 8.1$, 1H, Ar-H), 7.72 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar-H), 7.79-7.82 (м, 2H, Ar-H и =CH-), 7.93 (т, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.53 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 21.7 (CH_3), 100.6 (C-H_{Furanone}), 119.6, 119.7, 123.2, 123.9, 125.4, 125.7, 126.5, 127.9, 128.6, 128.9 (=CH-), 130.2, 135.9, 141.4, 150.5, 151.7 (C-H_{Chromenthion}), 155.9, 156.9, 168.5 (C=O), 200.6 (C=S). Вычислено, %: C: 72.81; H: 4.07; S: 9.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 72.69; H: 4.10; S: 9.30.

4.6.3 (E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (12c)



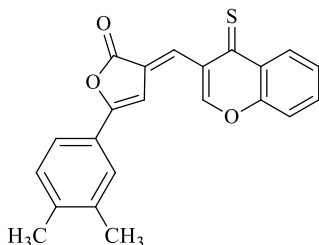
Оранжевые кристаллы. Выход – 0.65 г (59%) (бензол), 0.66 г (60%) (толуол) *метод А*; 0.86 г (78%) (бензол), 0.94 г (85%) (толуол) *метод В*. $T_{пл} = 234-235\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1759 (O-C=O), 1607 (C=C), 1172 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 7.54-7.67 (м, 4H, 3H Ar-H и C-H_{Furanone}), 7.79-7.91 (м, 4H, 3H Ar-H и =CH-), 7.94 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.53 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 102.1 (C-H_{Furanone}), 119.2, 119.6, 123.4, 123.9, 125.5, 125.8, 126.4, 127.4 (=CH-), 127.9, 128.6, 130.3, 131.3, 135.7, 150.5, 152.1 (C-H_{Chromenthion}), 155.9, 156.7, 168.4 (C=O), 200.6 (C=S). Вычислено, %: C: 65.49; H: 3.02; Cl: 9.67; S: 8.74. $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 65.21; H: 3.08; Cl: 9.38%; S: 8.41%.

4.6.4 (E)-5-(4-Бромфенил)-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (12d)



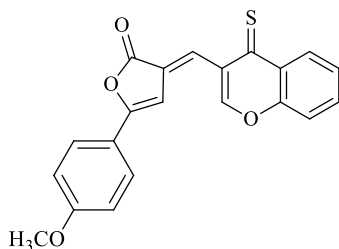
Оранжевые кристаллы. Выход – 0.76 г (62%) (бензол), 0.75 г (61%) (толуол) *метод А*; 0.98 г (80%) (бензол), 1.07 г (87%) (толуол) *метод В*. $T_{пл} = 228-230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1776 (O-C=O), 1605 (C=C), 1175 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$): 7.58-7.65 (м, 2H, Ar-H и C-H_{Furanone}), 7.72-7.75 (м, 4H, 3H Ar-H и =CH-), 7.83 (т, $J = 7.7$, 2H, Ar-H), 7.95 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar-H), 8.53 (д, $J = 8.3$, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 102.3 (C-H_{Furanone}), 119.0, 119.5, 123.4, 123.9, 125.4, 125.9, 126.4, 127.5 (=CH-), 127.9, 128.6, 130.4, 131.4, 135.5, 150.3, 152.0 (C-H_{Chromenthion}), 155.8, 156.7, 168.3 (C=O), 200.6 (C=S). Вычислено, %: C: 58.41; H: 2.70; Br: 19.43; S: 7.80. $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 58.49; H: 2.64; Br: 19.51; S: 7.71.

4.6.5 (E)-5-(3,4-Диметилфенил)-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (12e)



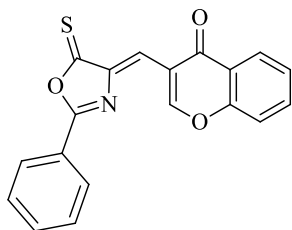
Оранжевые кристаллы. Выход – 0.59 г (55%) (бензол), 0.63 г (58%) (толуол) *метод А*; 0.83 г (77%) (бензол), 0.86 г (80%) (толуол) *метод В*. $T_{пл} = 209-210\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1761 (O-C=O), 1605 (C=C), 1172 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$): 2.27 (с, 6H, 2CH₃), 7.28 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 7.46 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.55 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 7.57-7.65 (м, 2H, Ar-H), 7.76-7.85 (м, 2H, Ar-H и =CH-), 7.94 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.53 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 19.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 100.4 (C-H_{Furanone}), 119.6, 119.7, 123.4, 123.9, 125.7, 126.7, 127.9, 128.6 (=CH-), 128.8, 130.6, 135.9, 137.6, 140.3, 150.6, 151.7 (C-H_{Chromenthion}), 155.9, 157.1, 168.6 (C=O), 200.7 (C=S). Вычислено, %: C: 73.31; H: 4.47, S: 8.90. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 73.37; H: 4.28; S: 8.78.

4.6.6 (E)-5-(4-Метоксифенил)-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (12f)



Оранжевые кристаллы. Выход – 0.70 г (64%) (бензол), 0.76 г (70%) (толуол) *метод А*; 0.89 г (82%) (бензол), 0.98 г (90%) (толуол) *метод В*. $T_{пл} = 224-225\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1754 (O-C=O), 1603 (C=C), 1169 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ДМСО- d_6): 3.82 (с, 3H, OCH₃), 7.09 (д, $J = 8.3$, 2H, Ar-H), 7.40 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.61 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 7.73-7.88 (м, 4H, 3H Ar-H и =CH-), 7.94 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.54 (д, $J = 8.3$, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ДМСО- d_6): 55.9 (OCH₃), 99.4 (C-H_{Furanone}), 119.6, 119.8, 123.2, 123.9, 125.2, 125.7, 126.3, 127.7 (=CH-), 127.8, 128.5, 130.2, 135.9, 141.4, 150.4, 151.6 (C-H_{Chromenthion}), 155.8, 156.8, 168.8 (C=O), 200.9 (C=S). Вычислено, %: C: 69.60; H: 3.89; S: 8.85. C₂₁H₁₄O₄S. Найдено, %: C: 69.49; H: 3.64; S: 8.64.

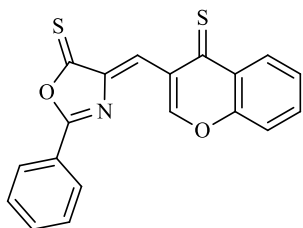
4.7 Синтез 3-[(2-фенил-5-тиоксооксазол-4(5H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-она (18)



Смесь 2 ммоль (Z)-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 2 ммоль реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (11) и 10 мл бензола (или толуола) помещают в плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и дефлегматором, нагревают при постоянном перемешивании 50 мин при температуре 80 $^{\circ}\text{C}$ (или 90 $^{\circ}\text{C}$). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (или толуола) и сушат. Оранжевые кристаллы. Выход – 0.42 г (63%) (бензол), 0.58 г (86%) (толуол). $T_{пл} = 204-205\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1685 (C=O), 1605 (C=N), 1510 (C=C); 1249 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, CDCl₃): 7.10-7.17 (м, 2H, Ar-H), 7.29-7.35 (м, 1H, Ar-H), 7.42-7.60 (м, 4H, Ar-H), 7.86 (д, $J = 7.5$, 2H, Ar-H), 8.62 (с, 1H, =CH-), 8.99 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.,

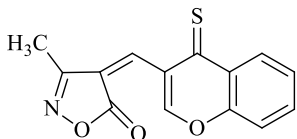
CDCl₃): 118.8, 119.9, 122.1 (=CH-), 122.2, 123.5, 123.7, 125.8, 126.1, 127.2, 128.9, 129.5, 130.7, 131.9, 132.5, 135.1, 149.5 (C-H_{Chromone}), 158.8, 165.7 (C=O), 179.8 (C=S). Вычислено, %: C: 68.46; H: 3.33; N: 4.20; S: 9.62. C₁₉H₁₁NO₃S. Найдено, %: C: 68.58; H: 3.18; N: 4.32; S: 9.50.

4.8 Синтез 2-фенил-4-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]оксазол-5(4H)-тиона (19)



В виалу из борсиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1 ммоль (Z)-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 3 ммоль реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (11) и 8 мл бензола (или толуола). Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 15 мин при температуре 90 °C (или 95 °C) при скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (или толуола) и сушат. Темно-красные кристаллы. Выход – 0.18 г (51%) (бензол), 0.26 г (74%) (толуол). T_{пл} = 240-241 °C (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν, см⁻¹: 1603 (C=N), 1525 (C=C); 1259 (C=S); 1117 (C=S); ЯМР ¹H (ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, CDCl₃): 7.29-7.36 (м, 4H, Ar-H), 7.45-7.52 (м, 3H, Ar-H), 7.96 (д, J = 7.6, 2H, Ar-H), 8.69 (с, 1H, =CH-), 10.45 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., CDCl₃): 117.8 (=CH-), 119.4, 119.6, 121.9, 123.1, 124.1, 125.9, 126.2, 127.5, 128.5, 129.9, 130.4, 131.5, 132.6, 138.3, 149.6 (C-H_{Chromenthion}), 159.7, 179.8 (C=S), 191.5 (C=S). Вычислено, %: C: 65.31; H: 3.17; N: 4.01; S: 18.35. C₁₉H₁₁NO₂S₂. Найдено, %: C: 65.47; H: 3.04; N: 4.16; S: 18.40.

4.9 Синтез 3-метил-4-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4H)-она (20)



Метод А. Смесь 2 ммоль (Z)-3-метил-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4H)-она (10), 2 ммоль

реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (**11**) и 10 мл толуола (или бензола) помещают в плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и дефлегматором, нагревают при постоянном перемешивании 40 мин при температуре 90 °С (или 80 °С). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола (или бензола) и сушат.

Метод Б. В виалу из борсиликатного стекла, снабжённую магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль (Z)-3-метил-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилениз]оксазол-5(4H)-она (**10**), 2 ммоль реагента Лавессона (2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиафосфетан-2,4-дисульфида) (**11**) и 5 мл толуола (или бензола). Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 10 мин при температуре 95 °С (или 90 °С) при скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола (или бензола) и сушат. Красно-кирпичные кристаллы. Выход – 0.28 г (52%) (бензол), 0.33 г (65%) (толуол) *метод А*; 0.31 г (58%) (бензол), 0.41 г (76%) (толуол) *метод Б*. $T_{пл} = 203-204\text{ }^{\circ}\text{C}$ (бензол/толуол); ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 1732 (O-C=O), 1617 (C=N), 1593 (C=C), 1127 (C=S); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, CDCl_3): 2.36 (с, 3H, CH_3), 7.53 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar-H), 7.57 (д, $J = 8.4$, 1H, Ar-H), 7.74-7.84 (м, 1H, Ar-H), 8.53 (с, 1H, =CH-), 8.65 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 9.76 (с, 1H, C-H_{Chromenthion}); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., CDCl_3): 11.6 (CH_3), 118.9, 120.1, 125.6, 127.4, 129.2, 134.9, 137.9, 144.3 (=CH-), 150.2, 155.0, 161.2 (C-H_{Chromenthion}), 168.7 (O-C=O), 201.1 (C=S). Вычислено, %: C: 61.98; H: 3.34; N: 5.16; S: 11.82. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Найдено, %: C: 61.79; H: 3.40; N: 5.06; S: 11.84.

4.10 Синтез (E)-3-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилениз]-5-арилфуран-2(3H)-онов (**21a-f**) (общая методика)

Метод А. В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, помещают 2 ммоль соответствующего (E)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-она (**3a-f**), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл

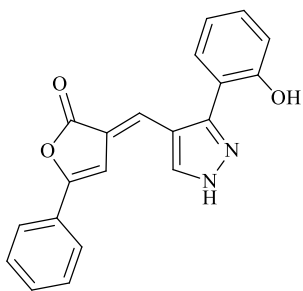
этилового спирта и кипятят реакционную смесь 35 мин. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат.

Метод Б. В виалу из борсиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль соответствующего (E)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-она (**3a-f**), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 10 мин при температуре 80 °C при скорости перемешивания 600 об/мин. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат.

Метод В. Смесь 2 ммоль соответствующего (E)-5-арил-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-она (**12a-f**), 2 ммоль гидразин моногидрата в 5 мл этилового спирта помещают в плоскодонную колбу, снабженную дефлегматором, и нагревают при температуре 78 °C при постоянном перемешивании в течение 35 минут. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат.

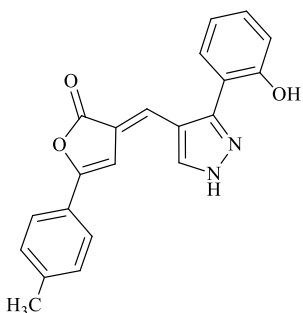
Метод Г. В виалу из борсиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль соответствующего (E)-5-арил-3-[(4-тиоксо-4H-хромен-3-ил)метилен]фуран-2(3H)-она (**12a-f**), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 10 мин при температуре 80 °C при скорости перемешивания 600 об/мин. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат.

4.10.1 (E)-3-[(3-(2-Гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3H)-он (21a)



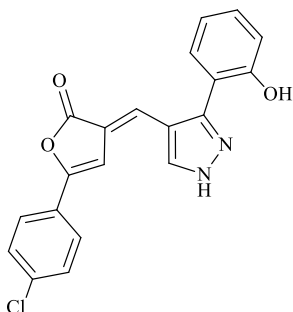
Желтые кристаллы. Выход – 0.53 г (81%) *метод А*; 0.57 г (86%) *метод Б*; 0.60 г (90%) *метод В*; 0.59 г (89%) *метод Г*. $T_{пл} = 175-177\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3435 (NH), 1742 (O-C=O), 1625 (C=N), 1211 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 7.02-7.09 (м, 2H, Ar-H), 7.33-7.37 (м, 2H, 1H Ar-H и C-H_{Furanone}), 7.43 (с, 1H, =CH-), 7.46-7.55 (м, 4H, Ar-H), 7.82-7.88 (м, 2H, Ar-H), 8.59 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.56 (уш. с, 1H, NH), 12.77 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 100.9 (C-H_{Furanone}), 116.6, 119.7, 122.4, 125.0, 125.1, 126.6 (=CH-), 126.9, 128.7, 128.8, 128.9, 129.9, 130.2, 130.4, 130.5, 143.8 (C-H_{Pyrazole}), 154.7, 154.7, 155.6, 168.7 (C=O). Вычислено, %: C: 72.72; H: 4.27; N: 8.48. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C: 72.51; H: 4.32; N: 8.20.

4.10.2 (E)-3-[(3-(2-Гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-5-(п-толил)фуран-2(3H)-он (21b)



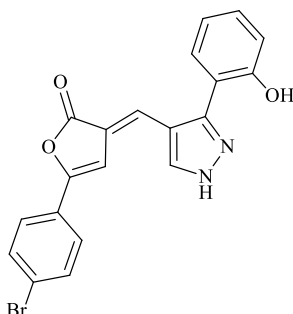
Желтые кристаллы. Выход – 0.48 г (70%) *метод А*; 0.57 г (82%) *метод Б*; 0.45 г (65%) *метод В*; 0.58 г (85%) *метод Г*. $T_{пл} = 134-135\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3500 (NH), 1750 (O-C=O), 1627 (C=N), 1245 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон- d_6): 2.39 (с, 3H, CH₃), 6.99-7.10 (м, 2H, Ar-H), 7.28-7.37 (м, 4H, 3H, Ar-H и 1H, C-H_{Furanone}), 7.40 (с, 1H, =CH-), 7.47-7.59 (м, 1H, Ar-H), 7.75 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar-H), 8.58 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.57 (уш. с, 1H, NH), 12.87 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 20.6 (CH₃), 100.1 (C-H_{Furanone}), 116.5, 119.8, 122.6, 125.1, 125.2, 125.9 (=CH-), 128.3, 129.3, 129.3, 129.5, 130.3, 130.4, 140.4, 141.6, 143.9 (C-H_{Pyrazole}), 149.9, 154.9, 155.6, 168.8 (C=O). Вычислено, %: C: 73.24; H: 4.68; N: 8.13. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C: 73.32; H: 4.54; N: 8.01.

4.10.3 (E)-5-(4-Хлорфенил)-3-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (21c)



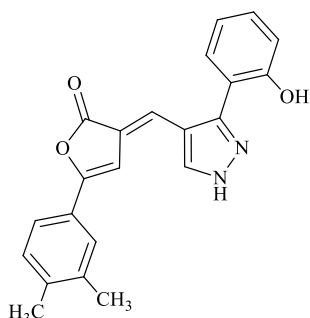
Желтые кристаллы. Выход – 0.66 г (90%) *метод А*; 0.64 г (87%) *метод Б*; 0.52 г (71%) *метод В*; 0.66 г (90%) *метод Г*. $T_{пл} = 241-242\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3505 (NH), 1742 (O-C=O), 1627 (C=N), 1247 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 6.98-7.11 (м, 2H, Ar-H), 7.31-7.40 (м, 2H, Ar-H), 7.43 (с, 2H, C-H_{Furanone} и =CH-), 7.54 (д, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 7.87 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar-H), 8.58 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.52 (уш. с, 1H, NH), 12.88 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 101.7 (C-H_{Furanone}), 116.5, 119.8, 122.1, 126.5, 127.4 (=CH-), 127.5, 129.0, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 133.5, 135.2, 141.1, 143.9 (C-H_{Pyrazole}), 153.5, 153.5, 155.5, 168.5 (C=O). Вычислено, %: C: 65.85; H: 3.59; N: 7.68; Cl: 9.72. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C: 65.54; H: 3.41; N: 7.39; Cl: 9.60.

4.10.4 (E)-5-(4-Бромфенил)-3-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (21d)



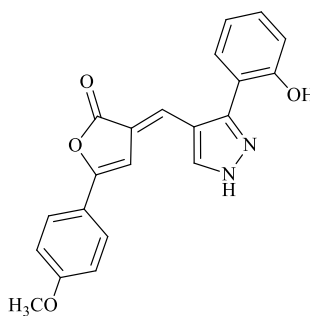
Желтые кристаллы. Выход – 0.61 г (75%) *метод А*; 0.73 г (89%) *метод Б*; 0.58 г (71%) *метод В*; 0.65 г (79%) *метод Г*. $T_{пл} = 190-191\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3503 (NH), 1752 (O-C=O), 1627 (C=N), 1245 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 6.95-7.11 (м, 2H, Ar-H), 7.35 (т, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 7.45 (с, 2H, C-H_{Furanone} и =CH-), 7.48 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar-H), 7.64-7.71 (м, 2H, Ar-H), 7.80 (д, $J = 8.3$, 2H, Ar-H), 8.58 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.49 (уш. с, 1H, NH), 12.84 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 101.8 (C-H_{Furanone}), 115.3, 116.5, 119.8, 122.0, 123.5, 126.1, 126.2, 126.8, 127.5 (=CH-), 127.8, 129.1, 130.2, 130.5, 132.1, 135.2, 143.9 (C-H_{Pyrazole}), 153.5, 155.5, 168.5 (C=O). Вычислено, %: C: 58.70; H: 3.20; N: 6.85; Br: 19.53. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C: 58.76; H: 3.02; N: 6.56; Br: 19.48.

4.10.5 (E)-5-(3,4-Диметилфенил)-3-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3H)-он (21e)



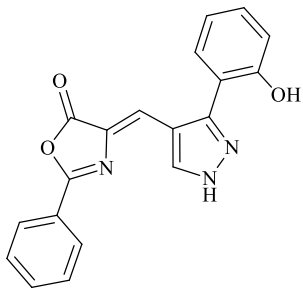
Желтые кристаллы. Выход – 0.51 г (72%) *метод А*; 0.57 г (80%) *метод В*; 0.48 г (67%) *метод В*; 0.55 г (78%) *метод Г*. $T_{пл} = 166-168\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3503 (NH), 1752 (O-C=O), 1629 (C=N), 1247 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон- d_6): 2.32 (неразрешен. с, 6H, 2CH₃), 6.99-7.10 (м, 2H, Ar-H), 7.28 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.31-7.43 (м, 3H, 2H, Ar-H и 1H, =CH-), 7.50 (д, $J = 7.7$, 1H, Ar-H), 7.59 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 7.64 (с, 1H, Ar-H), 8.57 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.54 (уш. с, 1H, NH), 12.87 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 18.9 (CH₃), 18.9 (CH₃), 99.9 (C-H_{Furanone}), 116.5, 119.8, 122.7, 126.1, 125.7 (=CH-), 128.2, 129.3, 129.4, 129.6, 130.1, 130.3, 137.2, 139.1, 139.2, 143.9 (C-H_{Pyrazole}), 149.9, 154.9, 155.1, 168.9 (C=O). Вычислено, %: C: 73.73; H: 5.06; N: 7.82. C₂₂H₁₈N₂O₃. Найдено, %: C: 73.70; H: 4.92; N: 7.97.

4.10.6 (E)-3-[(3-(2-Гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-5-(4-метоксифенил)фуран-2(3H)-он (21f)



Желтые кристаллы. Выход – 0.49 г (69%) *метод А*; 0.53 г (74%) *метод В*; 0.46 г (65%) *метод В*; 0.51 г (71%) *метод Г*. $T_{пл} = 120-122\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3499 (NH), 1751 (O-C=O), 1628 (C=N), 1240 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон- d_6): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 7.01-7.08 (м, 4H, Ar-H), 7.17 (с, 1H, C-H_{Furanone}), 7.32-7.38 (м, 2H, Ar-H + =CH-), 7.52 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar-H), 7.80 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar-H), 8.55 (с, 1H, C-H_{Pyrazole}), 9.59 (уш. с, 1H, NH), 12.86 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 54.9 (OCH₃), 98.9 (C-H_{Furanone}), 116.5, 119.7, 122.9, 124.9, 124.9 (=CH-), 126.8, 128.4, 129.3, 129.7, 130.1, 130.2, 130.4, 131.9, 141.5, 143.9 (C-H_{Pyrazole}), 154.9, 155.6, 161.4, 168.9 (C=O). Вычислено, %: C: 69.99; H: 4.48; N: 7.77. C₂₁H₁₆N₂O₄. Найдено, %: C: 69.74; H: 4.51; N: 7.72.

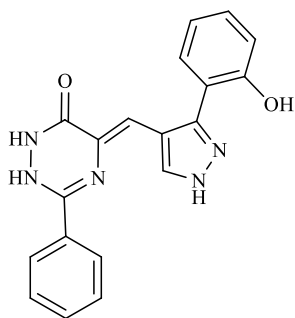
4.11 Синтез 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (22)



Метод А. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 2 ммоль 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта и кипятят реакционную смесь 30 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат.

Метод Б. В виалу из боросиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 10 мин при температуре 80 °С при скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат. Желтые кристаллы. Выход – 0.42 г (63%) *метод А*; 0.50 г (75%) *метод Б*. $T_{пл} = 263-265\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3486 (NH), 1798 (O-C=O), 1661 (C=N), 1216 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 6.95 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar-H), 7.03 (д, $J = 8.1$, 1H, Ar-H), 7.08 (с, 1H, =CH-), 7.24-7.38 (м, 2H, Ar-H), 7.60 (т, $J = 7.6$, 2H, Ar-H), 7.68 (т, $J = 7.3$, 1H, Ar-H), 8.08-8.15 (м, 2H, Ar-H), 8.70 (с, 1H, C-H_{pyrazole}), 10.12 (с, 1H, NH), 13.52 (с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 114.6, 116.6, 119.8, 125.2 (=CH-), 125.5, 125.9, 128.1, 128.1, 129.4, 129.7, 130.5, 131.7, 131.9, 133.5, 143.9 (C-H_{pyrazole}), 155.4, 160.9, 161.3, 167.3 (C=O). Вычислено, %: C: 68.88; H: 3.95; N: 12.68. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено, %: C: 68.87; H: 3.74; N: 12.75.

4.12 Синтез 5-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-3-фенил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-6(5H)-она (23)

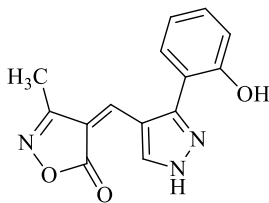


Метод А. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 2 ммоль 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 4 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта и кипятят реакционную смесь 1.5 часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат.

Метод Б. В виалу из боросиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7), 4 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 20 мин при температуре 80 °С при скорости перемешивания 600 об/мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат.

Метод В. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 2 ммоль 4-[(5-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилен]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (22), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта и кипятят реакционную смесь 1 час. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта и сушат. Белые кристаллы. Выход – 0.50 г (72%) *метод А*; 0.57 г (83%) *метод Б*; 0.54 г (78%) *метод В*. $T_{пл} = 237-238\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3417, 3313, 3274 (NH), 1652 (C=O), 1591 (C=N), 1215 (C-N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 6.86-7.04 (м, 2H, Ar-H), 7.13 (с, 1H, =CH-), 7.18-7.34 (м, 2H, Ar-H), 7.50-7.64 (м, 3H, Ar-H), 7.67 (с, 1H, C-H_{pyrazole}), 8.06 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar-H), 9.84 (д, 2H, NH_{triazine}), 9.94 (с, 1H, NH_{pyrazole}), 13.06 (с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 114.4, 116.5, 119.5, 123.9 (=CH-), 124.0, 126.1, 126.8, 128.2, 128.9, 130.9, 131.7, 132.1, 134.2, 138.8 (C-H_{pyrazole}), 141.0, 155.7, 159.9, 161.6, 166.4 (C=O). Вычислено, %: C: 66.08; H: 4.38; N: 20.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено, %: C: 66.15; H: 4.17; N: 20.51.

4.13 Синтез 4-[(3-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метилден]-3-метилизоксазол-5(4H)-она (24)



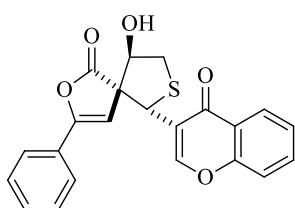
Метод А. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 2 ммоль 3-метил-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилден]изоксазол-5(4H)-она (**10**), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта и кипятят реакционную смесь 1 час. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат.

Метод Б. В виалу из боросиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 2 ммоль 3-метил-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метилден]изоксазол-5(4H)-она (**10**), 2 ммоль гидразин моногидрата, 5 мл этилового спирта. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Проводят реакцию 10 мин при температуре 80 °C при скорости перемешивания 600 об/мин. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе и остаток затирают в воде, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат. Оранжевые кристаллы. Выход – 0.39 г (72%) *метод А*; 0.44 г (81%) *метод Б*. $T_{пл} = 198-199\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3500 (ОН), 3449 (NH), 1739 (O=C=O), 1615 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 2.21 (с, 3H, CH_3), 6.99-7.13 (м, 2H, Ar-H), 7.38 (т, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 7.54 (д, $J = 7.8$, 1H, Ar-H), 7.71 (с, 1H, =CH-), 9.32 (с, 1H, C-H_{pyrazole}), 9.45 (с, 1H, NH), 13.09 (с, 1H, OH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 10.4 (CH_3), 116.6, 120.0, 121.8, 123.1, 126.5, 126.9, 130.9, 131.0, 140.4 (=CH-), 149.9 (C-H_{pyrazole}), 155.3, 161.2, 169.3 (C=O). Вычислено, %: C: 62.45; H: 4.12; N: 15.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено, %: C: 62.54; H: 4.20; N: 15.42.

4.14 Синтез 3-(3-арил-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4H-хромен-4-онов (26a-f) (общая методика)

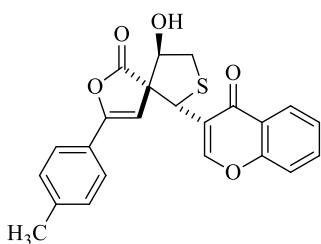
Суспензию, содержащую 1.5 ммоль 1,4-дитиан-2.5-диола (**25**) и 2 ммоль соответствующего (*E*)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3a-f**) в 20 мл ацетонитрила, перемешивают при комнатной температуре от 9 до 12 часов. По окончании реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении на ротаторном испарителе, а полученный остаток промывают смесью EtOAc/гексан (1:1) и сушат.

4.14.1 3-(9-Гидрокси-1-оксо-3-фенил-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4*H*-хромен-4-он (**26a**)



Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.41 г (69%). $T_{пл} = 191-192\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3493 (OH), 1781 (O=C=O), 1637 (C=O), 1608 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.16 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH_2), 3.29 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH_2), 4.76 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.1$, $J = 1.5$, 1H, CH-OH), 5.10 (с, 1H, CH-S), 5.19 (д, $J = 7.9$, 1H, OH), 6.12 (с, 1H, C- $\text{H}_{\text{Furanone}}$), 7.32-7.43 (м, 4H, Ar-H), 7.50-7.59 (м, 3H, Ar-H), 7.73 (т, $J = 8.7$, 1H, Ar-H), 8.01 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.55 (с, 1H, C- $\text{H}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 34.9 (CH_2), 43.6 (CH-S), 64.5, 81.7 (CH-OH), 100.3 (C- $\text{H}_{\text{Furanone}}$), 118.1, 121.6, 122.9, 124.8, 125.4, 125.5, 128.5, 128.6, 129.6, 134.0, 153.3, 155.7, 156.1, 156.8, 157.9 (C- $\text{H}_{\text{Chromone}}$), 175.9 (C=O), 176.8 (O-C=O). Вычислено, %: C: 67.33; H: 4.11; S: 8.17. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$. Найдено, %: C: 67.47; H: 4.24; S: 8.03.

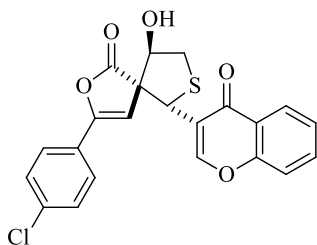
4.14.2 3-(9-Гидрокси-1-оксо-3-(*p*-толил)-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4*H*-хромен-4-он (**26b**)



Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.40 г (67%). $T_{пл} = 202-203\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3481 (OH), 1769 (O=C=O), 1644 (C=O), 1612 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.18 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH_2), 3.33 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH_2), 4.71 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.0$, $J = 1.6$, 1H, CH-OH), 5.11 (с, 1H, CH-S), 5.17 (д, $J = 8.0$, 1H, OH), 6.15 (с, 1H, C-

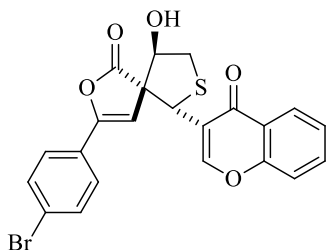
$\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.31-7.45 (м, 3H, Ar-H), 7.54-7.58 (м, 3H, Ar-H), 7.74 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.00 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.59 (с, 1H, C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 21.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 34.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 43.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-S}$), 64.6, 81.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 100.3 ($\underline{\text{C}}\text{-H}_{\text{Furanone}}$), 118.2, 121.4, 122.9, 124.9, 124.9, 125.9, 127.9, 128.4, 129.3, 134.1, 153.7, 155.6, 156.3, 156.8, 157.9 (C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$), 175.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 176.8 (O- $\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: C: 67.97; H: 4.46; S: 7.89. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$. Найдено, %: C: 67.82; H: 4.59; S: 7.70.

4.14.3 3-(3-(4-Хлорфенил)-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4H-хромен-4-он (26с)



Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.44 г (68%). $T_{\text{пл}} = 225-226\text{ }^\circ\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3489 (OH), 1785 (O- $\text{C}=\text{O}$), 1647 (C=O), 1601 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.15 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.29 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.80 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.2$, $J = 1.4$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 5.12 (с, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H-S}$), 5.21 (д, $J = 7.9$, 1H, OH), 6.15 (с, 1H, C- $\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.34-7.46 (м, 3H, Ar-H), 7.52-7.63 (м, 3H, Ar-H), 7.75 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.10 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.57 (с, 1H, C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 34.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H-S}$), 64.6, 81.8 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 100.3 ($\underline{\text{C}}\text{-H}_{\text{Furanone}}$), 118.4, 121.5, 123.1, 124.7, 125.4, 125.7, 128.4, 128.7, 129.3, 134.2, 153.2, 155.9, 156.2, 156.9, 158.0 (C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$), 175.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 176.9 (O- $\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: C: 61.90; H: 3.54; S: 7.51; Cl: 8.31. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClO}_5\text{S}$. Найдено, %: C: 61.85; H: 3.28; S: 7.60; Cl: 8.42.

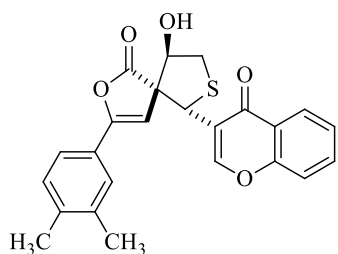
4.14.4 3-(3-(4-Бромфенил)-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4H-хромен-4-он (26d)



Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.49 г (69%). $T_{\text{пл}} = 214-215\text{ }^\circ\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3495 (OH), 1784 (O- $\text{C}=\text{O}$), 1639 (C=O), 1609 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.15 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.27 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.79 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.2$, $J = 1.4$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 5.12 (с, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H-S}$), 5.21 (д, $J = 7.9$, 1H, OH), 6.15 (с, 1H, C- $\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.34-7.46 (м, 3H, Ar-H), 7.52-7.63 (м, 3H, Ar-H), 7.75 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.10 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.57 (с, 1H, C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 34.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H-S}$), 64.6, 81.8 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 100.3 ($\underline{\text{C}}\text{-H}_{\text{Furanone}}$), 118.4, 121.5, 123.1, 124.7, 125.4, 125.7, 128.4, 128.7, 129.3, 134.2, 153.2, 155.9, 156.2, 156.9, 158.0 (C- $\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$), 175.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 176.9 (O- $\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: C: 61.90; H: 3.54; S: 7.51; Br: 8.31. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrO}_5\text{S}$. Найдено, %: C: 61.85; H: 3.28; S: 7.60; Br: 8.42.

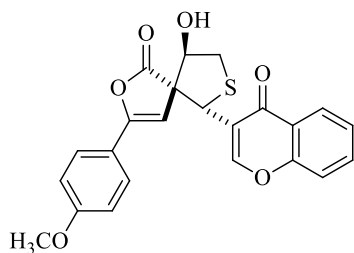
OH), 5.11 (с, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-S}$), 5.21 (д, $J = 7.9$, 1H, $\underline{\text{OH}}$), 6.14 (с, 1H, $\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.34-7.43 (м, 3H, Ar-H), 7.51-7.60 (м, 3H, Ar-H), 7.75 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.12 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.57 (с, 1H, $\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 34.9 ($\underline{\text{CH}}_2$), 43.7 ($\underline{\text{CH}}\text{-S}$), 64.5, 81.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 100.4 ($\underline{\text{C-}}\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 118.2, 121.4, 122.9, 124.5, 125.2, 125.6, 128.2, 128.4, 129.8, 134.1, 153.2, 155.7, 156.1, 156.7, 158.0 ($\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$), 175.9 ($\underline{\text{C=O}}$), 176.9 ($\text{O-}\underline{\text{C=O}}$). Вычислено, %: С: 56.06; Н: 3.21; S: 6.80; Br: 16.95. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrO}_5\text{S}$. Найдено, %: С: 55.99; Н: 3.35; S: 6.74; Br: 16.81.

4.14.5 3-(3-(3,4-Диметилфенил)-9-гидрокси-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4H-хромен-4-он (26e)



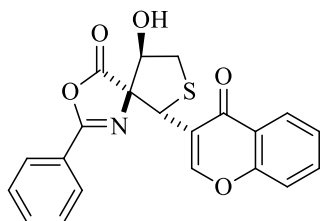
Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.41 г (66%). $T_{\text{пл}} = 210\text{-}211^\circ\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3477 (OH), 1751 (O-C=O), 1656 (C=O), 1608 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 2.34 (с, 6H, $\underline{\text{CH}}_3$), 3.14 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 3.39 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$), 4.62 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.0$, $J = 1.6$, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 5.17 (с, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-S}$), 5.26 (д, $J = 8.0$, 1H, $\underline{\text{OH}}$), 6.16 (с, 1H, $\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 7.30-7.49 (м, 2H, Ar-H), 7.57-7.60 (м, 3H, Ar-H), 7.78 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.06 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.54 (с, 1H, $\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 19.7 ($\underline{\text{CH}}_3$), 19.9 ($\underline{\text{CH}}_3$), 34.9 ($\underline{\text{CH}}_2$), 43.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-S}$), 64.4, 81.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 100.5 ($\underline{\text{C-}}\underline{\text{H}}_{\text{Furanone}}$), 118.1, 121.5, 123.8, 124.9, 125.0, 125.8, 127.9, 128.6, 129.2, 134.2, 153.7, 155.6, 156.5, 156.8, 157.8 ($\text{C-}\underline{\text{H}}_{\text{Chromone}}$), 175.9 ($\underline{\text{C=O}}$), 176.7 ($\text{O-}\underline{\text{C=O}}$). Вычислено, %: С: 68.55; Н: 4.79; S: 7.63. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$. Найдено, %: С: 68.41; Н: 4.60; S: 7.72.

4.14.6 3-(9-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксо-2-окса-7-тиаспиро[4.4]нон-3-ен-6-ил)-4H-хромен-4-он (26f)



Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.40 г (64%). $T_{пл} = 184-185\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3470 (OH), 1742 (O-C=O), 1631 (C=O), 1614 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.88 (с, 3H, OCH $_3$), 3.14 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH $_2$), 3.40 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH $_2$), 4.84 (ддд, $J = 9.8$, $J = 6.0$, $J = 1.6$, 1H, CH-OH), 5.09 (с, 1H, CH-S), 5.23 (д, $J = 8.0$, 1H, OH), 6.19 (с, 1H, C-H $_{\text{Furanone}}$), 7.29-7.46 (м, 3H, Ar-H), 7.57-7.64 (м, 3H, Ar-H), 7.77 (т, $J = 8.6$, 1H, Ar-H), 8.02 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 8.57 (с, 1H, C-H $_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 34.8 (CH $_2$), 43.7 (CH-S), 55.5 (OCH $_3$), 64.6, 81.4 (CH-OH), 100.4 (C-H $_{\text{Furanone}}$), 118.4, 121.2, 122.8, 124.9, 125.1, 125.8, 128.1, 128.5, 129.5, 134.2, 153.6, 155.8, 156.6, 156.9, 157.9 (C-H $_{\text{Chromone}}$), 175.9 (C=O), 176.7 (O-C=O). Вычислено, %: C: 65.39; H: 4.29; S: 7.59. C $_{23}$ H $_{18}$ O $_6$ S. Найдено, %: C: 65.48; H: 4.15; S: 7.70.

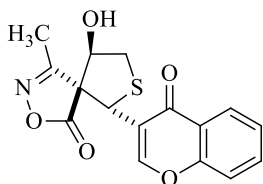
4.15 Синтез 9-гидрокси-6-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-2-фенил-3-окса-7-тиа-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она (27)



Суспензию, содержащую 1.5 ммоль 1,4-дитиан-2,5-диола (25) и 2 ммоль 4-[(4-оксо-4H-хромен-3-ил)метил]-2-фенилоксазол-5(4H)-она (7) в 20 мл ацетонитрила, перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе, а полученный остаток промывают смесью EtOAc/гексан (1:5) и сушат. Светло-желтые кристаллы. Выход – 0.43 г (73%). $T_{пл} = 112-113\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3418 (OH), 1817 (O-C=O), 1644 (C=O), 1605 (C=N), 1576 (C=C); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 3.12 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH $_2$), 3.28 (дд, $J = 10.5$, $J = 5.9$, 1H, CH $_2$), 4.88 (ддд, $J = 9.6$, $J = 6.2$, $J = 1.6$, 1H, CH-OH), 5.23 (с, 1H, CH-S), 5.36 (д, $J = 8.0$, 1H, OH), 7.28 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 7.50-7.55 (м, 3H, Ar-H), 7.70 (т, $J = 8.9$, 1H, Ar-H), 8.07-8.13 (м, 4H, Ar-H), 8.43 (с, 1H, C-H $_{\text{Chromone}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 35.0 (CH $_2$), 43.9 (CH-S), 64.7, 81.5 (CH-OH),

118.2, 122.8, 124.6, 125.4, 125.9, 128.3, 128.5, 128.7, 133.2, 133.9, 153.1, 155.2, 155.9, 156.3, 156.9 (C-H_{Chromone}), 176.9 (C=O), 178.3 (O-C=O). Вычислено, %: С: 64.11; Н: 3.84; N: 3.56; S: 8.15. C₂₁H₁₅NO₅S. Найдено, %: С: 64.22; Н: 3.80; N: 3.46; S: 8.31.

4.16 Синтез 9-гидрокси-4-метил-6-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2-окса-7-тиа-3-азаспиро[4.4]нон-3-ен-1-она (28)



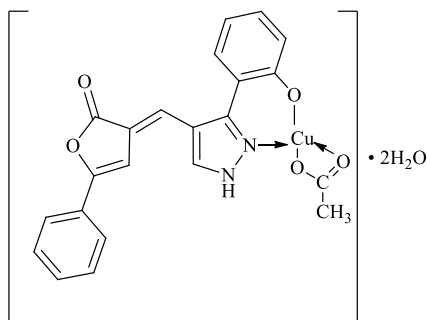
Суспензию, содержащую 1.5 ммоль 1,4-дитиан-2,5-диола (25) и 2 ммоль 3-метил-4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]изоксазол-5(4*H*)-она (10) в 15 мл ацетонитрила, перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе, а полученный остаток промывают смесью EtOAc/гексан (1:3) и сушат. Светло-оранжевые кристаллы. Выход – 0.42 г (85%). $T_{пл}$ = 152-153 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3413 (OH), 1786 (O-C=O), 1627 (C=O), 1603 (C=N), 1566 (C=C); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, ацетон-*d*₆): 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.19 (дд, J = 9.9, J = 6.6, 1H, CH₂), 3.69 (т, J = 10.0, 1H, CH₂), 5.04 (дт, J = 10.8, J = 5.8, 1H, CH-OH), 5.33 (с, 1H, CH-S), 5.57 (д, J = 5.3, 1H, OH), 7.50 (т, J = 7.5, 1H, Ar-H), 7.60 (д, J = 8.5, 1H, Ar-H), 7.82 (т, J = 7.5, 1H, Ar-H), 8.09 (д, J = 8.5, 1H, Ar-H), 8.55 (с, 1H, C-H_{Chromone}); ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 11.1 (CH₃), 32.7 (CH₂), 42.0 (CH-S), 65.7, 77.9 (CH-OH), 118.4, 122.8, 125.4, 125.5, 125.7, 134.4, 156.1, 157.5, 158.1 (C-H_{Chromone}), 166.9 (O-C=O), 174.4 (C=O). Вычислено, %: С: 58.00; Н: 3.95; N: 4.23; S: 9.68. C₁₆H₁₃NO₅S. Найдено, %: С: 58.14; Н: 3.79; N: 4.11; S: 9.76. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.17 Синтез комплексов меди(II) (*E*)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (31a-f) (общая методика)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль соответствующего (*E*)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-она (21a-f) в 10 мл этанола,

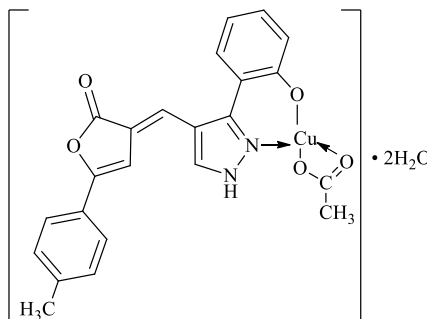
нагревают до образования прозрачного раствора. 1 Ммоль $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}\cdot\text{H}_2\text{O}$ полностью растворяют в 15 мл этанола, далее приливают раствор $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}\cdot\text{H}_2\text{O}$ к раствору лиганда. Раствор меняет цвет на коричневый. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат.

4.17.1 Комплекс меди(II) (*E*)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (31a)



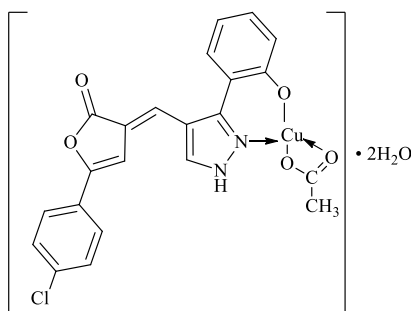
Коричневые кристаллы. Выход - 0.35 г (69%). $T_{\text{пл}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3503 (OH), 3403 (NH), 1749 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1598 ($\text{C}=\text{N}$), 1457 (COO^-), 1108 (C-O), 689 (Cu-O). Вычислено, %: C: 54.92; H: 4.61; N: 5.57. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{CuN}_2\text{O}_7$. Найдено, %: C: 54.50; H: 4.83; N: 5.92.

4.17.2 Комплекс меди(II) (*E*)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-(*p*-толил)фуран-2(3*H*)-она (31b)



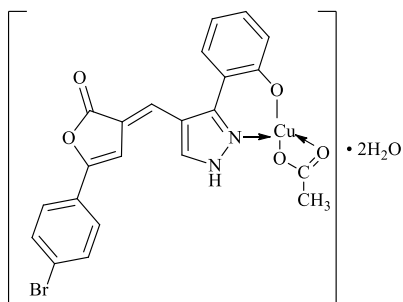
Коричневые кристаллы. Выход - 0.32 г (62%). $T_{\text{пл}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3505 (OH), 3400 (NH), 1731 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1601 ($\text{C}=\text{N}$), 1459 (COO^-), 1108 (C-O), 664 (Cu-O). Вычислено, %: C: 55.75; H: 4.87; N: 5.42. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{CuN}_2\text{O}_7$. Найдено, %: C: 55.41; H: 4.66; N: 5.29.

4.17.3 Комплекс меди(II) (*E*)-5-(4-хлорфенил)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (31c)



Коричневые кристаллы. Выход - 0.39 г (72%). $T_{\text{пл}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3505 (OH), 3398 (NH), 1732 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1599 ($\text{C}=\text{N}$), 1459 (COO^-), 1093 (C-O), 667 (Cu-O). Вычислено, %: C: 51.40; H: 4.13; Cl: 6.60; N: 5.21. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClCuN}_2\text{O}_7$. Найдено, %: C: 51.48; H: 4.22; Cl: 6.85; N: 5.09.

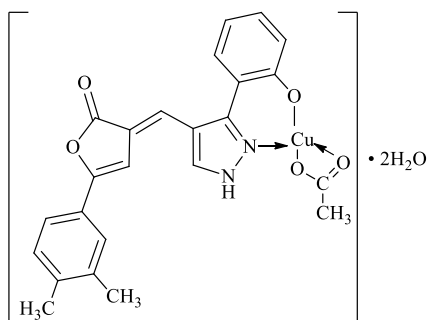
4.17.4 Комплекс меди(II) (*E*)-5-(4-бромфенил)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (31d)



Коричневые кристаллы. Выход - 0.41 г (70%). $T_{пл} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3501 (OH), 3401 (NH), 1727 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1603 ($\text{C}=\text{N}$), 1454 (COO^-), 1099 (C-O), 682 (Cu-O). Вычислено, %: C: 47.47; H: 3.81; Br: 13.73; N: 4.81. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrCuN}_2\text{O}_7$.

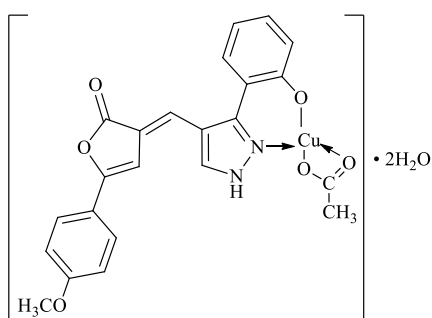
Найдено, %: C: 47.63; H: 3.39; Br: 13.52; N: 4.61.

4.17.5 Комплекс меди(II) (*E*)-5-(3,4-диметилфенил)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]фуран-2(3*H*)-она (31e)



Коричневые кристаллы. Выход - 0.32 г (60%). $T_{пл} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3508 (OH), 3400 (NH), 1720 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1596 ($\text{C}=\text{N}$), 1455 (COO^-), 1095 (C-O), 675 (Cu-O). Вычислено, %: C: 56.54; H: 5.12; N: 5.28. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{CuN}_2\text{O}_7$.
Найдено, %: C: 56.59; H: 5.37; N: 5.15.

4.17.6 Комплекс меди(II) (*E*)-3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-(4-метоксифенил)фуран-2(3*H*)-она (31f)

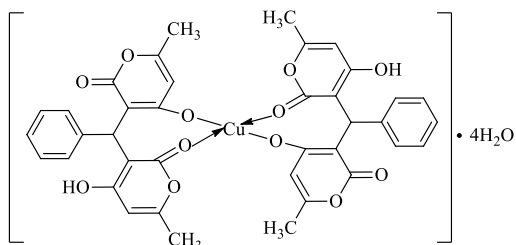


Коричневые кристаллы. Выход - 0.31 г (60%). $T_{пл} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3505 (OH), 3397 (NH), 1741 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}_{\text{Furanone}}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1454 (COO^-), 1104 (C-O), 670 (Cu-O). Вычислено, %: C: 54.08; H: 4.73; N: 5.26. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{CuN}_2\text{O}_8$.
Найдено, %: C: 54.11; H: 4.48; N: 5.36.

4.18 Синтез комплексов меди(II) арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов (33a-d) (общая методика)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 ммоль соответствующего арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (**32a-d**) в 10 мл этанола, нагревают до образования прозрачного раствора. 1 Ммоль (CH₃COO)₂Cu•H₂O полностью растворяют в 15 мл этанола, далее приливают раствор (CH₃COO)₂Cu•H₂O к раствору лиганда. Раствор меняет цвет на зеленый. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат.

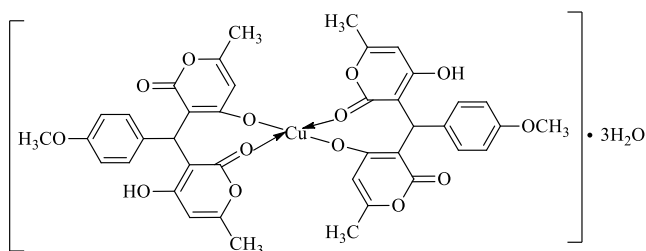
4.18.1 Комплекс меди(II) 3,3'-(фенилметиленис)бис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она) (**33a**)



Зеленые кристаллы. Выход - 0.61 г (66%). $T_{пл} = 184-186\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3428 (ОН), 1692 уш. (O-C=O, C=O), 1269 (C=C(CH₃)-O). Вычислено, %: С: 56.05; Н:

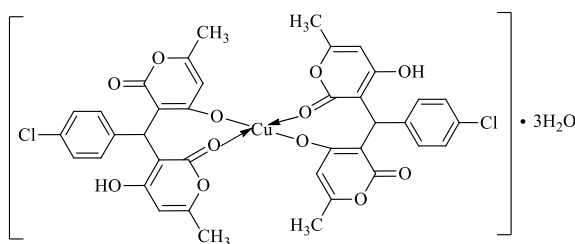
4.70. С₃₈Н₃₈СuО₁₆. Найдено, %: С: 56.16; Н: 4.61.

4.18.2 Комплекс меди(II) 3,3'-[(4-метоксифенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она) (**33b**)



Зеленые кристаллы. Выход - 0.61 г (63%). $T_{пл} = 163-164\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3429 (ОН), 1690 уш. (O-C=O, C=O), 1264 (C=C(CH₃)-O). Вычислено, %: С: 56.11; Н: 4.71. С₄₀Н₄₀СuО₁₇. Найдено, %: С: 56.02; Н: 4.82.

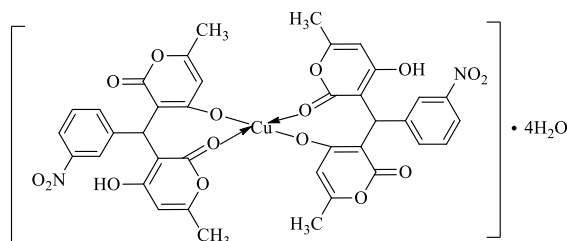
4.18.3 Комплекс меди(II) 3,3'-[(4-хлорфенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она) (**33c**)



Зеленые кристаллы. Выход - 0.71 г (72%). $T_{пл} = 190-191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH); ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3429 (ОН), 1700 уш. (O-C=O, C=O), 1246 (C=C(CH₃)-O).

Вычислено, %: С: 52.76; Н: 3.96; Cl: 8.20. $C_{38}H_{34}Cl_2CuO_{15}$. Найдено, %: С: 52.65; Н: 3.99; Cl: 8.31.

4.18.4 Комплекс меди(II) 3,3'-((3-нитрофенил)метилен)бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она) (33d)



Зеленые кристаллы. Выход - 0.65 г (66%). $T_{пл} = 199-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ (C_2H_5OH); ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3429 (ОН), 1690 уш. (O-C=O, C=O), 1272 (C=C(CH₃)-O).

Вычислено, %: С: 50.47; Н: 4.01; N: 3.10. $C_{38}H_{36}CuN_2O_{20}$. Найдено, %: С: 50.39; Н: 4.12; N: 3.00.

ВЫВОДЫ

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 тиааналоги. 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-дитиан-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.

Список использованных источников

1. Lipin, D.V. Synthesis and antinociceptive activity of substituted 5-(het)aryl-3-(4-methylbenzoyl)hydrazono-3*H*-furan-2-ones / D.V. Lipin, E.I. Denisova, I.O. Devyatkin, E.A. Okoneshnikova, D.A. Shipilovskikh, R.R. Makhmudov, N.M. Igidov, S.A. Shipilovskikh // Russ. J. Gen. Chem. – 2021. – V. 91, № 12. – P. 2469-2474.
2. Igidov, S.N. Synthesis, intramolecular cyclization anti-inflammatory activity of substituted 2-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazono)-4-oxobutanoic acids / S.N. Igidov, D.V. Lipin, A.Yu. Turyshev, S.V. Chashchina, D.A. Shipilovskikh, O.V. Zvereva, K.A. Mitusova, P.S. Silaichev, N.M. Igidov // Chimica Techno Acta. – 2023. – V. 10, № 1. – Art. № 202310102.
3. Flefel, E.M. Synthesis and anti-viral activities of some 3-(naphthalen-1-ylmethylene)-5-phenylfuran-2(3*H*)-one candidates / E.M. Flefel, W.A. Tantawy, R.E. Abdel-Mageid, A. E.-G. E. Amr, R. Nadeem // Res. Chem. Intermed. – 2014. – V. 40. – P. 1365-1381.
4. Rappai, J.P. Preliminary investigations on the synthesis and antitumor activity of 3(2*H*)-furanones / J.P. Rappai, V. Raman, P.A. Unnikrishnan, S. Prathapan, S.K. Thomas, C.S. Paulose // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19, № 3. – P. 764-765.
5. Alam, M.M. 3-Arylidene-5-(4-isobutylphenyl)-2(3*H*)-furanones: a new series of anti-inflammatory and analgesic compounds having antimicrobial activity / M.M. Alam, A. Husain, S.M. Hasan, S. Khanna, M. Shaquiquzzaman // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2010. - V. 25, № 3. – P. 323-330.
6. Cimmino, A. Natural and synthetic furanones with anticancer activity / A. Cimmino, P. Scafato, V. Mathieu, A. Ingels, W. D'Amico, L. Pisani, L. Maddau, S. Superchi, R. Kiss, A. Evidente // Nat. Prod. Commun. – 2016. - V. 11, № 10. – P. 1471-1474.
7. Xiao, Z.-P. Structure and antibacterial activity of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)furan-2(5*H*)-ones / Z.-P. Xiao, L.-C. Yi, T.-F. Yi, K.-S. Xiang, Z.-J. Huang, H.-L. Zhu // J. Chem. Crystallogr. – 2012. – V. 42. – P. 323-329.

8. Kitel, R. Effect of selected silyl groups on the anticancer activity of 3,4-dibromo-5-hydroxy-furan-2(5*H*)-one derivatives / R. Kitel, A. Byczek-Wyrostek, K. Hopko, A. Kasprzycka, K. Walczak // *Pharmaceuticals*. – 2021. - V. 14, № 11. – Art. № 1079.
9. He, Y. Design, synthesis and biological evaluation of rhein–piperazine–furanone hybrids as potential anticancer agents / Y. He, S.-S. Zhang, M.-X. Wei // *RSC Med. Chem.* – 2024. – V. 15. – P. 848-855.
10. Zhang, S.-S. Novel coumarin-piperazine-2(5*H*)-furanone hybrids as potential anti-lung cancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking studies / S.-S. Zhang, Y. He, M.-X. Wei // *Fitoterapia*. – 2024. – V. 177. – Art. № 106105.
11. Wei, M.-X. Synthesis of artemisinin-piperazine-furan ether hybrids and evaluation of *in vitro* cytotoxic activity / M.-X. Wei, J.-Y. Yu, X.-X. Liu, X.-Q. Li, M.-W. Zhang, P.-W. Yang, J.-H. Yang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 215. – Art. № 113295.
12. Gupta, V. Diastereoselective multi-component tandem condensation: Synthesis of 2-amino-4-(2-furanone)-4*H*-chromene-3-carbonitriles / V. Gupta, D. Sahu, S. Jain, K. Vanka, R.P. Singh // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. - V. 17, № 39. – P. 8853-8857.
13. Lichitsky, B.V. A new multicomponent approach to the synthesis of substituted furan-2(5*H*)-ones containing 4*H*-chromen-4-one fragment / B.V. Lichitsky, V.G. Melekhina, A.N. Komogortsev, M.E. Minyaev // *Tetrahedron Lett.* – 2020. - V. 61, № 49. – Art. № 152602.
14. Komogortsev, A.N. Multicomponent approach to the synthesis of 4-(1*H*-indol-3-yl)-5-(4-methoxyphenyl)furan-2(5*H*)-one / A.N. Komogortsev, B.V. Lichitsky, V.G. Melekhina // *Molbank*. – 2021. - V. 2021, № 4. – Art. № M1292.
15. Wang, X.-D. Novel 3-arylfuran-2(5*H*)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent / X.-D. Wang, W. Wei, P.-F. Wang, Y.-T. Tang, R.-C. Deng, B. Li, S.-S. Zhou, J.-W. Zhang, L. Zhang, Z.-P. Xiao, H. Ouyang, H.-L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. - V. 22, № 14. – P. 3620-3628.

16. Melikyan, G.S. Synthesis of some heterocyclic compounds from enamines of 3-acetylfuran-2(5*H*)-ones / G.S. Melikyan, A.A. Hovhannisyan, S.S. Hayotsyan // *Synth. Commun.* – 2012. - V. 42, № 15. – P. 2267-2276.
17. Wang, F. Design, synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel 5-benzylidene-3,4-dihalo-furan-2-one derivatives / F. Wang, J.-R. Sun, M.-Y. Huang, H.-Y. Wang, P.-H. Sun, J. Lin, W.-M. Chen // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. - V. 72. – P. 35-45.
18. Abdellatif, K.R.A. A diazen-1-ium-1,2-diolated nitric oxide donor ester prodrug of 3-(4-hydroxymethylphenyl)-4-(4-methanesulfonylphenyl)-5*H*-furan-2-one: synthesis, biological evaluation and nitric oxide release studies / K.R.A. Abdellatif, Z. Huang, M.A. Chowdhury, S. Kaufman, E.E. Knaus // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, № 13. – P. 3951-3956.
19. Borate, H.B. Novel hybrids of fluconazole and furanones: design, synthesis and antifungal activity / H.B. Borate, S.P. Sawargave, S.P. Chavan, M.A. Chandavarkar, R. Iyer, A. Tawte, D. Rao, J.V. Deore, A.S. Kudale, P.S. Mahajan, G.S. Kangire // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, № 16. – P. 4873-4878.
20. Voisin-Chiret, A.S. Synthesis of new *L*-ascorbic ferulic acid hybrids / A.S. Voisin-Chiret, M.-A. Bazin, J.-C. Lancelot, S. Rault // *Molecules.* – 2007. – V. 12, № 11. – P. 2533-2545.
21. Xu, Y. *One-pot* synthesis of fused *N,O*-heterocycles through Rh(III)- catalyzed cascade reactions of aromatic/vinylic *N*-alkoxyamides with 4-hydroxy-2-alkynoates / Y. Xu, B. Li, X. Zhang, X. Fan // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360, № 14. – P. 2613-2620.
22. Choudhary, D. Pyrazole based furanone hybrids as novel antimalarial: a combined experimental, pharmacological and computational study / D. Choudhary, I. Rani, J. Monga, R. Goyal, A. Husain, P. Garg, S.L. Khokra // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* - 2022. – V. 22, № 1. – P. 39-56.
23. Alam, M.M. Synthesis of quinoline-attached furan-2(3*H*)-ones having anti-inflammatory and antibacterial properties with reduced gastro-intestinal toxicity and lipid peroxidation / M.M. Alam, D.P. Sarkar, A. Husain, A. Marella, M.

- Shaquiquzzaman, M. Akhter, M. Shaharyar, O. Alam, F. Azam // J. Serb. Chem. Soc. – 2011. - V. 76, № 12. – P. 1617-1626.
24. Alam, M.M. Search for new pharmacophore as antimalarial agent: synthesis and antimalarial activity of some 2(3*H*)-furanones bearing quinoline moiety / M.M. Alam, D.P. Sarkar, O. Alam, A. Husain, A. Marella, M. Akhtar, M. Shaquiquzzaman, S. Khanna // Acta Pol. Pharm. – 2011. – V. 68, № 2. – P. 231-236.
25. Badovskaya, L.A. Substituted butanolides and butenolides: XVII. Substituted 3-(furan-2-ylmethylidene)furan-2(3*H*)-ones and 3-(furan-2-ylmethylidene)dihydrofuran-2(3*H*)-ones / L.A. Badovskaya, L.N. Sorotskaya, N.D. Kozhina, T.Ya. Kaklyugina // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – V. 54, № 7. – P. 1031-1034.
26. Husain, A. Synthesis, *in vitro* cytotoxicity, ADME, and molecular docking studies of benzimidazole-bearing furanone derivatives / A. Husain, M. Bhutani, S. Parveen, S.A. Khan, A. Ahmad, M.A. Iqbal // J. Chin. Chem. Soc. – 2021. – V. 68, № 2. – P. 362-373.
27. Ellis, G.P. Chromenes, chromanones, and chromones: heterocyclic compounds / Ed.: G.P. Ellis, John Wiley & Sons, New York. – 1977. – V. 31. – 1216 P.
28. Sosnovskikh, V.Ya. Synthesis and reactions of halogen-containing chromones / V.Ya. Sosnovskikh // Russ. Chem. Rev. - 2003. – V. 72, № 6. – P. 489-516.
29. Manthey, J.A. Flavonoids in the living system / In: J.A. Manthey, B.S. Buslig, (eds) Flavonoids in the living system. Advances in experimental medicine and biology. Springer, Boston, MA. – 1998. – V. 439.
30. Silva, C.F.M. Chromones: a promising ring system for new anti-inflammatory drugs / C.F.M. Silva, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva / ChemMedChem. - 2016. – V. 11, № 20. – P. 2252-2260.
31. Kushwaha, R.K. Review on chromen derivatives and their pharmacological activities / R.K. Kushwaha, K. Singh, P. Kumar, D. Chandra // Research J. Pharm. and Tech. - 2019. – V. 12, № 11. – P. 5566-5574.
32. Dengale, S.G. Synthesis and biological evaluation of 2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazol-3-yl)-4*H*-chromen-4-ones / S.G. Dengale, H.N.

- Akolkar, N.R. Darekar, M.H. Shaikh, K.K. Deshmukh, S.D. Mhaske, B.K. Karale, D.N. Raut, V.M. Khedkar // Polycycl. Aromat. Compd. - 2022. – V. 42, № 9. – P. 6337-6351.
33. Devi, A.P. 2-(Phenyl)-4*H*-chromen-4-ones: green synthesis, characterization, *in vitro* antifungal evaluation and molecular docking approach toward *Aspergillus fumigatus* / A.P. Devi, N. Dhingra, U. Bhardwaj, R.S. Chundawat, C.K. Joshi, S. Singh, K.L. Ameta // Curr. Res. Green Sustain. Chem. - 2022. – V. 5. – Art. № 100234.
34. Singh, M. Design, synthesis and biological evaluation of 2-phenyl-4*H*-chromen-4-one derivatives as polyfunctional compounds against Alzheimer's disease / M. Singh, M. Kaur, B. Vyas, O. Silakari // Med. Chem. Res. - 2018. – V. 27. – P. 520-530.
35. Zang, J. Design, synthesis and structural confirmation of a series of 2-(thiophen-2-yl)-4*H*-chromen-3-yl-sulfonate derivatives and preliminary investigation of their antioxidant and anticancer potentials / J. Zang, M. Bu, J. Yang, L. Han, Z. Lv // J. Braz. Chem. Soc. - 2021. – V. 32, № 9. – P. 1780-1788.
36. Benny, A.T. Chromone, a privileged scaffold in drug discovery: developments in the synthesis and bioactivity / A.T. Benny, S.D. Arikatt, C.G. Vazhappilly, S. Kannadasan, R. Thomas, M.S.N. Leelabaiamma, E.K. Radhakrishnan, P. Shanmugam // Mini Rev. Med. Chem. - 2022. – V. 22, № 7. – P. 1030-1063.
37. Silva, C.F.M. Challenges with chromone as a privileged scaffold in drug discovery / C.F.M. Silva, V.F. Batista, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva // Expert Opin. Drug Discov. - 2018. – V. 13, № 9. – P. 795-798.
38. Gangwar, P. Molecular docking studies of novel 3-substituted phenyl-2-(furan-2-yl)-4*H*-chromen-4-ones as inhibitors of Interleukin-13 for Asthma / P. Gangwar, K. Santhalingam, S. George, M. Chandran, M. Gururagavan // Int. J. Res. Pharm. Biomed. Scien. - 2011. – V. 2, № 3. – P. 1010-1014.
39. Kalaiarasi, G. *In vitro* cytotoxicity of new water soluble copper(II) metallates containing 7-hydroxy-4-oxo-4*H*-chromene thiosemicarbazones / G. Kalaiarasi,

- S.R.J. Rajkumar, S. Dharani, N.P. Rath, R. Prabhakaran // Polyhedron. - 2019. – V. 173. – Art. № 114120.
40. Takao, K. Synthesis and biological evaluation of 3-styrylchromone derivatives as free radical scavengers and α -Glucosidase Inhibitors / K. Takao, R. Ishikawa, Y. Sugita // Chem. Pharm. Bull. – 2014. – V. 62, № 8. – P. 810-815.
41. Pervaram, S. Synthesis and antimicrobial activity of (Z)-3-{[3-oxobenzofuran-2(3H)-ylidene]methyl}-4H-chromen-4-one derivatives / S. Pervaram, D. Ashok, C.V.R. Reddy, M. Sarasija, B.A. Rao // Russ. J. Gen. Chem. – 2018. – V. 88, № 3. – P. 566-572.
42. Ghatole, A.M. A comparative synthesis of ring-substituted 3-(3-bromo-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-4H-chromen-4-one / A.M. Ghatole, K.R. Lanjewar, K. Hatzade, M.K. Gaidhane // IJRBAT. – 2015. – № 1. – P. 89-99.
43. Siddiqui, Z.N. Solvent- and catalyst-free synthesis of bis-adducts of 3-formylchromone as potential antimicrobial agents / Z.N. Siddiqui, T.N.M. Musthafa, S. Praveen // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22. – P. 127-133.
44. Siddiqui, Z.N. Xanthan sulfuric acid: an efficient and biodegradable solid acid catalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes under solvent-free conditions / Z.N. Siddiqui, S. Tarannum // CR. Chim. – 2013. – V. 16, № 9. – P. 829-837.
45. Sosnovskikh, V.Y. Uncatalyzed addition of indoles and N-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and E-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones under solvent-free conditions / V.Y. Sosnovskikh, R.A. Irgashev // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48, № 42. – P. 7436-7439.
46. Sosnovskikh, V.Y. Uncatalyzed addition of indoles and N-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis and some reactions of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and E-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones / V.Y. Sosnovskikh, R.A. Irgashev, A.A. Levchenko // Tetrahedron. – 2008. – V. 64, № 28. – P. 6607-6614.
47. Salah, H. Ring rearrangements and reactivity of 3-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)-4-phenyl-1H-[1,5]benzodiazepin-2(3H)-one toward some nucleophiles

- / H. Salah, E.A. Ahmed, M.M. Hassan // Arab. J. Chem. – 2017. – V. 10, № 4. – P. 548-555.
48. Gasparova, R. Study of microwave irradiation effect on condensation of 6-R-3-formylchromones with active methylene compounds / R. Gasparova, M. Lacova // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1995. – V. 60, № 7. – P. - 1178-1185.
49. Haas, G. The synthesis of pyridine derivatives from 3-formylchromone / G. Haas, J.L. Stanton, A. von Sprecher, P. Wenk // J. Heterocyclic Chem. - 1981. – V. 18, № 3. – P. 607-612.
50. Franz, C. Reaction products of 1,3-indandione with heteroaromatic carbaldehydes: synthesis, structure and NMR-investigations / C. Franz, G. Heinisch, W. Holzer, K. Mereiter, B. Strobl, C. Zheng // Heterocycles. - 1995. – V. 41, № 11. – P. 2527-2550.
51. El-Desoky, E.-S.I. Synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking of some new angular allylbenzochromone derivatives / E.-S.I. El-Desoky, A.A. El-Sawi, M.A. Abozeid, M. Abdelmoteleb, M. Shaaban, E.M. Keshk, A.-R.H. Abdel-Rahman // Med. Chem. Res. - 2019. – V. 28. – P. 1601-1617.
52. Kitagawa, I. Indonesian medicinal plants. VII. Seven new clerodane-type diterpenoids, peronemins A₂, A₃, B₁, B₂, B₃, C₁, and D₁, from the leaves of *Peronema canescens* (Verbenaceae) / I. Kitagawa, P. Simanjuntak, K. Hori, N. Nagami, T. Mahmud, H. Shibuya, M. Kobayashi // Chem. Pharm. Bull. – 1994. - V. 42, № 5. – P. 1050-1055.
53. Pauly, J. Ralfuranone thioether production by the plant pathogen *Ralstonia solanacearum* / J. Pauly, D. Spiteller, J. Linz, J. Jacobs, C. Allen, M. Nett, D. Hoffmeister // ChemBioChem. – 2013. - V. 14, № 16. – P. 2169-2178.
54. Yadav, R.D. New protolimonoids and limonoids: Part I-Isolation, structure elucidation of new protolimonoids and limonoid from the root wood of *Chisocheton paniculatus* Hiern (Meliaceae) / R.D. Yadav, J.C.S. Katakya, R.K. Mathur // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 1999. - V. 38B. – P. 1359-1363.
55. Okabe, T. BE-23372M, a novel protein tyrosine kinase inhibitor I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activities / T. Okabe, E. Yoshida,

- S. Chieda, K. Endo, S. Kamiya, K. Osada, S. Tanaka, A. Okura, H. Suda // J. Antibiot. – 1994. - V. 47, № 3. – P. 289-293.
56. Bader, A. Phenolic compounds from the roots of jordanian viper's grass, *Scorzonera Judaica* / A. Bader, N. De Tommasi, R. Cotugno, A. Braca // J. Nat. Prod. – 2011. - V. 74, № 6. – P. 1421-1426.
57. Rao, Y.S. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones / Y.S. Rao // Chem. Rev. – 1976. - V. 76, № 5. – P. 625-694.
58. Alam, M.M. Synthesis and pharmacological evaluation of 2(3*H*)-furanones and 2(3*H*)-pyrrolones, combining analgesic and anti-inflammatory properties with reduced gastrointestinal toxicity and lipid peroxidation / M.M. Alam, A. Husain, S.M. Hasan, Suruchi, T. Anwer // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, № 6. – P. 2636-2642.
59. Khokra, S.L. Rational design and synthesis of biologically active disubstituted 2(3*H*) furanones and pyrrolone derivatives as potent and safer non steroidal anti-inflammatory agents / S.L. Khokra, S.A. Khan, D. Choudhary, S.M. Hasan, A. Ahmad, A. Husain // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. – 2016. – V. 15, № 1. – P. 54-71.
60. Akhter, M. Synthesis and antimalarial activity of quinoline-substituted furanone derivatives and their identification as selective falcipain-2 inhibitors / M. Akhter, R. Saha, O. Tanwar, M.M. Alam, M.S. Zaman // Med. Chem. Res. – 2015. – V. 24. – P. 879-890.
61. Saha, R. Pharmacophore based virtual screening, synthesis and SAR of novel inhibitors of *Mycobacterium* sulfotransferase / R. Saha, O. Tanwar, M.M. Alam, M.S. Zaman, S.A. Khan, M. Akhter // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – V. 25, № 3. – P. 701-707.
62. Rossi, R. Studies on the transition metal-catalyzed synthesis of variously substituted (*E*)-3-[1-(aryl)methylidene]- and (*E*)-3-(1-alkylidene)-3*H*-furan-2-ones / R. Rossi, F. Bellina, C. Bechini, L. Mannina, P. Vergamini // Tetrahedron. – 1998. - V. 54, № 1-2. – P. 135-156.

63. Muthusamy, G. Stereoselective synthesis of *E*-3-(arylmethylidene)-5-(alkyl/aryl)-2(3*H*)-furanones by sequential hydroacyloxylation-Mizoroki–Heck reactions of iodoalkynes / G. Muthusamy, S.V. Pansare // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16, № 42. – P. 7971-7983.
64. Lee, C.G. Facile synthesis of 3-benzylidene-5-aryl-3*H*-furan-2-ones starting from the Baylis-Hillman adducts / C.G. Lee, K.Y. Lee, S.J. Kim, J.N. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – V. 28, № 5. – P. 719-720.
65. Lim, S.-G. *One-pot* synthesis of *E*-alkylidene derivatives of 3*H*-furan-2-ones from 4-pentynoic acid and aldehyde / S.-G. Lim, B.-I. Kwon, M.-G. Choi, C.-H. Jun // *Synlett.* – 2005. – №. 7. – P. 1113-1116.
66. Husain, A. Synthesis, *in vitro* cytotoxicity, ADME, and molecular docking studies of benzimidazole-bearing furanone derivatives / A. Husain, M. Bhutani, S. Parveen, S.A. Khan, A. Ahmad, M.A. Iqbal // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2021. – V. 68, № 2. – P. 362-373.
67. Rani, I. Anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activities of some synthetic furanones and their pyrrolone derivatives / I. Rani, S.L. Khokra, G. Kaur, P. Sharma // *IJPSR.* – 2021. – V. 12, № 6. – P. 3339-3348.
68. Marichev, K.O. Rhodium(II)-catalysed generation of cycloprop-1-en-1-yl ketones and their rearrangement to 5-aryl-2-siloxyfurans / K.O. Marichev, Y. Wang, A.M. Carranco, E.C. Garcia, Z.-X. Yu, M.P. Doyle // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54, № 68. – P. 9513-9516.
69. Egorova, A.Yu. Electronic absorption spectra of arylmethylene, ethylidene, and allylidene 3*H*-Furan-2-one derivatives / A.Yu. Egorova, I.E. Kamneva // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – V. 77, № 8. – P. 1366-1369.
70. Егорова, А.Ю. Синтез и биологическая активность арилиденовых и этилиденовых производных 3*H*-фуран-2-онов / И.Е. Камнева, З.Ю. Тимофеева, А.Ю. Егорова // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 11. – С. 28.
71. Sedavkina, V.A. Synthesis of 5-alkyl-3*H*-thiolen-2-ones and 5-alkyl-3*H*-furan-2-ones and condensation reactions at the heterocyclic methylene group / V.A.

Sedavkina, N.A. Morozova, A.Yu. Egorova, I.G. Ostroumov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1987. – V. 23. – P. 377-380.

72. Бурухина, О.В. Взаимодействие 5-арил-3*H*-фуран-2-онов и их 3-арилметиленпроизводных с тиосемикарбазидом / О.В. Бурухина, Т.В. Аниськова, А.Ю. Егорова // ЖОрХ. – 2012. – V. 48, № 5. – P. 749-750.

73. Burukhina, O.V. Reactions of 3-arylmethylidene-3*H*-pyrrol-2-ones with 2-mercaptobenzimidazole / O.V. Burukhina, T.V. Anis'kova, A.Yu. Yegorova // Eur. J. Nat. Hist. – 2011. – № 2. – P. 56-57.

74. Anis'kova, T.V. Interaction of 3-arylmethylene-3*H*-furan(pirrol)-2-ones with acetoacetic ester / T.V. Anis'kova, A.Yu. Yegorova, V.V. Chadina // Mendeleev Commun. – 2008. – V. 18, № 3. – P. 167-168.

75. Аниськова, Т.В. Взаимодействие 5-*R*-3-арилметилен-3*H*-фуран-2-онов с реактивом Лавессона / Т.В. Аниськова, Е.Г. Стулова, Н.В. Бабкина, А.Ю. Егорова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-4. – P. 512-515.

76. Аниськова, Т.В. Гетерореакция Дильса-Альдера в ряду 5-*R*-3-арилметилен-3*H*-фуран-2-онов / Т.В. Аниськова, И.Е. Камнева, М.А. Железнова, А.Ю. Егорова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – P. 682-685.

77. Аниськов, А.А. Взаимодействие арилметиленовых производных 3*H*-фуран-2-онов с азометин-илидом / А.А. Аниськов, И.Е. Камнева, М.А. Железнова, А.Ю. Егорова // ХГС. - 2015. – V. 51, № 8. – P. 709-712.

78. Sosnovskikh, V.Ya. A reinvestigation of the reactions of 3-substituted chromones with hydroxylamine. Unexpected synthesis of 3-amino-4*H*-chromeno[3,4-*d*]-isoxazol-4-one and 3-(diaminomethylene)chroman-2,4-dione / V.Ya. Sosnovskikh, V.S. Moshkin, M.I. Kodess // Tetrahedron Lett. - 2008. – V. 49, № 48. – P. 6856-6859.

79. Sosnovskikh, V.Ya. Rearrangement of 3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]coumarins into 2-aminooxazolo[4,5-*c*]coumarins mediated by carboxylic acid anhydrides / V.Ya.

- Sosnovskikh, V.S. Moshkina, M.I. Kodess // *Mendeleev Commun.* - 2010. – V. 20, № 4. – P. 209-211.
80. Ibrahim, M.A. Studies on the chemical reactivity of 6,8-dibromo-7-hydroxychromone-3-carboxaldehyde towards some nitrogen nucleophilic reagents / M.A. Ibrahim, T.E. Ali, A.M. El-Kazak, A.M. Mohamed // *J. Heterocyclic Chem.* - 2015. – V. 52, № 3. – P. 815-826.
81. Siddiqui, Z.N. A practical *one pot* synthesis of novel 2-hydroxy-4-chromanone derivatives from 3-formylchromone / Z.N. Siddiqui, F. Farooq // *J. Chem. Sci.* - 2012. – V. 124, № 5. – P. 1097-1105.
82. Gadhwal, S. Indium triflate: a new catalyst for (4+2)-cycloaddition of chromone Schiff's bases / S. Gadhwal, J.S. Sandhu // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 2000. - № 16. – P. 2827-2829.
83. Fitton, A.O. Reactions of formylchromone derivatives. Part I. Cycloadditions to 2- and 3-(aryliminomethyl)chromones / A.O. Fitton, J.R. Frost, P.G. Houghton, H. Suschitzky // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 1977. - № 12. – P. 1450-1452.
84. Khan, K.M. Schiff bases of 3-formylchromone as thymidine phosphorylase inhibitors / K.M. Khan, N. Ambreen, S. Hussain, S. Perveen, M.I. Choudhary // *Bioorg. Med. Chem.* - 2009. – V. 17, № 8. – P. 2983-2988.
85. Khan, K.M. 3-Formylchromones: potential antiinflammatory agents / K.M. Khan, N. Ambreen, U.R. Mughal, S. Jalil, S. Perveen, M.I. Choudhary // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. – V. 45, № 9. – P. 4058-4064.
86. Stankovičová, H. Reaction of 3-formylchromones with aromatic amino carboxylic acids / H. Stankovičová, M. Lácová, A. Gáplovský, J. Chovancová, N. Prónayová // *Tetrahedron.* - 2001. – V. 57, № 16. – P. 3455-3464.
87. Plaskon, A.S. Synthesis of quinolines from 3-formylchromone / A.S. Plaskon, S.V. Ryabukhin, D.M. Volochnyuk, K.S. Gavrilenko, A.N. Shivanyuk, A.A. Tolmachev // *J. Org. Chem.* - 2008. – V. 73, № 15. – P. 6010-6013.
88. Galarraga, E. *In vitro* cytotoxicity of hydrazones, pyrazoles, pyrazolo-pyrimidines, and pyrazolo-pyridine synthesized from 6-substituted 3-

- formylchromones / E. Galarraaga, N. Urdaneta, K.J. Gutierrez, J.C. Herrera // Z. Naturforsch. - 2015. – V. 70, № 5. – P. 305-310.
89. Lácová, M. 3-Formylchromones IV. The rearrangement of 3-formylchromone enamines as a simple, facile route to novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and the synthetic utility of the latter / M. Lácová, A. Puchala, E. Solčanyova, J. Lac, P. Koiš, J. Chovancová, D. Rasala // Molecules. - 2005. – V. 10, № 7. – P. 809-821.
90. Gupta, S. Design, synthesis, and antiproliferative activity of benzopyran-4-one-isoxazole hybrid compounds / S. Gupta, S.E. Park, S. Mozaffari, B. El-Aarag, K. Parang, R.K. Tiwari // Molecules. – 2023. – V. 28, № 10. – Art. № 4220.
91. Rad, O. Synthesis and antimicrobial activity of some 5-amino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazole derivatives thioethers and Schiff bases / O. Rad, R. Tibor, M. Duma, L. Vlase, A. Pîrnău, B. Tîperciuc, I. Ionuț, O. Oniga // Stud. U. Babes-Bol. Chem. - 2016. – V. 61, № 1. – P. 17-32.
92. Gaber, M. Chromone Schiff base complexes: synthesis, structural elucidation, molecular modeling, antitumor, antimicrobial, and DNA studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes / M. Gaber, N. El-Wakiel, K. El-Baradie, S. Hafez // J. Iran. Chem. Soc. - 2019. – V. 16. – P. 169-182.
93. Alturiqi, A.S. Synthesis, spectral characterization, antitumor, antioxidant, and antimicrobial studies of new potential ONS Schiff base complexes / Amani S. Alturiqi, A.-N.M.A. Alaghaz, R.A. Ammard // J. Chin. Chem. Soc. - 2017. – V. 64, № 11. – P. 1270-1285.
94. El-Shaaer, H.M. Synthesis, antimicrobial activity and bleaching effect of some reaction products of 4-oxo-4*H*-benzopyran-3-carboxaldehydes with aminobenzothiazoles and hydrazides / H.M. El-Shaaer, P. Foltínová, M. Lácová, J. Chovancová, H. Stankovičová // Il Farmaco. - 1998. – V. 53, № 3. – P. 224-232.
95. Quiroga, J. A novel product from the reaction of 6-aminopyrimidines and 3-formylchromone / J. Quiroga, A. Rengifo, B. Insuasty, R. Abonia, M. Nogueras, A. Sanchez // Tetrahedron Lett. - 2002. – V. 43, № 50. – P. 9061-9063.
96. El-Shaaer, H.M. Study of the reactivity of 6,8-dimethyl-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carboxaldehyde towards amino-6-oxopyridine-3-carboxylate

- derivatives / H.M. El-Shaaer, W.R. Abd-Elmonem, S.S. Ibrahim, C.G. Ibrahim // J. Heterocyclic Chem. - 2014. – V. 51, № S1. – P. E167-E161.
97. Basinski, W. Benzo-gamma-pyrones. 12. Reaction of 3-formylchromone with hydroxylamine / W. Basinski, Z. Jerzmanowska // Pol. J. Chem. – 1983. – V. 57. – P. 471-481.
98. Salem, M.S. Synthesis, reactivity and antimicrobial activity of coumarinic and chromonic heterocycles / M.S. Salem, H.A.Y. Derbala, M.B. Lashlam, H.M.F. Madkour // Arch. des Sci. - 2013. – V. 66, № 5. – P. 634-648.
99. Parveen, M. Solvent-free, [Et₃NH][HSO₄] catalyzed facile synthesis of hydrazone derivatives / M. Parveen, S. Azaz, A.M. Malla, F. Ahmad, P.S.P. da Silva, M.R. Silva // New J. Chem. - 2015. – V. 39. – P. 469-481.
100. Słomiak, K. Synthesis, spectroscopic analysis and assessment of the biological activity of new hydrazine and hydrazide derivatives of 3-formylchromone / K. Słomiak, A. Łazarenkow, L. Checinska, J. Kusz, J. Ochocki, J. Nawrot-Modranka // Molecules. – 2018. – V. 23, № 8. – Art. № 2067.
101. Dhokale, N.T. A convenient and efficient synthesis of 2-thio-5-hydroxy-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines via ultrasonic irradiation compared with conventional method / N.T. Dhokale, S.B. Kale, S.S. Nagre, S.G. Konda, N.R. Dalvi // Curr. Res. Green Sustain. Chem. – 2022. – V. 5. – Art. № 100282.
102. Ghosh, C.H. Heterocyclic system: Part VII. Reaction of 4-oxo-4*H*-[1]benzopyran-3-carbaldehyde and -3-carboxylic ester with guanidine / C.H. Ghosh, S. Khan // Ind. J. Chem. – 1979. – V. 18, № 2. – P. 128-130.
103. Bruno, O. New polycyclic pyrimidine derivatives with antiplatelet *in vitro* activity: synthesis and pharmacological screening / O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, F. Bondavalli, E. Barocelli, V. Ballabeni, M. Chiavarini, S. Bertoni, M. Tognolini, M. Impicciatore // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – V. 9, № 3. – P. 629-636.
104. Khan, K.M. Schiff bases of 3-formylchromones as antibacterial, antifungal, and phytotoxic agents / K.M. Khan, A. Ahmad, N. Ambreen, A. Ameen, S. Perveen,

- S.A. Khan, M.I. Choudhary // Lett. Drug Des. Discov. – 2009. – V. 6, № 5. – P. 363-373.
105. Wang, B.-d. Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding Ni(II) complex with the 6-hydroxy chromone-3-carbaldehyde thiosemicarbazone / B.-d. Wang, Z.-Y. Yang, M.-h. Lü, J. Hai, Q. Wang, Z.-N. Chen // J. Organomet. Chem. – 2009. – V. 694, № 25. – P. 4069-4075.
106. Li, Y. Synthesis, crystal structures, biological activities and fluorescence studies of transition metal complexes with 3-carbaldehyde chromone thiosemicarbazone / Y. Li, Z.-Y. Yang, J.-C. Wu // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45, № 12. – P. 5692-5701.
107. Singh, G. Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazide induced hydrazone of 4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde / G. Singh, R. Malhotra // AIP Conf. Proc. – 2017. – V. 1860, № 1. – Art. № 020064.
108. Yavuz, S.Ç. Efficient synthesis and molecular docking studies of new pyrimidine-chromeno hybrid derivatives as potential antiproliferative agents / S.Ç. Yavuz, S. Akkoç, B. Tüzün, O. Şahin, E. Saripinar // Synth. Commun. – 2021. – V. 51, № 14. – P. 2135-2159.
109. Akolkar, H.N. Synthesis and characterization of novel thiazole anchored pyrazolyl benzoxazoles / H.N. Akolkar, B.K. Karale // Orient. J. Chem. – 2015. – V. 31, № 1. – P. 431-433.
110. Sosnovskikh, V.Y. Synthesis and Reactivity of Electron-Deficient 3-Vinylchromones / V.Y. Sosnovskikh // SynOpen. – 2021. – V. 5, № 3. – P. 255-277.
111. Teimouri, M.B. Combining cycloaddition reactions for the *one-pot* synthesis of novel xanthoquinone dyes / M.B. Teimouri, Z.B. Savadjani, M. Shiri, R. Bikas, S. Naderi // Dyes and Pigments. – 2022. – V. 199. – Art. № 110106.
112. Ananikov, V.P. Organic and hybrid systems: from science to practice / V.P. Ananikov, D.B. Eremin, S.A. Yakukhnov, A.D. Dilman, V.V. Levin, M.P. Egorov, S.S. Karlov, L.M. Kustov, A.L. Tarasov, A.A. Greish, A.A. Shesterkina, A.M. Sakharov, Z.N. Nysenko, A.B. Sheremetev, A.Yu. Stakheev, I.S. Mashkovsky, A.Yu. Sukhorukov, S.L. Ioffe, A.O. Terent'ev, V.A. Vil', Y.V. Tomilov, R.A.

Novikov, S.G. Zlotin, A.S. Kucherenko, N.E. Ustyuzhanina, V.B. Krylov, Y.E. Tsvetkov, M.L. Gening, N.E. Nifantiev // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27, № 5. – P. 425–438.

113. El-Ziaty, A.K. Behavior of Some 2(3*H*)-Furanones Bearing A Chromone Moiety as Alkylating Agents / A.K. El-Ziaty, W.S.I. Abou-Elmagd, S.K. Ramadan, A.I. Hashem // *Egypt. J. Chem.* – 2016. – V. 59, № 4. – P. 637 – 646.

114. Egorova, A.Yu. 3-Arylidene derivatives of 3*H*-furan-2-ones. Synthesis and reaction with maleic anhydride / A.Yu. Egorova, P.V. Reshetov, N.A. Morozova, V.A. Sedavkina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1997. – V. 33, № 8. – P. 910-913.

115. Егорова, А.Ю. Арилиденовые производные 3*H*-фуран-2-онов: Учеб. пособие для студентов хим. факультета / А.Ю. Егорова // Изд-во Сарат. ун-та. – 2004. - ISBN 5-292-03261-1.

116. Arzyamova, E.M. Synthesis of (*E*)-3-{[2-oxo-5-aryl-furan-3(2*H*)-ylidene]methyl}-4*H*-1-benzopyran-4-ones, Crystal Structure, Quantum Chemical Substantiation / E.M. Arzyamova, O.A. Mazhukina, A.Yu. Yegorova // *Acta Chim. Slov.* – 2024. – V. 71, № 3. – P. 528-539.

117. Denmark, S.E. Investigations on Transition-State Geometry in the Aldol Condensation / S.E. Denmark, B.R. Henke // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113, № 6. – P. 2177-2194.

118. Fearnley, S.P. Oxazolone Cycloadducts as Heterocyclic Scaffolds for Alkaloid Construction – Synthesis of (±)-2-*epi*-Pumiliotoxin C / S.P. Fearnley, C. Thongsornkleeb // *J. Org. Chem.* – 2010. - V. 75, № 3. – P. 933-936.

119. Mesaik, M.A. Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives / M.A. Mesaik, S. Rahat, K.M. Khan, Z.-Ullah, M.I. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail, A.-ur-Rahman, A. Ahmada // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. - V. 12, № 9. – P. 2049-2057

120. Fitton, A.O. Conversion of 3-formylchromons into pyrrole and thiophene derivatives / A.O. Fitton, Frost J.R., Suschitzky H., Houghton P.G. // *Synthesis.* - 1977. - № 2. - P. 133–135.

121. Beccalli, E.M. 5(4*H*)-Oxazolones. Part XIII. A New Synthesis of 4-Ylidene-5(4*H*)-oxazolones by the Stille Reaction / E.M. Beccalli, F. Clerici, M.L. Gelmi // *Tetrahedron*. – 1999. - V. 55, № 3. – P. 781-786.
122. Gelmi, M.L. 5(4*H*)-Oxazolones. Part X. Acid and base effects on the translactonization reaction of 4-(2-Oxa-alkylidene)-5(4*H*)-oxazolones: New synthesis of 5-alkylidene-3-benzoylamino-2(5*H*)-furanones / M.L. Gelmi, F. Clerici, A. Melis // *Tetrahedron*. – 1999. - V. 53, № 5. – P. 1843-1854.
123. Арязмова, Е.М. 3-Метил-4-((4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен)изоксазол-5(4*H*)-он: синтез и реакция тионирования / Е.М. Арязмова, О.А. Мажукина, А.Ю. Егорова // В книге: Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов IX Всероссийской молодежной конференции. Уфа. – 2024. – С. 25-26.
124. Chandra (Z)-4-Benzylidene-3-methylisoxazol5(4*H*)-one / Chandra, N. Srikantamurthy, S. Jeyaseelan, K.B. Umesha, K. Palanid, M. Mahendra // *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2012. - V. 68, № 11. – Art. № o3091.
125. Zemamouche, W. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol5(4*H*)-one / W. Zemamouche, R. Laroun, N. Hamdouni, O. Brihi, A. Boudjada, A. Debache // *Acta Crystallogr. E: Crystallogr. Commun.* – 2018. - V. 74, № 7. – P. 926-930.
126. Arzyamova, E.M. Synthesis, crystal structure and evaluation of antibacterial activity of new hybrid systems containing furan-2-one and chromen-4-thione fragments / E.M. Arzyamova, A.Y. Yegorova // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2025. – V. 200, № 2. – P. 164-173.
127. Куренкова, Д.Х. Реакция тионирования в ряду (гет)арилметилен-3*H*-фуран-2-онов - потенциальных антибактериальных препаратов / Д.Х. Куренкова, Е.М. Арязмова, О.А. Мажукина, А.Ю. Егорова // В книге: Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов VII Всероссийской молодежной конференции. Уфа. – 2023. – С. 47-48.

128. Арзямова, Е.М. Тионирование 4-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она с применением реагента LAWESSON'S / Е.М. Арзямова, А.Ю. Егорова // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер.: Химия. Биология. Экология. – 2024. – Т. 24, вып. 2. – С. 122-128.
129. Арзямова, Е.М. Синтез новых гибридных структур на основе 3*H*-фуранона и 1*H*-пиразола / Е.М. Арзямова, А.Ю. Егорова // В книге: Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXXIV Рос. молодеж. науч. конф. с международ. участием, посвящ. 190-летию со дня рожд. Д.И. Менделеева. Екатеринбург. – 2024. – С. 324.
130. Minkin, V.I. The Tautomerism of Heterocycles: Five-membered Rings with Two or More Heteroatoms / V.I. Minkin, A.D. Garnovskii, J. Elguero, A.R. Katritzky, O.V. Denisko // Adv. Heterocyclic Chem. - 2000. - V. 76. - P. 157-323.
131. Sosnovskikh, V.Ya. 2-Polyfluoroalkylchromones. 11. Synthesis and structures of 5-hydroxy-3-(2-hydroxyaryl)-5-polyfluoroalkyl- Δ^2 -pyrazolines and 3(5)-(2-hydroxyaryl)-5(3)-polyfluoroalkylpyrazoles / V.Ya. Sosnovskikh, M.A. Barabanov, A.Yu. Sizov // Russ. Chem. Bull. – 2002. - V. 51, № 7. – P. 1280-1291.
132. Lévai, A. Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine / A. Lévai, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero, J. Jekő // Eur. J. Org. Chem. – 2006. - V. 2006, № 12. – P. 2825-2832.
133. Lévai, A. Synthesis of 4-Aryl-3(5)-(2-hydroxyphenyl)pyrazoles by Reaction of Isoflavones and their 4-Thio Analogues with Hydrazine Derivatives / A. Lévai, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, J. Elguero, I. Alkorta, J. Jekő // Aust. J. Chem. – 2007. - V. 60, № 12. – P. 905-914.
134. Sosnovskikh, V.Ya. Uncatalyzed addition of indoles and *N*-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis and some reactions of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and *E*-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones / V.Ya. Sosnovskikh, R.A. Irgashev, A.A. Levchenko // Tetrahedron. – 2008. - V. 64, № 28. – P. 6607-6614.

135. Safrygin, A.V. Novel method for the synthesis of 3-[(3-arylpyrazol-5-yl)methylidene]-quinoxalin-2-ones on the basis of 2-methylchromones / A.V. Safrygin, D.A. Vetyugova, V.Ya. Sosnovskikh // Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. - V. 52, № 12. – P. 1035-1041.
136. Macchia, A. Asymmetric Synthesis of Isoxazol-5-ones and Isoxazolidin-5-ones / A. Macchia, A. Eitzinger, J-F. Brière, M. Waser, A. Massa // Synthesis. – 2021. - V. 53, № 01. – P. 107-122.
137. Da Silva, A.F. Isoxazol-5-ones as Strategic Building Blocks in Organic Synthesis / A.F. da Silva, A.A.G. Fernandes, S. Thurow, M.L. Stivanin, I.D. Jurberg // Synthesis. – 2018. - V. 50, № 13. – P. 2473-2489.
138. Johnson, J.W. Cyclobutanone Mimics of Penicillins: Effects of Substitution on Conformation and Hemiketal Stability / J.W. Johnson, D.P. Evanoff, M.E. Savard, G. Lange, T.R. Ramadhar, A. Assoud, N.J. Taylor, G.I. Dmitrienko // J. Org. Chem. – 2008. - V. 73, № 18. – P. 6970-6982.
139. Zempleni, J. Biotin / J. Zempleni, S.S.K. Wijeratne, Y.I. Hassan // BioFactors. – 2009. - V. 35, № 1. – P. 36-46.
140. Chauhan, P. Organocatalytic Carbon–Sulfur Bond-Forming Reactions / P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders // Chem. Rev. – 2014. - V. 114, № 18. – P. 8807-8864.
141. Куренкова, Д.Х. Взаимодействие (гет)арилметилен-3*H*-фуран-2-онов с 1,4-дитиан-2,5-дионом / Д.Х. Куренкова, Д.О. Тарасов, Е.М. Арзямова // В книге: Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия». Москва. – 2024. – С. 608.
142. Биссалиева, С.В. Каскадная сульфа-Михаэль/альдольная реакция 3-метил-4-((4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен)изоксазол-5(4*H*)-она с 1,4-дитиан-2,5-дионом / С.В. Биссалиева, Е.М. Арзямова, А.Ю. Егорова // В книге: Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции. Уфа. – 2024. – С. 12-13.

143. Lever, A.B.P. Inorganic Electronic Spectroscopy / A.B.P. Lever, S.A. Rice // 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam. - 1984.
144. Daravath, S. Design, synthesis, spectral characterization, DNA interaction and biological activity studies of copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of 6-amino benzothiazole derivatives / S. Daravath, M.P. Kumar, A. Rambabu, N. Vamsikrishna, N.Ganji, Shivaraj // J. Mol. Struct. – 2017. - V. 1144. – P. 147-158.
145. Mandal, S. Synthesis and characterization of two Cu(II) complexes with a new pyrazole-based Schiff base ligand: crystallography, DNA interaction and antimicrobial activity of Ni(II) and Cu(II) complexes / S. Mandal, R. Sadhukhan, U. Ghosh, S. Mandal, M. Saha, R.J. Butcher, N.C. Saha // J. Coord. Chem. – 2016. - V. 69, № 10. – P. 1618-1634.
146. Bagdatli, E. Synthesis and characterization of new copper(II) and palladium(II) complexes with azo-, bisazo-5-pyrazolones / E. Bagdatli, O.T. Gunkara, N. Ocal // J. Organomet. Chem. – 2013. - V. 740. – P. 33-40.
147. Pozharov, M.V. 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 / M.V. Pozharov, O.V. Fedotova, I.V. Kanevskaya, E.M. Arzyamova // Inorganica Chim. Acta. – 2021. - V. 517. – Art. № 120207.
148. Патент РФ № 2830172. Гибридные соединения на основе фуран-2(3*H*)-она и хромен-4(4*H*)-тиона, обладающие антибактериальной активностью, и способ их получения / Е.М. Арзымова, Г.Л. Бурьгин, А.Ю. Егорова; заявитель и патентообладатель - СГУ им. Н.Г. Чернышевского. - № 2024108889; опубли. 14.11.2024, Бюл. № 32.
149. Arzyamova, E.M. Cytotoxic, antibacterial, and algacidal activity of copper(II) complexes of arylmethylene-bis(4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-ones) / E.M. Arzyamova, A.Yu. Egorova, G.L. Burygin // Pharm. Chem. J. – 2023. - V. 57, № 4. – P. 535-537.
150. Патент РФ № 2753853. Комплексные соединения меди(II) на основе арилметиленбиспиран-2-онов, обладающие цитотоксической активностью в отношении клеточной линии HELA / Е.М. Арзымова, О.В. Федотова, Г.Л.

Бурыгин; заявитель и патентообладатель - СГУ им. Н.Г. Чернышевского. - № 2020110804; опубл. 24.08.2021, Бюл. № 24.

151. Патент РФ № 2786842. Средство, обладающее антибактериальной активностью в отношении культуры клеток *Escherichia coli* / Е.М. Арзямова, Л.Б. Дзариева, Г.Л. Бурыгин, А.Ю. Егорова; заявитель и патентообладатель - СГУ им. Н.Г. Чернышевского. - № 2022113063; опубл. 26.12.2022, Бюл. № 36.

152. Патент РФ № 2788987. Альгицидное средство против культуры микроводорослей *Dunaliella salina* / Е.М. Арзямова, Л.Б. Дзариева, Г.Л. Бурыгин, А.Ю. Егорова; заявитель и патентообладатель - СГУ им. Н.Г. Чернышевского. - № 2022113020; опубл. 26.01.2023, Бюл. № 3.

153. CrysAlisPro, Version 1.171.42.74a; Rigaku Oxford Diffraction: Wroclaw, Poland, 2022. <https://www.rigaku.com/products/crystallography/crystalis>.

154. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv. – 2015. – V. 71. – P. 3–8.

155. Sheldrick, G.M. Crystal Structure Refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem. – 2015. – V. 71. – P. 3–8.

156. Dolomanov, O.V. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H.J. Puschmann // Appl. Crystallogr. – 2009. – V. 42. – P. 339–341.