Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерство освіти і науки україни Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерство освіти і науки україни

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ФАРАТ ОЛЕГ КОСТЯНТИНОВИЧ

УДК 547.835.867+547.854.3+547.757+547.556.92+547.556.93+547-386

ДИСЕРТАЦІЯ

ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ ПЕРЕГРУПУВАННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ГЕМІНАЛЬНИМ РОЗТАШУВАННЯМ АТОМІВ НІТРОҐЕНУ І/АБО ОКСИҐЕНУ ТА РЕАКЦІЇ ОДЕРЖАНИХ ПРОДУКТІВ

02.00.03 – органічна хімія 02 – хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

<u>____</u> О.К. Фарат

Науковий консультант: Марков В. І., д-р хім. наук, професор

Дніпро – 2020

АНОТАЦІЯ

Фарат О.К. Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або оксигену та реакції одержаних продуктів. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (хімічні науки). – "Український державний хіміко-технологічний університет" Міністерства освіти і науки України, Дніпро, 2020.

Дисертація присвячена комплексному дослідженню нових трансформацій п'яти гемінальних систем (О-С-N, N-С-N, О-С-О) в яких один із гетероатомів утворює лактамну або лактону групу. Результати цього дослідження представляють важливе значення не лише для синтетичної органічної хімії, але й для фундаментальної науки в цілому. Гемінальні системи оксазагетероциклів характерні потужним синтетичним потенціалом для конструювання різноманітних гетероциклічних систем, особливо на основі реакцій електрофільних перегрупувань. Похідні акридину та інших гетероциклів характерні яскравою палітрою різноманітних видів біологічної активності, що важливо для сучасної медичної хімії. Також синтезовано і охарактеризовано оптичні властивості похідних 2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл-*N*,*N*-диметилімідоформаміду, які потенційно перспективні для біовізуалізації.

Доведено, що електрофільне перегрупування гемінальних азинів залежить від розміру анельованого та спіроциклів. Перегрупування 5',6',7',8'тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до утворення 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1*H*)та 1'.5'.6'.7'.8'.9'карбонітрилу. Проведення аналогічної реакції 31 гексагідроспіро[циклогептан-1,2'-циклогепта[d]піримідин]-4'(3'Н)-оном, при поступовому додаванні якого 3-х кратного надлишку реагенту ДО Вільсмайєра-Хаака, приводить до утворення 5,7-диформіл-2,3,4,6,8,9,10,11октагідроциклогепта[b,e]піридин-11а(1Н)-карбонітрилу з помірним виходом.

У випадку перегрупування 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклопентан-1,2'циклопента[d]піримідин]-4'(3'Н)-ону утворюється заміщений піридин – 1,2,3,5,6,7-гексагідродіциклопента[b,e]піридин-3-карбонітрил.

У роботі було встановлено відмінності перегрупування 1,3- та 3,1бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. При формілювані спіропохідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів утворюються похідні 2,3-дигідро-1*Н*-(бензо)ксантен-9-іл-*N*,*N*-диметилімідоформаміду, а аналогічна реакція з похідними 3.1-бензоксазинів приводить заміщених ДО утворення тетрагідроакридинів з кількісним виходом. Відмінність поведінки 1,3бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака обумовлена гетероатомом (О або N), який стабілізує проміжний онієвий катіон. У випадку 1,3-бенз(нафт)оксазинів катіон стабілізується атомом оксиґену, який стає складовою частиною проміжного інтермедіату - солі пірилія у якої атом гідрогену при в метиленовій групі здатний до елімінування, що приводить до утворення нуклеофільного вінілового етеру, який далі формілюється. В разі 3,1-бензоксазинів стабілізація відбувається за рахунок атому нітрогену, завдяки якому утворюється ароматичний піридиновий цикл, і реакція завершується. Також було встановлено, що електрофільному перегрупуванню до заміщених ксантенів піддаються спіропохідні 1,3бенз(нафт)оксазинів з середнім розміром спіроциклу (5-8 членні цикли). Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3H)-он не вступає у взаємодію з реагентом Вільсмайєра-Хаака у зазначених умовах. На умови перебігу вищезазначеного перегрупування впливають електронні фактори електронегативні замісники ускладнюють проходження реакції.

2,2-Диметил-1,3-бенз(нафт)оксазини трансформуються під дією агенту Вільсмайєра-Хаака до (4-аміно-2*H*-(бензо)хромен-2-іліден)малональдегідів. Відкрито нове електрофільне перегрупування 1,3-бензодіоксин-4-онів, яке в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака приводить до глибокої перебудови карбонового скелету з утворенням раніше невідомих похідних *N*-[(9-хлор-2,3дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініума, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів. Спроба гідролізувати синтезовані сполуки до альдегідів не увінчалася успіхом, оскільки солі в лужному середовищі осмолюються, що, імовірно, пов'язано з присутністю в їх структурі реакційноздатного атому хлору, який заміщується на гідроксильну групу і відбуваються міжмолекулярні взаємодії.

Під час дослідження формілювання 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури було виділено N-(диметиламіно)метилен-2-(1-метил-3-оксопроп-1-єн-1іл)бензамід, який утворився в результаті розкриття піримідинового циклу з подальшим формілюванням. При збільшенні температури реакції до 40°С для спіропохідних хіназолін-4(3Н)-онів було синтезовано очікувані 1циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1Н)-он з хорошими виходами.

Узагальнюючи результати дослідження було встановлено необхідні умови та закономірності проходження нових перегрупувань. Необхідною умовою для перебігу рециклізацій є наявність гемінальної дигетероатомної системи (О-С-N, N-C-N, O-C-O). Ця умова є необхідною, але не достатньою для протікання перегрупувань – також необхідна карбонільна група, яка входить до складу лактонної чи лактамної груп з одним із гетероатомів гемінальної системи. Саме за цією функціональною групою відбувається перша атака хлорімінієвою сіллю з утворенням імідоїлхлориду або оксонієвого іону.

Синтезовані формілпохідні ксантенів проявляють флуоресценцію виключно в розчинах органічних розчинників, а випромінювання у твердій формі не було відмічене. Ці сполуки мають слабко структуровані спектри поглинання з максимумами між 423 та 433 нм. Розмір частково насиченого циклу та замісників в бензольному кільці хроменового залишку не впливає значною мірою на коефіцієнт або положення поглинання. Максимуми діапазоні 540-564 люмінесценції знаходяться В HM, тому сполуки характеризуються доволі великими Стоксовими зсувами 4700-5700 см⁻¹. Доведено, ЩО сплощення В молекулах циклопентенових похідних

відбувається в збудженому стані, у той час, як коливальний рух більш гнучкого циклогексенового кільця запобігає сплощуванню молекули. Рух більш гнучкого циклогексенового кільця у збудженому стані приводить до збільшення безвипромінюваної дисипації енергії, і як наслідок, зменшення квантових виходів флуоресценції.

Окремі розділи присвячено дослідженню реакційної здатності продуктів перегрупування. Взаємодією формілпохідних ксантенів з СН-кислотами, ароматичними амінами та гідразином було синтезовано ряд нових барвників ксантенового типу, які містять диметиламідиновий фрагмент. Подібні похідні формілксантенів використовують для синтезу флуоресцентних барвників в ближній ІЧ області. Наявність амідину у складі отриманих барвників приводить до батохромного зміщення максимуму поглинання на 69 нм, у порівнянні з аналогічним барвником без амідинової групи, що пов'язано лдонорністю останнього. Додавання великого надлишку CF₃CO₂H до розчину сполук з амідиновим фрагментом в метанолі приводить до гіпсохромового зсуву максимума поглинання до ~480 нм, що пов'язано з протонуванням амідинового замісника і виводом останнього із спряження з ксантеновим остовом. У той же час, додавання такого ж надлишку CF₃CO₂H до розчину сполук без амідинового фрагменту ніяк не впливає на максимуми поглинання. У випадку же основ Шиффа (*N*,*N*-диметил-*N*'-{4-[(арил)метил]-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл}імідоформаміду) протонування відбувається за атомом нітроґену азометинової групи, оскільки тільки протонування за цим атомом може призвести до поглинання в більш довгохвильовій області спектру. Цей факт пояснюється можливістю перебігу реакції протонування за неподіленою парою електронів азометинового атому нітрогену з переносом заряду на атом оксиґену (утворюється пірилієва сіль) та амідиновий фрагмент, що є більш вигідним, ніж протонування за амідиновим фрагментом.

Встановлено, що не дивлячись на те, що диметиламідиновий замісник завжди розвернутий відносно ксантенового фрагменту, ці фрагменті знаходяться у спряжені між собою. В синтезованих барвниках реалізуються два типи взаємодії між ксантенових каркасом та амідиновим фрагментом: π спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія lp(N) $\rightarrow \pi^*$.

Показано, що не дивлячись на значне зниження електрофільності карбонільних атомів карбону у 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилі, сполука здатна реагувати з такими N-нуклеофілами, як ароматичні та аліфатичні первинні аміни, гідроксиламін та гідразин з утворенням відповідних похідних. У випадку реакції діальдегіду з гідразин гідратом у присутності водного розчину гідроксиду натрію утворюється не відповідний ациклічний гідразон, а суміш макроциклічних сполук.

Синтезовані у результаті перегрупування гідроакридини завдяки своїй здатності до таутомерії вступають в реакції з різними електрофільними реагентами в кислому та нейтральному середовищах за атомом С-4. Вперше було проведено функціоналізацію N-арилмалеімідами за атомом C-4 некаталітичних умовах. Незважаючи на гідроакридинів V те, ЩО спектральними методами аналізу не вдається зафіксувати таутомерію гідроакридинів, реакції приєднання до останніх електрофільних реагентів переконливо доводять існування таутомерії в цих сполуках.

Циклогексанон-2-карбоксамід, який утворюється при кислотному гідролізі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)ону, переважно знаходиться в єнольній формі, що дозволило провести реакцію з різними солями арилдіазонію в суміші соляної та оцтової кислот. У результаті реакції утворюються продукти розкриття циклу – поліфункціональні N-арилгідразони. З аналізу даних спектрів ЯМР ¹Н синтезованих арилгідразонів, записаних в ДМСО і хлороформі, встановлено, що після реакції утворюється суміш *E/Z*-ізомерів, але в ДМСО вони існують виключно, у вигляді одного ізомеру.

Арилгідразони було використано в якості субстратів у синтезі похідних 4-(індоліл-3-іл)бутанових кислот. Синтезовані сполуки є високофункціональними та можуть слугувати в якості низькомолекулярних будівельних блоків для органічного синтезу. Було приділено увагу пошуку біологічної активності серед отриманого різноманіття сполук. Досліджено інгібувальну активність серед деяких синтезованих сполук відносно протеїнкінази СК2. Визначали за включенням фосфатної групи, яка містить радіоактивний 32 P, в пептидний субстрат при його фосфорилюванні кіназою у присутності γ - 32 P-AT Φ . Біохімічні тести *in vitro* продемонстрували, що залишкова активність протеїнкінази при додаванні вибраних сполук становить більше ніж 45%. Результати аналізу показників LogP і LogS дозволяють зробити висновок, що оптимізацію похідних спірохіназолонів потрібно проводити в напрямку збільшення гідрофобності цих сполук.

У співпраці з інститутом молекулярної біології та генетики НАН України проводились вибірка серед синтезованих сполук і дослідження їх антимікробної активності проти п'яти бактерій та двох грибів методами аналізу інгібування росту цілих клітин. Синтезовані сполуки виявили помірну антимікробну активність, тому є перспективним подальший пошук нових протимікробних засобів на їх основі завдяки прогнозованому синтезу нових сполук з очікуваними протимікробними властивостями.

У лабораторії НДІ Медико-біологічних проблем ДМА під керівництвом проф. Дроздова А.Л. проводились дослідження впливу 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-піроло[3,4-*b*]хінолін-9-аміну на показники нейроактивності на моделі "відкрите поле". За підсумками експерименту було встановлено, що введення масляного розчину хімічної сполуки істотно знижує показники рухової активності мишей, а саме горизонтальної та вертикальної. Відсотки змін параметрів були однаковими, незалежно від об'єму веденої дози.

Ключові слова: реагент Вільсмайєра-Хаака, гемінальні системи, перегрупування, 2,2-дизаміщені піримідин-4-они, 1,3-бенз(нафт)оксазини, 3,1-бензоксазини, хіназолон-4-они, 1,3-бензодіоксин-4-они.

ABSTRACT

Oleg K. Farat. Electrophilic rearrangements of six-membered heterocycles with geminal arrangement of oxygen and/or nitrogen atoms and reactions of the resulting products. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for a Doctor's degree on speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. State higher educational establishment "Ukrainian State University of Chemical Technology", Dnipro, 2020.

The dissertation is devoted to the complex investigation of new transformations of three geminal systems with variation of oxygen atoms and nitrogen, the results of which are important for fundamental science in general. Genomic oxazage heterocycle systems are characterized by a powerful synthetic potential for the design of diverse heterocyclic systems, especially on the basis of electrophilic rearrangement reactions. Derivatives of acridine and other heterocycles are characterized by a bright palette of various biological activities, which is important for modern medical chemistry. The spectral properties of a new class of xanthene dyes that are potentially promising for bioimaging are also synthesized and characterized.

It is proved that the electrophilic rearrangement of geminal azines depends on the size of the annelated and spiro-cycles. The rearrangement of 5',6',7',8'tetrahydro-1'H-spiro [cyclohexane-1,2'-quinazoline] -4'(3'H) -one under the action of the Vilsmeier-Haack reagent results in the formation of a mixture two derivatives of cyanhydrated acridines. Carrying out a similar reaction with 1',5',6',7',8',9'hexahydrospiro[cycloheptane-1,2'-cyclohepta[d]pyrimidine]-4'(3'H)-one, at gradual addition of which to a 3-fold excess of the Vilsmeier-Haack reagent leads to the formation of 5,7-diformyl-2,3,4,6,8,9,10,11-octahydrocyclohepta [b,e]pyridine-11a(1H)-carbonitrile in moderate yield. In the case of rearrangement of 1',5',6',7'tetrahydrospiro [cyclopentane-1,2'-cyclopenta [d] pyrimidine]-4'(3'H)-one, a substituted pyridine is formed - 1,2,3,5,6,7-hexahydrodicyclopenta[b,e]pyridine-3carbonitrile.

The differences between geminal 1,3- and 3,1-benzoxazines under the action of the Vilsmeier-Haack reagent were found in the paper. Formulated spiro derivatives of 1,3-benz(naphth)oxazines form xanthene derivatives, and a similar reaction with the 3,1-benzoxazine derivatives results in the formation of substituted acridines with quantitative yield. The difference in the behavior of 1,3benz(naphth)oxazines and 3,1-benzoxazines under the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction is due to the heteroatom, which stabilizes the intermediate cation. In the case of 1,3-benz(naphth)oxazines, the cation is stabilized by an oxygen atom, which becomes part of the intermediate intermediate - the pyrilium salts and the hydrogen atoms in the β methylene group are capable of elimination, leading to the formation of nucleophilic vinyl ether. In the case of 3,1-benzoxazines, the stabilization occurs due to the nitrogen atom, which forms an uncharged aromatic pyridine cycle, and the reaction is completed. It has also been found that electrophilic rearrangements to substituted xanthene undergo spiro derivatives of 1,3benz(naphth)oxazines with an average spiro-cycle size (5-8 cycles). The spiro of [1,3-benzoxazine-2,1'-cyclobutane] -4 (3H) -one does not react with the Vilsmeier-Haack reagent under these conditions. The conditions of the above-mentioned rearrangement are influenced by electron factors: electronegative substituents impede the reaction.

1,3-Benz(naphth)oxazines, obtained by condensation with acetone, are transformed under the action of a formulating agent to the chromene derivatives of diformyl. The 1,3-benzoxazine derivatives formed from other acyclic ketones react not selectively under the described conditions to form a mixture of difficult to separate products.

A new electrophilic rearrangement of 1,3-benzodioxin-4-ones has been discovered, which, under the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction, leads to a deep restructuring of the carbon skeleton with the formation of previously unknown xanthene derivatives, which was isolated as organic perchlorates. The attempt to hydrolyze the synthesized compounds to aldehydes was unsuccessful, since the salts in the alkaline medium are resinous, which is probably due to the presence of a reactive chlorine atom in their structure, which also hydrolyzes and intermolecular interactions occur.

In the study of the formulation of 2,2-dimethyl-2,3-dihydroquinazoline-4 (1H)-one under the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction at room temperature, N-(dimethylamino)methylene-2-(1-methyl-3-oxoprop was isolated 1-en-1-yl)benzamide, which was formed as a result of the disclosure of the pyrimidine cycle with subsequent formulation. By increasing the reaction temperature to 40°C for the quinazoline-4(3H)-one spiro derivatives, as well as by increasing the Vilsmeier-Haack reagent, the expected 1-cyclohex(pent)-1-en-1-yl-quinazoline-4-(1H)-one with good exits.

Summarizing the results of the study, the necessary conditions and regularities for the passage of new regroups were established. A necessary condition for the course of recycling is the presence of a geminal digeteroatomic system. This condition is necessary, but not sufficient, for the rearrangement to take place - a carbonyl group, which is part of a lactone or lactam group with one of the heteroatoms of the geminal system, is also required. It is for this functional group that the first attack of the chlorinimine salt occurs with the formation of imidoyl chloride or oxonium ion.

The synthesized xanthene derivatives exhibit fluorescence exclusively in organic solvent solutions, and no solid form radiation was observed. These compounds have poorly structured absorption spectra with peaks between 423 and 433 nm. The size of the cycle and substituents in the chromium residue benzene ring does not significantly affect the absorption coefficient or position. The luminescence maxima are in the range of 540–564 nm, so the compounds are characterized by rather large Stokes displacements of 4700–5700 cm⁻¹. It has been proved that the flattening in the molecules of cyclopentene derivatives occurs in the excited state, while the oscillatory motion of a more flexible cyclohexene ring prevents the flattening of the molecule. The movement of a more flexible cyclohexene ring in the excited state leads to an increase in the irradiated energy dissipation and, as a consequence, a decrease in quantum fluorescence outputs.

Separate sections are devoted to the study of the reactivity of rearrangement products. The interaction of formyl xanthene derivatives with CH-acids, aromatic amines and hydrazine resulted in the synthesis of a number of new xanthene-type dyes containing the formyl group and the dimethylamidine moiety. Similar derivatives of formylxanthenes are used for the synthesis of fluorescent dyes in the near infrared region. The presence of amidine in the resulting dyes results in a bathochromic shift of the absorption maximum by 69 nm, compared to a similar dye without an amidine group, which is related to the π -donation of the latter. Addition of a large excess of CF₃CO₂H to a solution of compounds with an amidine moiety in methanol results in a hypochromic shift of the absorption maximum to ~ 480 nm, which is related to the protonation of the amidine substituent and the withdrawal of the latter from the xanthene backbone. At the same time, the addition of the same excess CF₃CO₂H to a solution of compounds without the amidine moiety does not affect the absorption maxima. In the case of Schiff bases, the nitrogen atom of the azomethine group, since only protonation by this atom can lead to absorption in the longer-wavelength region of the spectrum. This fact is explained by the possibility of a protonation reaction over an undivided electron pair of a azomethine nitrogen atom with charge transfer to an oxygen atom (a pyrilium salt is formed) and an amidine moiety that is more advantageous than protonation by an amidine moiety.

It was found that, despite the fact that the dimethylamidine substituent is always unfolded relative to the xanthene moiety, these moieties are interconnected. The synthesized dyes have two types of interaction between the xanthene framework and the amidine moiety: the π -amidine-xanthene coupling and the stereoelectronic interaction lp(N) $\rightarrow \pi^*$.

It is shown that, despite the significant decrease in electrophilicity of carbonyl carbon atoms in 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile, the compound is capable of reacting with such N-nucleophiles as aromatic and aliphatic primary amines, hydroxylamine and hydrazine, to form corresponding derivatives. In the case of the reaction of dialdehyde with hydrazine hydrate in the

presence of an aqueous solution of sodium hydroxide, a mixture of macrocyclic compounds is formed not the corresponding hydrazone.

Synthesized as a result of hydroacridine rearrangement due to their ability to tautomerism react in various electrophilic reagents in acidic and neutral media on the C-4 atom. Functionalization of N-arylmaleimides on a C-4 hydroacridine atom was first performed in non-catalytic conditions. Although the tautomerism of hydroacridines cannot be fixed by spectral methods of analysis, the reactions of attachment to the last electrophilic reagents convincingly prove the existence of tautomerism in these compounds.

Cyclohexanone-2-carboxamide formed by acid hydrolysis of 5',6',7',8'tetrahydro-1'H-spiro [cyclohexane-1,2'-quinazoline]-4'(3'H)-one, preferably in the enol form, which allowed the reaction with various salts of aryldiazonium in a mixture of hydrochloric and acetic acids. As a result of the reaction, cycle opening products, polyfunctional N-arylhydrazones, are formed. From the analysis of these 1H NMR spectra of the synthesized arylhydrazones recorded in DMSO and chloroform, it was found that a mixture of E/Z isomers is formed after the reaction, but in DMSO they exist solely as one isomer.

Arylhydrazone was used as substrates in the synthesis of 4-(indolyl-3yl)butanoic acid derivatives. The synthesized compounds are highly functional and can serve as low molecular weight building blocks for organic synthesis.

Attention was paid to the search for biological activity among the resulting diversity of compounds. Investigated the inhibitory activity of some synthesized compounds against the protein kinase SK2 was determined by the inclusion of a phosphate group containing radioactive ³²P in the peptide substrate when it is phosphorylated by kinase in the presence of γ -³²P-ATP. In vitro biochemical tests have shown that the residual protein kinase activity when added to the selected compounds is more than 45%. The results of the analysis of LogP and LogS indicate that the optimization of spiroquinazolone derivatives should be performed in the direction of increasing the hydrophobicity of these compounds.

In collaboration with the Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine, samples were collected from the synthesized compounds and their antimicrobial activity was investigated against five bacteria and two fungi by methods of whole-cell growth inhibition analysis. The synthesized compounds exhibit moderate antimicrobial activity, which allows us to recommend the continued search for effective antimicrobials among this group of chemical compounds, including through the targeted synthesis of novel compounds with predicted antimicrobial properties.

In the laboratory of the Institute of Medical and Biological Problems of the State Academy of Sciences under the guidance of prof. Drozdova A.L. the effect of 2,3,3-trimethyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrrolo [3,4-b]quinoline-9-amine on the neuroactivity parameters of the open field model was conducted. According to the results of the experiment, it was found that the introduction of an oily solution of the chemical compound significantly reduces the activity of mice, namely horizontal and vertical. The percentages of parameter changes were the same regardless of the volume of the dose administered.

Keywords: Vilsmeier-Haack reagent, geminal systems, rearrangement, 2,2disubstituted pyrimidin-4-ones, 1,3-benz(naphth)oxazines, 3,1-benzoxazines, quinazolin-4-ones, 1,3-benzodioxin-4-ones.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. 2-Варениченко, C.A. Синтез новых производных спирохиназолонов / С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2013. – № 6. – С. 28-31. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його інтерпретації спектрів ЯМР, результатів, участь в наукове консультування роботи С.А. Варениченко).

2. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 /А.А. Дуденков, О.К. Фарат, Е.В. Зализная, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2014. – № 1. – С. 11-14. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, виконання частини експериментального матеріалу, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).

3. Реакции 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4карбонитрила / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, Ю.А. Чертихина, И.В. Маркова, В.И. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2014. – № 2. – С. 36-39. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко).

4. Реакционная способность геминального азина – 5',6',7',8'тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она и его производных / В.И. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Зализная (Е.В. Великая), Ю П. Строев // Питання хімії та хімічної технології. – 2015. – Т. 2, (100). – С. 53-64. (Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду).

5. The interaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with N-nucleophiles / E.V. Zalizna (E.V. Velikaya) T.P. Polishuk, S.A. Varenichenko, **O.K. Farat**, V.I. Markov // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. – Vol. 14, 55. – Р. 38-42. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи Е.В. Залізної).

6. **Farat, O.K.** *Prediction of Biological Activity of Spiroquinazolone Derivatives* / O.K. Farat, S.A. Varenichenko, V.I. Markov // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – № 1. – С. 84-90. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, *обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних, виконані частини експериментального матеріалу та написанні статті*).

7. Rearrangement of substituted 1,3-benzoxazines into xanthene-type compounds / **O. K. Farat**, S. A. Varenichenko, E. V. Zaliznaya, V. I. Markov // Український хімічний журнал. – 2020. – № 2. – 111-122. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).

8. Study of neurotropic activity of the products of the rearrangement pyrrolopyrimidin-4-ones under the action of phosphorus oxychloride / E.V. Zaliznaya, S.A. Varenichenko, **O.K. Farat**, V.I. Markov // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2020. – № 1. – С. 39-44. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).

Наукові праці у виданнях, що входять до наукометричних баз даних:

9. Марков, В.И., Синтез и формилирование 2-спиропиримидин-4онов и родственных соединений / В.И. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – №8. – С. 1244-1252. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, *інтерпретації спектральних даних та написанні статті).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

10. Варениченко, С.А. Реакционная способность замещённых 2спиропиримидин-4-онов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 11. – С. 1743-1748. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи С.А. Варениченко). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

11. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции октагидроакридин-4карбонитрила (карбоксамида) с электрофильными реагентами / Е. В. Зализная, (Е. В. Великая), О. К. Фарат, Н. Ю. Горобец, В. И. Марков, Р. И. Зубатюк, А. В. Мазепа, Е. В. Ващенко // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51, №4. – С. 327-333. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь інтерпретації спектрів ЯМР, написанні cmammi та наукове в *E*.*B*. консультування роботи Залізної). (Видання входить Д0 наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

12. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-Chromenes and Tetrahydroacridines / O. K. Farat, V.I. Markov., S.A. Varenichenko, V.V. Dotsenko, A.V. Mazepa // Tetrahedron. - 2015. - Vol. 71. - P. 5554-5561. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

13. Functionalization of tetra- and octahydroacridine derivatives through Michael addition / E.V. Zaliznaya, (E.V. Velikaya), **O K. Farat**,

S.A.Varenichenko, A.V. Mazepa, V.I.Markov // Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57, №31. – Р. 3485-3487. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, виконані частини експериментального матеріалу, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове консультування роботи Е.В. Залізної). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

14. Novel xanthene push-pull chromophores and luminophores: Synthesis and study of their spectral properties / **O.K. Farat**, S.A. Farat, I.V. Ananyev, S.I. Okovytyy, A.L. Tatarets, V.I. Markov // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – P. 7159-7168. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

15. Synthesis and spectral properties of new xanthene chromophores / **O.K. Farat**, S.A. Farat, A.L. Tatarets, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Journal of Molecular Structure. – 2019. – 1176. – Р. 567-575. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

16. Синтез новых гексагидро-5Н-индоло[3,2-с]акридинов и индолилмасляных кислот циклизацией арилгидразонов по методу Фишера / Е.В. Зализная, Сметанин Н.В., Варениченко С.А., Мазепа А.В., **Фарат О.К.**, Марков В.И. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – № 2. – С. 138-145. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

17. Vilsmeier-Haack reagent: An efficient reagent for the transformation of substituted 1,3-naphthoxazines into xanthene-type dyes / **O.K Farat**, I.V. Ananyev, S.A. Varenichenko, A.L. Tatarets, V.I. Markov // Tetrahedron. – 2019. – Vol. 75. – P. 2832-2842. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

18. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent / **O.K Farat**, I.V. Ananyev, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznaya, V.I. Markov // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – 55 (1). – Р. 38-46. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science i Scopus)

19. Synthesis of new schiff bases based on formyl derivatives of xanthenes / S. A. Varenichenko, **O. K. Farat**, A. V. Mazepa, V. I Markov // Питання хімії та хімічної технології. – 2019. – № 5. – Р. 22-26. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

20. Синтез похідних тетрагідроакридину в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака / О.К. Фарат, Е.В. Залізна, С.А. Варениченко, В.І. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – № 1. – С. 92-96. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, виконані частини експериментального матеріалу, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

21. The formylation of 2-spiro-pyrimidin-4-ones / V.I. Markov, O.K. Farat, E.V. Velikaya, S.A. Varenichenko, O.V. Shishkin // VI International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 15-17 november 2012.). Kharkov, 2012. – P. O-16. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

22. Исследование закономерностей перегруппировки 4ацианэтил-2-спиро-циклогексан-2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-4-ону / В.И. Марков, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 22-24 квітня 2014 р.). – Дніпропетровськ,2013. – Т.2. – С. 31. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

Перегруппировка N-производных 5,6,7,8-тетрагидро1*H*-23. спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-онов под действием реактива Вильсмайера / В.И. Марков, Д.О. Коломейцев, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, О.К. Фарат // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна конф. аспір. наук.-техн. студ., та молод. вчених (Дніпропетровськ, 22-24 квітня 2014 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 38. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

24. Синтез и реакции производных 1,6-нафтиридинов / В.И. Марков, О.В. Приходько, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 47. (Особистий внесок здобувача:

планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання mes).

25. Синтез новых спиропроизводных – исходных синтонов для органического синтеза / В.И. Марков, А.С. Петренко, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, **О.К. Фарат** // Хімія та сучасні технології: тези допов. VI Міжнародна наук.-техн. конф. студ., аспір. та молод. вчених (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – Т.2. – С. 52. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

26. Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина с солями арилдиазония / В. И. Марков, В. С. Авдалова, С.А. Варениченко, **О. К. Фарат** // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) – Дніпропетровськ, 2013. – С. 24. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

27. Реакции 4,5-диформил-гексагидроакридин-8карбонитрила с аминами / В. И. Марков, Э. В. Латышева, Е. В. Великая (Зализная), С. А. Варениченко, **О. К. Фарат** // VI Міжнародна науковотехнічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) Дніпропетровськ, 2013. – С. 42. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

28. Синтез и реакции 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / В. И. Марков, Е. В. Великая (Зализная), С. А. Варениченко, **О. К.Фарат** / VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів, та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013 р.) Дніпропетровськ, 2013. – С. 46. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез). 29. A new recyclization of 2-substituted 4-oxo-pyrimidines / V. Markov, **F. Farat**, E. Velikaya, S. Varenichenko // XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemisrty- 2013. –PO-22. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

30. Нове перегрупування похідних 2-спіропіримідин-4-онів // В.І. Марков, **О.К. Фарат**, Е.В. Велика, С.А. Варениченко // XXIII Українська конференція з органічної хімії: тези допов. XXIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 26-28 вересня 2013 р.) – Чернівці, 2013. – D26. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

31. Азосполучення 4-ціан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридину з солями діазонію / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, К. В. Велика, (Залізная), Варениченко, С. А.: В: XXIII Українська конференція з органічної хімії, (Чернівці, 26-28 вересня 2013 р.) – Чернівці. - 2013. - С.31. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

32. Шиффовы основания на основе 4,5-диформилгексагидроакридин-8а-карбонитрила / Е.В. Великая (Зализная) В.И. Марков, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат** / VI Международная научнотехническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы», Одесса. – 2013. –С.42. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

Закономерности формилирования 2-спиропиримидин-4онов / С.А. Варениченко, О.К. Фарат, А.В. Тимошенко, В.И. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. 8-ї Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених з міжнард. участю (Донецьк, 17-20 березня 2014 р.).
Донецьк, 2014. – С. 78. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез). 34. Новый способ получения гидрированных акридинов / В.И. Марков, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, Ю.А. Чертихина // Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов: тезисы Всерос. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 26-28 березня 2014 р.). – Санкт-Петербург (Россия), 2014. – С. 120. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

35. Формилирование производных бензоксазина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, Е.В. Зализная, В.И. Марков // Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов: тезисы Всерос. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 26-28 березня 2014 р.). – Санкт-Петербург (Россия), 2014. – С. 185. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

36. Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина и его амида с солями арилдиазония / Е.В. Зализная (Великая), В.И. Марков, **О.К. Фарат** // Международная всероссийская научная конференция «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург. - 2014. - С.76. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

37. Варениченко, С.А. Внутримолекулярная перегруппировка спиро-производных хиназолинов под. действием реагента Вильсмайера-Хаака / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Хімічні Каразінські читання – 2014: тези доповіді Всеукр. наук. конф. студ., аспір. (Харків, 22-24 квітня 2014 р.). – Харків, 2014. – С. 158-160. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез). 38. Реакции 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина / А.О. Сидорова, Е.В. Зализная (Великая), С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.И. Марков // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2014 р.). – Дніпропетровськ. – 2014. – С.102. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

39. Азосочетание окагидроакридин-4-карбонитрила с ароматическими солями диазония / А. В. Вовк, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, В. И. Марков / XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, , (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2014 р.). – Дніпропетровськ. – 2014. - С.107. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

40. Варениченко, С.А. Синтез потенциальных БАВ на основе производных 2-спиропиримиин-4-онов / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: тези допов. VI науково-практ. конф. з міжнарод. участю (Харків, 16-17 жовтня 2014 р.) – Харків, 2014. – С. 61-62. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

41. Внутримолекулярная перегруппировка геминальных азинов и оксазинов под действием реагента Вильсмайера-Хаака / О.К. Фарат, С.А. Нестеренко, С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімічні Каразінські читання – 2015: тези доповіді Всеукр. наук. конф. студ., аспір. (Харків, 20-22 квітня 2015 р.). – Харків, 2015. – С. 244 – 245. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

42. Исследование свойств производных 4-амино-2H-хромен-2-илиден-малональдегида / А.А. Тарасенко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 38. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

43. Производные N-(5-фомил-2,3,4,4а,6,7,8,9а-октагидро-1Hксантен-9-ил)- N,N-диметилимидоформамида – новые синтоны органического синтеза / С.А. Нестеренко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 48-49. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

44. Реакционная способность 4-амино-2H-хромен-2-илиденмалональдегида / С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С. 52-53. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

45. Реакция нитрования октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная, **О. К. Фарат**, В. И. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конф. студ., аспір. та мол. вч. (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Т. 2. – С.54. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

46. Аза-еновые реакции в ряду октагидроакридин-4карбонитрила (карбоксамида) / А.О. Сидорова, Е.В. Зализная, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // XIII Всеукр. конф. молод. вчених та студ. з актуальних питань сучасної хімії: тези допов. Всеукр. конф. (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 160. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

47. Флуоресцентные свойства продуктов перегруппировки геминальных оксазинов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / С.П. Загорулько, А.А. Тарасенко, С.А. Нестеренко, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Наукова Україна: тези допов. Всеукр. студ. наук. конф. з міжнар. участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015 р.) – Дніпропетровськ, 2015. – С. 653-655. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

48. Реакционная способность продуктов перегруппировки геминального азина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / Е.В. Зализная, А.О. Сидорова, **О К. Фарат**, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Наукова Україна: тези допов. Всеукр. студ. наук. конф. з міжнар. участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 670-672. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

49. Rearrangement of heminal azines and oxazines under Vilsmeier-Haack reaction condition / V.I. Markov, **O.K. Farat**, S.A. Varenichenko, S.A. Nesterenko // CNCH – 2015: abstract of VII International Conference (Kharkov, 9-13 november, 2015). – Kharkov, 2015. – O. 6. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

50. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е.В. Зализная (Великая), О.В. Череута, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2016»,

Харків. – 2016. – С. 102. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

51. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Великая), О.В. Череута, С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. – 2016. – С. 35. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

52. Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, С.А. Варениченко, К.В. Залізна К. В. (Велика), С.П. Загорулько // XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава. – 2016. – С.22. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

53. Одностадийный метод синтеза производных аминоакридинов / Е.В. Зализная (Великая), Т.В. Полишук, С.А. Варениченко, В.И. Марков, **О.К. Фарат** // II Всеукраїнська науковопрактична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», Київ. – 2016. – С. 72-73. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

54. Внутрішньомолекулярне перегрупування похідних піримідин-4-ону під дією кислотних реагентів / К.В. Залізна (Велика), О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // ІХ Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні Каразінські читання – 2017», Харків. – 2017. – С. 106. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

55. Синтез полифункциональных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингеманна / Н.В. Сметанин, Е.В. Зализная, (Великая), С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.И. Марков // VIII Всеукраїнська наукова

конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології», Дніпро. - 2017. -С.27. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

56. New examples of rearrangement of heminal oxazines under Vilsmeier-Haack reagent / V.I. Markov, **O.K. Farat**, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznaya // CNCH – 2018: abstract of VII International Conference (Kharkov, 12-16 november, 2018). – Kharkov, 2018. – Р. 53. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

57. Варениченко, С.А. Синтез нових азометинів на основі формілпохідних ксантенів / С.А. Варениченко, **О.К. Фарат**, В.І. Марков // Львівські хімічні читання – 2019: тези допов. XVII Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених (Львів, 2–5 червня 2019 р.). – Львів, 2019. – С. 361. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

58. Перегрупування заміщених 1,3-оксазинів, як ефективний шлях до синтезу нових ксантенових барвників / В.І. Марков, **О.К. Фарат**, К.В. Залізна, С.А. Варениченко // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р.) – Луцьк, 2019. – С. 17. (Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

3MICT	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	32
ВСТУП	35
РОЗДІЛ 1	
СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ЗА ДОПОМОГОЮ	
РЕАГЕНТУ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА ТА ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ	
РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ГЕМІНАЛЬНИХ АЗИНІВ ТА ОКСАЗИНІВ	
(літературний огляд)	44
1.1. Механізм утворення, будова та реакційна здатність реагенту	
Вільсмайєра-Хаака	43
1.2. Синтез гетероциклічних сполук за допомогою реагенту	
Вільсмайєра-Хаака	46
1.2.1. Синтез функціоналізованих піридинів	46
1.2.2. Синтез функціоналізованих піримідинів	52
1.2.3. Синтез функціоналізованих піразолів	53
1.2.4. Синтез функціоналізованих оксазинів та піранів	55
1.2.5. Перегрупування Бекмана за допомогою реагенту	
Вільсмайєра-Хаака	58
1.3. Електрофільні рециклізації гемінальних азинів та оксазинів	59
1.3.1. Перегрупування гемінальних азинів під дією кислот Льюїса	60
1.3.2. Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією	
протонних кислот	62
1.3.3. Перегрупування гемінальних азинів до похідних	
хіназолонів під дією оцтового ангідриду	66
1.3.4. Формілювання 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-	
1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону (тіону) в умовах реакції Вільсмайєра-	
Хаака	71
1.4. Висновки до літературного огляду (вибір напрямків	
досліджень)	73

РОЗДІЛ 2

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ ПЕРЕГРУПУВАНЬ	
ЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИН-4-ОНІВ	75
2.1. Синтез заміщених піримідин-4-онів	76
2.2. Перегрупування заміщених піримідин-4-онів під дією	
реагенту Вільсмайєра-Хаака	82
2.3. Перегрупування заміщених піримідин-4-онів під дією POCl ₃	96
Експериментальна частина до розділу 2	101
РОЗДІЛ З	
ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ПЕРЕГРУПУВАННЯ 1,3-	
БЕНЗ(НАФТ)ОКСАЗИНІВ ТА 3,1-БЕНЗОКСАЗИНІВ ПІД	
ДІЄЮ РЕАГЕНТУ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА	116
3.1 Синтез похідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів	116
3.2 Синтез похідних 3,1-бензоксазинів	128
3.3 Перегрупування 1,3-бенз(нафт)оксазинів під дією реагенту	
Вільсмайєра-Хаака	130
3.4 Перегрупування 3,1-бензоксазинів під дією реагенту	
Вільсмайєра-Хаака	159
Експериментальна частина до розділу 3	163

РОЗДІЛ 4

ПЕРЕГРУПУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ХІНАЗОЛОН-4-ОНІВ ТА 1,3-БЕНЗОДІОКСИН-4-ОНІВ В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА 212 4.1. Синтез заміщених хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4онів 213 4.2. Формілювання заміщених піримідин-4-онів 214 4.3. Перегрупування заміщених 1,3-бензодіоксин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака 223

4.4. Порівняльний аналіз поведінки чотирьох гетероциклічних	
систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака	225
Експериментальна частина до розділу 4	229
РОЗДІЛ 5	
БАРВНИКИ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО	
ПЕРЕГРУПУВАННЯ 1,3-БЕНЗ(НАФТ)ОКСАЗИНІВ: СИНТЕЗ	
ТА СПЕКТРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ	235
5.1. Оптичні властивості ксантенових альдегідів та продукти	
конденсації Кньовенагеля на їх основі	235
5.2. Синтез та спектральні властивості нових азометинів	278
Експериментальна частина до розділу 5	295
РОЗДІЛ 6	
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЦІАНПОХІДНИХ	
ГІДРОАКРИДИНІВ ТА ЦИКЛОГЕКСАНОН-2-	
КАРБОКСАМІДУ	316
6.1. Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-	
гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу	317
6.2. Функціоналізація похідних тетра- та октагідроакридинів за	
допомогою електрофільних реагентів	324
6.3. Азосполучення солей арилдіазонію з гідроакридинами і	
циклогексанон-2-карбоксамідом та термоліз синтезованих	
азосполук	334
6.4. Синтез нових гексагідро-5 <i>H</i> -індоло[3,2-с]акридинів та	
індолілбутанових кислот циклізацією арилгідразонів за реакцією	
Фішера	345
6.5. Синтез та кислотне перегрупування заміщених гідрованих	
1,3-бензоксазинів до похідних ізохінолінону	348
6.6. Реакції 4-(2-ціаноетил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-	
карбонітрилу	351

Експериментальна частина до розділу 6	356
РОЗДІЛ 7	
ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ	
СПОЛУК	387
7.1. Пошук потенційних інгібіторів протеїнкіназ FGFR1 і СК2	
серед похідних спірохіназолонів	387
7.2. Вивчення антимікробної активності	397
7.3. Дослідження нейротропної активності 2,3,3-триметил-	
2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-аміну	406
Експериментальна частина до розділу 7	411
ВИСНОВКИ	412
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	416

31

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

(в алфавітному порядку)

- АТФ аденозинтрифосфорна кислота
- БША бомбардування швидкими атомами
- ВЗМО вища зайнята молекулярна орбіталь
- ВЕРХ-МС високоефективна рідина хроматографія з мас-детектуванням
- ГХ-МС газова хроматографія з мас-детектуванням
- ЕУ електронний удар
- ДМФА (DMF) диметилформамід
- ДНК дезоксирибонуклеїнова кислота
- ІЧ-спектроскопія інфрачервона спектроскопія
- НВМО нижча вільна молекулярна орбіталь
- НДІ науково-дослідний інститут
- НПЕ неподіленна пара електронів
- КССВ константа спін-спінової взаємодії (англ. Spin-spin interaction constant)
- КУО одиниці, що утворюють колонії
- ПФК (PPA) поліфосфорна кислота (Polyphosphoric acid)
- РСД рентгеноструктурне дослідження
- ТГФ (THF) тетрагідрофуран
- ТШХ тонкошарова хроматографія
- УФ ультрафіолетова спектроскопія
- ЯМР (NMR) ядерний магнітний резонанс (англ. Nuclear Magnetic Resonance)
- ALA аланін
- ВТС (біс-трихлорометил) карбонат (трифосген)
- CHEMBL CHemistry European Molecular Biology Laboratory
- СК2 протеїн кіназа людини
- COSY кореляційна спектроскопія ЯМР (англ. COrrelation SpectroscopY)
- СТАВ цетилтриметиламоній бромід

DEPT-135 – різновид спектра ЯМР ¹³С, в якому сигнали метиленових груп CH_2 мають знак, протилежний до знаку сигналів груп CH_3 та CH, що дозволяє їх ефективно розрізняти (англ. **D**istortionless Enhancement by **P**olarization **T**ransfer)

DFT – дискретне перетворення Фурьє (Discrete Fourier Transform)

DMA – N, N-диметилацетамід

DMSO-d₆ – дейтеродиметилсульфоксид

EWG – електроноакцепторна група (Electron Withdrawing Group)

ESI – електророзпилювальна іонізація

FGFR1 – кіназа рецептора фактору росту фібробластів 1

GLU – глутамін

HMBC – гетерокореляційна спектроскопія ЯМР через 2-3 хімічні зв'язки, а також через 4 хімічні зв'язки у разі, якщо резонуючі ядра мають ненульову КССВ (англ. Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy)

HMQC – ЯМР експеримент з гетероядерної багатоквантової кореляції, який дозволяє знайти кореляцію між сигналами протонів та сигналами безпосередньо зв'язаних з ними атомів карбону (англ. Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation)

HSQC – гетерокореляційна спектроскопія ЯМР через 1 хімічний зв'язок (англ. Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy)

ILE – ізолейцин

LEU – лейцин

LYS – лізин

NAD⁺ – нікотинамідаденіндинуклеотид (nicotinamide adenine dinucleotide)

NOE – ядерний ефект Оверхаузера (англ. Nuclear Overhauser Effect)

NOESY – один з методів ЯМР, який базується на ядерному ефекті Оверхаузера та дозволяє виявити просторово зближені протони (англ. Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY)

РАRР – полі(АДФ-рибоза)-полімерази

SDS – натрій додецилсульфат

TFA – трифтороцтова кислота (англ. Trifluoroacetic acid)

TMS (TMC) – тетраметилсілан

p-TsOH – п-толуенсульфокислота

ТХ – Тритон-Х-100 (октилфенол етоксилат)

- VAL валін
- YPD агарі дріжджового екстракту-декстрози пептона

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В тенденціях розвитку спостерігається сучасної органічної хімії зменшення інтересу ДО фундаментальних досліджень, а все більше уваги приділяється отриманню практичних результатів. Яскравим прикладом є розвиток застосування металокаталізу для синтезу широкого спектру біологічно-активних сполук. При цьому класичній синтетичній органічній хімії, на жаль, приділяється все менше і менше уваги. Збагачення синтетичного інструментарію органічної хімії новими реакціями може поєднати в собі фундаментально значимі результати з практично корисними властивостями. Саме до таких досліджень електрофільних відноситься вивчення перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітроґену: піримідин-4-онів, 3.1-2,2-дизаміщених 1,3-бенз(нафт)оксазинів, бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.



Початком дослідження електрофільних для систематичного перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітрогену стало відкрите під керівництвом проф. Маркова В.І. перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з отриманням двох похідних гідроакридину. Наукові положення сформульовані під час виконання даної дисертаційної роботи не лише внесуть суттєвий вклад у розвиток хімії гетероциклічних сполук, а й можуть бути використані для реакційної подальшого прогнозування златності гемінальних дигетероатомних систем (О-С-N, N-С-N, О-С-О) під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. У світлі вищезазначеного, даний напрямок дослідження є затребуваним, перспективним та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводились у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетних тем № держреєстрації 0112U002060 «Закономірності утворення нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайєра» (2012–2014 рр.) та № держреєстрації 0115U003159 «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (2015–2017 рр.).

Мета і завдання дослідження. Основною метою роботи є встановлення фундаментальних основ електрофільних перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітроґену і/або оксиґену: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів. А також дослідити хімічні, оптичні та фармакологічні властивості одержаних продуктів.

Досягнення основної мети включало вирішення наступних завдань:

 встановити закономірності перебігу та межі застосування перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Дослідити вплив розміру аліфатичних анельованих та спіроциклів до піримідинового каркасу на умови і результати електрофільного перегрупування;

 дослідити перегрупування заміщених 1,3-бенз(нафт)оксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака і встановити вплив замісників в анельованому ароматичному фрагменті та розміру спіроциклів на перебіг реакції;

вивчити закономірності перегрупування ізомерної гемінальної системи – 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;

 встановити закономірності формілювання хіназолон-4-онів та підібрати оптимальні умови для електрофільного перегрупування під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;
– розробити метод синтезу нового класу похідних ксантенів – *N*-[(9хлор-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініум перхлоратів, перегрупуванням 1,3-бензодіоксин-4-онів в умовах реакції

Вільсмайєра-Хаака;

 – синтезувати і дослідити оптичні властивості ксантенових барвників з амідиновим фрагментом та встановити вплив останнього на їх спектральні характеристики;

– дослідити реакційну здатність похідних гідроакридину та циклогексан-2-карбоксаміду з електрофільними реагентами за *sp*³-гібридним атомом карбону;

 вивчити електрофільне перегрупування заміщених тетрагідро-1,3бензоксазинів в оцтовій кислоті до похідних 2-піридону;

– з'ясувати профіль фармакологічної активності деяких отриманих сполук в серіях *in silico, in vitro* та *in vivo* тестів.

Об'єкт дослідження: гетероциклічні системи похідних піримідин-4онів, заміщених хіназолон-4-онів, похідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів, спіро[3,1-бензоксазин-1,2'-циклогексан]-4(1*H*)-ону та 1,3-бензодіоксин-4онів.

Предмет дослідження: електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксигену і/або нітрогену, хімічні, оптичні та фармакологічні властивості одержаних сполук.

Методи дослідження: хімічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, ГХ-МС, ВЕРХ-МС, УФ, ІЧ-спектроскопія та спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ¹Н та ¹³С, гомо- та гетеро кореляційна спектроскопія COSY, NOESY, HSQC, HMBC та DEPT, флуоресцентна спектрофотометрія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний і елементний аналіз, а також віртуальний молекулярний докінг, біохімічне тестування *in vitro* із використанням радіоактивно міченого ³²Р-АТФ та фармакологічні дослідження *in vivo*. Проведено квантово-хімічні розрахунки особливостей будови деяких сполук із залученням методів DFT та TD-DFT.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації вперше:

необхідні сформульовано вимоги структури вихідних до шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітрогену (2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів) для перебігу електрофільних перегрупувань під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака до різноманітних гетероциклічних сполук, а саме – наявність гемінальної дигетероатомної системи (О-С-N, N-С-N, О-С-О), карбонільної групи, що утворює з одним із гемінальних гетероатомів лактамну чи лактону групу, а також атом карбону гемінальної системи в *sp*³-гібридному стані, який має ще два замісники, що не є атомами гідрогену та, як мінімум, один з них має бути аліфатичним;

 доведено та пояснено вплив розміру анельованого та спіроциклів до піримідин-4-ону на умови перебігу та утворення продуктів перегрупування (біс-анельованого піридину) під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака;

– встановлено залежність легкості електрофільного перегрупування під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака від електронегативності замісників в αположенні до атому оксиґену в 1,3-бензоксазинах до похідних 4-форміл-2,3дигідро-1*H*-ксантен-9-іл-*N*,*N*-диметилімідоформаміду;

 розглянуто залежність електрофільного перегрупування 1,3бенз(нафт)оксазинів під дією рагенту Вільсмайєра-Хаака від розміру спіроциклів;

 показано, що 1,3-нафтоксазини під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака трансформуються до похідних бензоксантенів, аналогічно перегрупуванню 1,3-бензоксазинів;

 відкрито нове електрофільне перегрупування спірохіназолон-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака до 1-циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1Н)-онів;

 відкрито нове перегрупування похідних 1,3-бензодіоксин-4-онів під дією хлорімінієвої солі до похідних хлороксантенів; – синтезовано нові барвники на основі 4-форміл-2,3-дигідро-1*H*ксантен-9-іл-*N*,*N*-диметилімідоформаміду за реакціями Кньовенагеля та Шиффа, а також вивчено їх оптичні характеристики в різних органічних розчинниках;

 встановлено вплив амідинового фрагменту на спектральні характеристики ксантенових барвників враховуючи відсутність класичного спряження між амідином та ксантеновим каркасом;

– за допомогою оптичних спектрів та квантово-хімічних розрахунків було встановлено, що протонування барвників, отриманих за реакцією Кньовенагеля, трифтороцтовою кислотою відбувається за амідиновим фрагментом, що приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання. Барвники, синтезовані за реакцією Шиффа, проявляють позитивний ацидохромізм, що викликано протонуванням атому нітрогену азометинової групи;

– функціоналізовано похідні гідроакридину за *sp³*-гібридним атомом карбону, розташованому в α-положенні до атому нітрогену різними електрофільними реагентами;

– спрогнозовано *in silico* та проведено біохімічне тестування *in vitro* та *in vivo* деяких синтезованих сполук.

Практичне значення отриманих результатів: Розроблено препаративні методики синтезу нового класу ксантенових барвників, що містять амідиновий фрагмент. Діапазон застосування синтезованих флуорофорів барвників широкий – від органічних ксантенових та світлофільтрів до люмінофорів в ближній ІЧ області, які розповсюджені у біохімічній візуалізації, наприклад, як онкомаркери. Не обмежуючись цим, знайти застосування у якості лазерних барвників, сполуки можуть сенсибілізаторів в сонячних батареях, хемосенсорів для виявлення малих молекул, маркерів для діагностування різноманітних захворювань. За умови отримання позитивних результатів тестувань можуть бути запропоновані в

якості фотостабільних, низькотоксичних, недорогих флуоресцентних зондів для лабораторних експериментів.

Розроблено препаративні методики синтезу ряду нових шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксигену і/або нітрогену (2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів), частина яких в тестах *in vivo* виявила біологічну активність (протиракову, антибактеріальну та нейротропну).

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах наукового дослідження і полягає у визначенні наукового напрямку дисертаційної роботи, виборі об'єктів дослідження, генерації ідей, постановці експериментальних та узагальненні експериментальних Експериментальні залач даних. дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано особисто автором або за його безпосередньою участю. Здобувачем також проведено попередній та поточний детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних наукометричних систем та баз даних, таких як Scopus, The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), SciFinder та Reaxys, який визначив найперспективніші напрямки подальших досліджень.

Автор висловлює щиру вдячність науковому консультанту проф., д.х.н. Маркову В.І. за постійну увагу, цінні консультації, участь в постановці задач та змістовні обговорення отриманих результатів, а також за натхнення.

Експерименти ЯМР проводились с.н.с., к.х.н. Борисовою Н.Є. (МГУ, м. Москва). Рентгеноструктурні дослідження та частину квантово-хімічних розрахунків було виконано с.н.с., к.х.н. Ананєвим І.В. (ІНЕОС РАН, м. Москва), а мас-спектральні аналізи – завідувачем лабораторією, к.х.н. Мазепою О.В. (ФХІ ім. О.В. Богатського, м. Одеса). Частину оптичних спектрів записано у співпраці з завідувачем відділом барвників та люмінесцентних матеріалів, к.х.н. Татарцем А.Л. (НТК "Інститут монокристалів", м. Харків). Частину експериментальної роботи дисертант

виконав у співпраці з к.х.н. Варениченко С.А. (УДХТУ, м. Дніпро) та к.х.н. Залізною К.В. (УДХТУ, м. Дніпро). Усім колегам автор висловлює щиру подяку.

І на останок, але лише в порядку перерахування, а не за значенням, автор висловлює особливу подяку своїй сім'ї, а насамперед мамі – Фарат В.В., за постійну допомогу та натхнення, без яких цієї роботи б не було.

Апробації результатів дисертації. Результати роботи представлені на міжнародних і національних конференціях: VI International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2012); VI Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2013); XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemisrty (Riga, 2013); XXIII Українській конференції 3 органічної хімії (Чернівці, 2013): VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы» (Одесса, 2013); VIII Всеукраїнській конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2014); Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014); VI Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання-2014» (Харків, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення біотехнології» фармацевтичної технології та (Харків, 2014); XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014); VII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2015); VII Міжнародна науковотехнічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2015); XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2015); Всеукраїнська студентська наукова конференція з

міжнародною «Наукова Україна» (Дніпропетровськ, 2015); участю Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і «Science and **Scientists**» (Дніпропетровськ, молодих вчених 2015); Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених XIV «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 2016); Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2016); XXIV Українська конференція з органічної хімії 2016); Всеукраїнська науково-практична конференція (Полтава, Π та «Актуальні проблеми хімії хімічної технології» (Київ, 2016); Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 2017); Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 2017); VIII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2018); XVII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених (Львів, 2019); XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 2019).

Публікації. Результати роботи опубліковано у 58 наукових працях, в тому числі у 12 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних (4 статті в журналах, віднесених до Q2; 7 статей, віднесених до Q3, а також 1 стаття, віднесена до Q4), 8 статтях у журналах з переліку наукових фахових видань України і 38 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), шести розділів обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури (423 найменування). Роботу представлено на 463 сторінках машинописного тексту, основний текст містить 171 схему, 84 рисунків та 29 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ЗА ДОПОМОГОЮ РЕАГЕНТУ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА ТА ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ГЕМІНАЛЬНИХ АЗИНІВ ТА ОКСАЗИНІВ

(літературний огляд)

Систематичний аналіз літературних джерел показав, що в літературі на теперішній час описано дуже мало прикладів електрофільних перегрупувань гемінальних оксазагетероциклів. Тому цей літературний огляд складається з двох частин: аналізу даних стосовно побудови гетероциклічних сполук за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака та наявним даним стосовно електрофільних рециклізацій гемінальних оксазагетероциклів. В огляді навмисно не розглядаються тривіальні реакції формілювання, хлорування, тощо за допомогою цього реагенту. Автор хотів показати потужний потенціал реагенту Вільсмайєра-Хаака для сучасної органічної хімії для побудови різноманітних гетероциклічних сполук, тому цей огляд ніяк не претендує на вичерпність даних стосовно цього реагенту, а лише наголошує на його принципову важливість.

Загалом, з першого дня публікації нової реакції формілювання за допомогою хлорокису фосфору та ДМФА (або N-метилформаніліду) пройшло майже сто років, а цей реагент не втратив своєї актуальності і сьогодні. В теперішній час, поширена некоректна думка, що будь-яка взаємодія за участю комплексу вторинного формаміду з кислотою Льюїса є реакцією Вільсмайєра-Хаака. Це не відповідає дійсності, оскільки даною реакцією можна називати лише введення формільної групи в органічний субстрат за допомогою хлорімінієвої солі. Хоча, безсумнівно, комплекс вторинного формаміду з кислотою Льюїса правильно називати реагентом Вільсмайєра-Хаака. 1.1. Механізм утворення, будова та реакційна здатність реагенту Вільсмайєра-Хаака

Значення реагенту Вільсмайєра-Хаака для сучасної органічної хімії неможливо переоцінити. Він широко застосовується не лише для введення формільної групи в активовані ароматичні та гетероароматичні сполуки, але й для хлорування, різноманітних конденсацій та циклізацій, що детально розглянуто в оглядах, які охоплюють період з 1960 по 2012 роки [1–6].

Перше згадування про реакцію формілювання зустрічається в роботі Дімрота та Зеприці [7], де в якості формілюючого агенту автори використовували комплекс форманіліду з хлорокисом фосфору, але позитивні результати було отримано лише з резорцином. Оптимальний реагент було запропоновано Вільсмайєром та Хааком [8], який представляв собою комплекс диметилформаміду або N-метилформаніліду з хлорокисом фосфору.

Сучасні уявлення про механізм утворення та структуру комплексу диметилформаміду з хлорокисом фосфору відображені на схемі 1.1 [9, 10].

Схема 1.1



При взаємодії диметилформаміду з хлорокисом фосфору утворюється проміжна імінієва сіль **A**, яка піддається атаці хлорид аніоном з елімінуванням аніону діоксодихлориду фосфору та утворенням хлорімінієвої солі (реагенту Вільсмайєра-Хаака).

Для приготування формілюючого агенту замість ДМФА можливо використовувати N-метилформанілід [11], 4-формілморфолін, 1.4морфоліно(феніл)метанон диформілпіперазин [12], [13], N, Nдиметилацетамід [14] та N, N-диметилбензамід [14, 15]. Замість оксохлориду фосфору можна використовувати інші хлорангідриди, наприклад: фосген [16], тіонілхлорид [17], оксалілхлорид [18], трихлорид фосфору [19], хлорангідриди аліфатичних карбонових [20-22]. ароматичних та кислот ангідрид трифторметансульфонової кислоти [23], п'ятихлорид фосфору [24], 2,4,6трихлоро[1,3,5]тріазін [25], біс-(трихлорометил) карбонат (трифосген) [26], Me₂NSO₂Cl [27], RCONHSO₂Cl [28], тощо. У виробництві більше використовують фосген, що обумовлено його низькою вартістю. У порівнянні з POCl₃ фосген є слабкішою кислотою Льюїса, тому його комплекс з ДМФА менш реакційноздатний. Як відомо [29], комплекси N,N-дизаміщених тіоформамідів з хлорокисом фосфору є значно активнішими формілюючими агентами. Пояснити це явище доволі важко, тому що в обох реакціях утворюється одна і та сама хлорімінієва сіль. Вірогідно, це пов'язано з тим, що зв'язок С-Ѕ значно слабший за зв'язок С-О (має низько розташовану о*орбіталь C-S), і після утворення проміжної солі A (Схема 1.1) легше розривається з кількісним перетворенням у хлорімінієву сіль, тоді як у випадку ДМФА в результаті зворотньої реакції завжди присутній вихідний амід. Слід зазначити, що в реакції формілювання можливо використання твердих солей Вільсмайєра-Хаака, але їх застосування не має особливих переваг.

В реакції формілювання зазвичай використовують наступні розчинники: бензен, *о*-дихлорбензен, толуен, хлористий метилен, хлороформ, толуен, ТГФ та діоксан. У випадку використання ДМФА для приготування реагенту Вільсмайєра-Хаака – його надлишок використовують і як розчинник, хоча це дещо знижує активність формілюючого агенту за рахунок приєднання молекули аміду до хлорімінієвої солі [10, 12] (Схема 1.2).

Схема 1.2



Загалом, галузі використання ДМФА виходять далеко за межі тільки розчинника [30]. Він широко застосовується в якості формілюючого агенту, як в самостійному виді, так і у вигляді різноманітних комплексів [31–42]. Також ДМФА використовують, як донор диметиламіну [43–52], моноокису карбону [53–57], амінокарбонільної групи [58] та атому оксигену (наприклад, синтез етерів з алкілбромідів) [59–62], а також в якості дегідратуючого агенту [63, 64] тощо.

Синтез гетероциклічних сполук за допомогою реагенту
 Вільсмайєра-Хаака

1.2.1. Синтез функціоналізованих піридинів

Доктор Ксіан Д. зі співавторами розробили одностадійний ефективний метод синтезу високофункціональних піридин-2(1H)-онів **1.4–1.6** за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака з легкодоступних 2-ариламіно-3-ацетил-5,6-дигідро-4H-піранів **1.1–1.3** (Схема 1.3) [65]. Зменшенням часу реакції для сполуки **1.3** вдалося виділити проміжну сполуку **1.7** з виходом 22 %.

Автори роботи запропонували вельми вірогідний механізм цієї реакції (Схема 1.4). На першій стадії відбувається розкриття піранового циклу узагальненим нуклеофілом Х⁻ з утворенням єноляту **A**, який може бути перетворений у сполуку **1.7** за допомогою обробки водою.

Схема 1.3



Послідовні взаємодії єноляту **A** з реагентом Вільсмайєра-Хаака приводять до інтермедіатів **Б** і **B** [66–68]. Після цього, за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації, утворюється проміжна сполука Γ [69, 70], яка виключно трансформується до сполук типу **1.5**.

Схема 1.4



Доктор Пан В. зі співавторами [71] також повідомили про синтез функціоналізованих піридин-2(1Н)-онів **1.9** та **1.10** із 1-ацетил-1-карбамоїл циклопропанів **1.8** з використанням ДМФА та хлорокису фосфору за різних температур та часу реакції (Схема 1.5).



Функціоналізовані піридин-2(1Н)-они та їх бензо/гетеро-конденсовані аналоги представляють важливий клас органічних гетероциклів. Вони присутні в багатьох природних і синтетичних органічних сполуках та проявляють значну біологічну активність [72, 73].

Доктор Асокан з колегами опублікували статтю [74], в якій повідомили, що прості кетони **1.11**, які здатні до єнолізації (ацетофенони та бензальацетони), після формілювання в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та обробки малонодинітрилом утворюють 2-хлорнікотінонітрили **1.12** (Схема 1.6).

Схема 1.6



В роботі [75] наведено синтез 4-хлоро-3-формілбензо[*b*]фуро[3,2*b*]піридинів **1.14** із 2-ацетил-3-ациламінобензо[*b*]фуранів **1.13** з дуже низькими виходами (<14%) (Схема 1.7).

Схема 1.7



Доктором Акілою зі співавторами [76] було представлено одностадійне перетворення 2-амінохалконів **1.15** у похідні хінолінів **1.16** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака (Схема 1.8). На першій стадії відбувається формілювання за атомом нітроґену з утворенням диметиламідинового фрагменту з подальшою циклізацію до інтермедіатів **A**, які під дією розчину лугу трансформуються до похідних **1.16**.

Схема 1.8



Формілюванням сполуки **1.17** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака було синтезовано похідне **1.18** (Схема 1.9) [77]. Хлорпохідне **1.18**, завдяки наявністю в ньому реакційного хлору, використовують в реакції з амінами для синтезу відповідних піридопіримідинів.



Реакція кетодитіоацеталей **1.19** з реагентом Вільсмайєра-Хаака (Схема 1.10) приводить до утворення функціоналізованих піридинонів **1.20** [78] з варіюванням виходів від помірних до високих.

Схема 1.10



Реакцією хлорімінієвої солі з амідохіноліном **1.21** через каскад перетворень отримано високофункціоналізовані похідні нафтиридину **1.22** (Схема 1.11) [79]. Використання мікрохвильового випромінення дозволяє синтезувати продукти **1.22** майже з кількисним виходом.

Схема 1.11



Аналогічно стратегію синтезу використовують для побудови біологічно активних *біс*-хінолінів **1.24** (Схема 1.12) [80].



За допомогою комплексу вторинного аміду з кислотою Льюїса можна вводити в активований органічний субстрат не лише альдегідну групу, а й майже будь-який ацильний залишок карбонової кислоти. Первинним продуктом реакції Вільсмайєра-Хаака з органічним субстратом є утворення імінієвої солі, яка здатна реагувати з різними нуклеофілами з перетворенням до відповідних похідних, а також внутрішньомолекулярно, з утворенням продуктів гетероциклізації. При взаємодії амідів 1.25 [81] 3 диметилацетамідом та хлорокисом фосфору з додаванням різноманітним каталізаторів міжфазного переносу було синтезовано хіноліни 1.26 (Схема 1.13).

Схема 1.13



(i) POCl₃, DMA, CTAB, MeCN, 45-90 min, 72-90%
(ii) POCl₃, DMA, SDS, MeCN, 45-90 min, 74-90%
(iii) POCl₃, DMA, TX-₁₀₀, MeCN, 45-90 min, 74-90%

Синтез заміщеного нікотинового альдегіду **1.28** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака краще проводити не з класичним реагентом формілювання (POCl₃/DMF), а з ВТС ((біс-трихлорометил) карбонатом (трифосгеном)), в якості кислоти Льюїса. Використання надлишку цього комплексу в реакції зі сполукою **1.27** дозволило значно підвищити вихід продукту **1.28**, а також провести синтез в більш м'яких умовах [82].

Схема 1.14



1.2.2. Синтез функціоналізованих піримідинів

Як відомо [83, 84], піридо[2,3-d]піримідини проявляють широкий спектр біологічної активності і представляють інтерес для широкого кола дослідників. Авторами [85] для побудови такої гетероциклічної системи було використано взаємодію сполуки **1.29** із реагентом Вільсмайєра-Хаака. Результатом цієї взаємодії є утворення продуктів **1.30** та **1.31** (Схема 1.15).

Схема 1.15



Цікавий метод синтезу піримідинового циклу було запропоновано авторами роботи [86], в якій формілюванням реагентом Вільсмайєра-Хаака

похідних ацетофенону 1.32 синтезовано заміщені 2-хлоропіримідини 1.33 (Схема 1.16). Реакція перебігає через високофункціоналізований інтермедіат який реакції циклізується кінцевих продуктів. Α, В умовах до Електроноакцепторні замісники арильном фрагменті сполук 1.32 В збільшують вихід продуктів.



1.2.3. Синтез функціоналізованих піразолів

Доктор Аруна Кумар Д. Б. та співавтори [87, 88] синтезували арилгідразони бензофуранів **1.35** реакцію відповідного кетону **1.34** з арилгідразином в етанолі в присутності оцтової кислоти. Проміжний гідразон **1.35** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака циклізується до заміщених піразолів **1.36** (Схема 1.17), які проявляють антигіпертензивну, антибактеріальну, протизапальну та протипухлинну активності [89].

Схема 1.17



Заміщені піразоли знайшли широке застосування в медичній практиці, а саме їх використовують в лікувані судин головного мозку [90], а також в якості

протиаритмічних, заспокійливих та антикоагулянтних препаратів [91]. В теперішній час синтез заміщених піразолів проводять циклізацією арилгідразонів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Класичним прикладом використання цієї стратегії синтезу є побудова піразольного циклу в структурі сполуки **1.39**. Взаємодія арилгідразонів **1.38** з реагентом Вільсмайєра-Хаака (Схема 1.18) приводить до утворення піразолів **1.39**. Реакція можна проводити, як класичним способом, так і за допомогою мікрохвильового опромінення.

Схема 1.18



Подібну стратегію синтезу було використано для побудови піразолів **1.41** із семікарбазонів **1.40** (Схема 1.19). Піразоли **1.41** проявляють широкий спектр фармаколоічної активності [92–95].

Схема 1.19



Як відомо [96], піразольний фрагмент входить до складу багатьох біологічно активних речовин, які знайшли широке застосування у фармації та агрохімії. В роботі [97] представлено зручний спосіб отримання заміщених піразолів **1.43** – взаємодією циклопропанів **1.42** з реагентом Вільсмайєра-Хаака (Схема 1.20).

Схема 1.20



1.2.4. Синтез функціоналізованих оксазинів та піранів

Доктор Дамодіран М. та інші [98] повідомили про синтез високофункціоналізованих похідних оксазинів **1.45** за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака – циклізацією амідоалкілнафтолів **1.44** (Схема 1.21).

Схема 1.21



В роботі [75] описаний метод генерації оксазинового циклу в сполуках 1.47 із похідних бензофурану 1.46 (Схема 1.22).



Доктор Ван Б. Д. та співавтори [99] синтезували піран **1.49** за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака із 1-(2,5-дигідроксифеніл)етанону **1.48** (Схема 1.23).



У повідомлені [100] представлено метод синтезу похідних пірану **1.51** та нафтальдегідів **1.52**, реакцією похідних циклопропанів **1.50** з реагентом Вільсмайєра-Хаака (Схема 1.24). Під час дослідження реакції сполук **1.50** із формілюючим агентом в різних умовах встановлено, що температура впливає на утворення того чи іншого продукту реакції. За температури до 100°C спострегігається утворення суміші двох продуктів з переважанням сполук **1.51**, а при температурі 120–135°C утворюються виключно похідні **1.52**.

Схема 1.24



Авторами було представлено наступну схему перебігу реакції (Схема 1.25). Циклопропілалкілкетони **1.50** легко єнолізуються до сполук **A** під дією HCl, потім реагують з реагентом Вільсмайєра-Хаака з утворенням диметиламіновінілкетону **Б**. Далі слідує атака хлорид аніоном

циклопропанового циклу з послідуючим розкриттям циклу до єноляту **B**, який ревгую з надлишком формілюючого агенту з утворенням солі **Д**. Перехід **Д**→**E** є ключовю стадією даной реакції.

Проведення реакції за температури 80–100°С приводить до гідролізу інтермедіату Е до проміжної сполуки Ж, яка після декількох стадій переходить у 4*H*-піранон 1.51. Збільшення температури реакції до 120–135°С приводить до зміни напряму взаємодії – інтермедіат Е у результаті внутрішньомолекулярної циклізації утворює шестичленний цикл (інтермедіат К), після гідролізу якого утворюється проміжна сполука I, яка після елімінування диметиламіну трансформується до альдегіду 1.52.



1.2.5. Перегрупування Бекмана за допомогою реагенту Вільсмайєра-Хаака

Доктор Су та співавтори [101] повідомили про синтез амідів **1.53** та нітрилів **1.54** по реакції Бекмана, яка ініціюється реагентом Вільсмайєра-Хаака (BTC/DMF) (Схема 1.26).

Можливий механізм реакції передбачає утворення проміжного аддукту А, який у випадку кетоксимів переходить в аміди 1.53, а з альдоксимів утворюються нітрили 1.54. Експериментальні дані показали, що арилкетоксими значно більш реакційноздатні, ніж алкілкетоксими. Крім того, було показано, що електронодонорні групи в ароматичному кільці полегшують перебіг реакції, а електроноакцепторні її гальмують. Також встановлено, що ароматичні альдоксими утворюють відповідні нітрили з відмінними виходами.

Схема 1.26



В роботі [102] повідомляється про новий та ефективний підхід до реалізації перегрупування Бекмана (Схема 1.27). Реакція перебігає при каталізі «еозином У» при опромінюванні видимим світлом з генерацією *in situ* реагенту Вільсмайєра-Хаака із СВг₄ та каталітичної кількості ДМФА для активації кетоксимів за кімнатної температури з утворенням амідів **1.55**. Метод дуже простий у використані та виключає необхідність у будь-яких агресивних, чутливих до води реагентів та підвищеної температури.

Схема 1.27



Таким чином, показано, що комплекс Вільсмайєра-Хаака, як класичний синтетичний реагент, знайшов дуже широко застосування в органічному синтезі. За останні роки цей реагент використовувався в органічному синтезі у сполучені з новими методами, такими як мікрохвильове опромінювання та реакції у твердому стані. Через потенційну загрозу забруднення навколишнього середовища фосфором, реагент Вільсмайєра-Хаака було покращено за допомогою інших кислот Льюїса, наприклад, трифосгену.

1.3. Електрофільні рециклізації гемінальних азинів та оксазинів

На початок моєї роботи над темою електрофільних перегрупувань гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену та оксигену в літературі було освітлено дуже мало прикладів таких реакцій, які, по суті, можна звести до трьох типів: кислотне перегрупування гемінальних азинів та оксазинів до похідних піридонів, перегрупування гемінальних азинів до похідних амінопіридинів під дією кислот Льюїса та перегрупування гемінальних азинів до похідних хіназолонів під дією оцтового ангідриду.

1.3.1. Перегрупування гемінальних азинів під дією кислот Льюїса

Перше згадування про реакцію нітрилу антранілової кислоти з циклогексаноном датується 1963 р. Результатом цієї взаємодіє є утворення заміщеного 4-амінопіридину **1.54**. Реакцію проводять сплавленням реагентів при 200°С в присутності сухого хлориду цинку та карбонату амонію [103] (Схема 1.28).

Схема 1.28



Автори роботи не безпідставно вважають, що реакція перебігає через утворення проміжного імінооксазину **1.55**, який потім, як вони наголошують, трансформується в амід **1.56** (на схемі показано перекресленою стрілкою). Сполуку **1.56** вдалося виділити і заміряти температуру плавлення, але автори роботи помилились у визначені її структури. Як показують сучасні дослідження, сполука **1.56** має структуру спірану [104], і в дійсності реалізується імінолактон-лактамне перегрупування сполуки **1.55** в **1.56** (Схема 1.29) [105]. Хіназолон **1.56** в умовах реакції рециклізується до сполуки **1.54**.



Аналогічну реакцію було реалізовано і для бутанону-2.

Сполука 1.54 в теперішній час застосовується для лікування хвороби Альцгеймера під комерційною назвою "Такрин".

Аналогічне перегрупування 2,2-дизаміщених-4(3H)-оксо-1,2дигідропіримідинів **1.57** та **1.58** під дією оксохлориду фосфору відбувається в результаті нагрівання у толуені впродовж однієї години (Схема 1.30). Реакція перебігає через проміжні імідоїлхлориди **1.59** та **1.60**, які, на думку авторів, легко рециклізуються з утворенням заміщених 4-амінопіридинів **1.61** та **1.62** [106].



В кандидатській дисертації [107] було показано, що імідоїлхлорид **1.60**, отриманий із спірану **1.58** та хлористого тіонілу, перегруповується в аміноакридин **1.61** в середовищі абсолютного ДМФА за кімнатної температури впродовж 3 діб (Схема 1.31).

Схема 1.31



1.3.2. Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією протонних кислот

В роботах [108, 109] показано, що спіран **1.58** сплавленням з *p*-TsOH при 220°C утворює октагідрофенантридон **1.62** (Схема 1.32). Реакція перебігає, як внутрішньомолекулярне перегрупування з елімінуванням молекули амоніаку та утворенням ароматичного циклу.

Схема 1.32



Цікаво зазначити, що ароматичний спіран **1.56** в подібних умовах перегруповується до 4-піридону **1.63** з помірним виходом [108] (Схема 1.33).



В роботі радянських дослідників для подібного перегрупування в ряду гемінальних азинів **1.57**, **1.58**, **1.64** та **1.65** [110] в якості каталізатору було використано поліфосфорну кислоту (ПФК). Нагріванням цих спіранів при 135°С було отримано суміш продуктів, де основними компонентами були заміщені фенантридони **1.62**, **1.66–1.68** (Схема 1.34). Також в цій реакції з дуже низьким виходом утворюються похідні 4-піридону **1.69–1.72** та 4-амінопіридини **1.60**, **1.61**, **1.73** та **1.74**.

Схема 1.34



Трансформація спіранів 1.57, 1.58, 1.64 та 1.65 до фенантридонів 1.62, 1.66–1.68 та мінорних гетероциклів за схемою 1.34, безсумнівно, є внутрішньомолекулярним електрофільним перегрупуванням. Авторами [110] було запропоновано схему перетворення, яка представлена на схемі 1.35. Протонування атому оксигену приводить до утворення стабілізованого катіону А, заряд якого делокалізований між атомом оксигену та обома атомами нітрогену. Після цього відбувається розкриття піримідинового гетероциклу за зв'язками N^1 - C^2 або C^2 - N^3 в залежності від внеску канонічних структур **Б** та **В** в узагальнену структуру стабілізованого катіону. Наступні таутомерні перетворення типів I, II або III з відщепленням малих молекул (амоніаку або води) приводять до утворення похідних 2-піридону 1.62, 1.66–1.68, похідних 4-піридону 1.69–1.72 та 4-амінопіридину 1.60, 1.61, 1.73, 1.74. Запропонована схема надає уявлення про різницю перебігу перегрупування гемінальних азинів до заміщених 2-піридонів у поліфосфорній кислоті на відміну від дії оксохлориду фосфору. Таким чином, структури А та Б роблять більший внесок у стабілізацію мезомерного катіону, оскільки в цих межових

структурах ступінь делокалізації позитивного заряду є більшою, ніж у випадку участі канонічної структури **В**. Іншими словами, розкриття зв'язку N^1-C^2 відбувається значно легше і, в основному, утворюються заміщені фенантридони **1.62**, **1.66–1.68**. Слід зазначити, якщо піримідиновий цикл конденсований з ароматичних циклом, то кислотне перегрупування приводить виключно до утворення заміщеного 4-піридону (див. схему 1.33), що пояснюється невигідністю утворення іміну (через втрату бензольним циклом ароматичності) на зразок інтермедіату Д зі схеми 1.35.



Механізм реакції, представлений на схемі 1.35, непогано ілюструє принципову ймовірність утворення трьох гетероциклічних систем із однієї

вихідної сполуки, але, на мій погляд, елімінування малих молекул (амоніаку та води) із інтермедіатів Д', Е та Ж вбачається маловірогідним. Якщо після відщеплення амоніаку та води із інтермедіатів Е та Ж утворюються відносно стабільні катіони за рахунок стабілізації позитивного заряду гетероатомом, то викид молекули амоніаку із інтермедіату Д' з утворенням вінілового катіону виглядає вкрай не переконливо.

На мою думку, елімінування амоніаку або води відбувається після циклізації цих інтермедіатів з єнаміновим або єнамідним фрагментами (Схема 1.36), тобто утворення заміщених 4-піридонів **1.69–1.72** та 4-амінопіридинів **1.60**, **1.61**, **1.73** та **1.74** відбувається через один інтермедіат **3**. Переважне протонування більш основного атому нітрогену в гемінальному аміноспирті **I** приводить до утворення заміщених 4-піридонів, які утворюються у значно більшій кількості, ніж заміщені 4-амінопіридини [110].

Схема 1.36



1.66, 1.62, 1.67, 1.68

Відомо [111], що похідні 1-оксо-5-азабіцикло[5.5]ундец-2-єн-4-ону **1.75** в кислотних умовах зазнають перегрупування до заміщених 2-піридонів **1.76** (Схема 1.37). Реакція є аналогічною перетворенню гемінальних азинів зі схем 1.32 та 1.34, тільки перебігає в більш м'яких умовах.

Схема 1.37



1.3.3. Перегрупування гемінальних азинів до похідних хіназолонів під дією оцтового ангідриду

Японськими вченими було показано [112, 113], що ароматичні азини **1.56** та **1.77** при взаємодії з оцтовим або бензойним ангідридами в сухому піридині при 90–140°С впродовж 1–3 год утворюють заміщені хіназолони **1.78–1.80** з помірним виходом (Схема 1.38).



В цій же роботі [112] було повідомлено, що нагрівання сполук **1.81** та **1.82** в умовах отримання сполуки **1.79** не приводить до реакції, а виділяються лише вихідні сполуки з незначною домішкою смолистих продуктів (Схема 1.39).

Схема 1.39



Якщо проводити аналогічну реакцію зі сполукою, яка містить метильну групу біля амінного атому нітрогену (хіназолон **1.83**), то напрямок реакції кардинально змінюється відносно незаміщених хіназолонів і утворюється інша гетероциклічна сполука – похідне 4-піридону **1.84** (Схема 1.40).

Схема 1.40



Автори роботи запропонували механізми двох рециклізацій зі схем 1.37 та 1.40 [112]. Спочатку розглянемо схему перетворення хіназолону **1.83** в похідне 4-піридону **1.84** (Схема 1.41). На першій стадії реакції відбувається ацетилювання амідного атому нітрогену оцтовим ангідридом в піридині. Новоутворений імід **A** розкривається за зв'язком C-N (імід), що приводить до утворення інтермедіату **Б**. Цей інтермедіат за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації, після відщеплення ацетаміду, утворює кінцевий продукт **1.84**. На мій погляд, рушійною силою цього процесу є зниження енергії σ*-орбіталі C-N (імід) після ацетилювання амідної групи, що робить можливим її атаку неподіленою електронною парою амінного атому нітроґену, яка і руйнує цей зв'язок.





На схемі 1.42 на прикладі ацетилювання сполуки **1.56**, наведений механізм утворення сполук **1.78–1.80**. Автори стверджують, що спочатку обидва атоми нітрогену ацетилюються оцтовим ангідридом, після чого відбувається розрив зв'язку С-N (імід) з подальшою циклізацію амідної карбонільної групи та імідного атому нітрогену. Відщеплення оцтової кислоти від продукту циклізації приводить до утворення сполуки **1.78**.



Збільшення температури до 150°С і часу реакції до 5.5 год при ацетилюванні спіранів **1.56** та **1.77** оцтовим ангідридом в піридині приводить до подальшого ацетилювання метильної групи з утворення продуктів **1.85** та **1.86** (Схема 1.43) [113].

Схема 1.43



Загалом реакція заміщених хіназолонів з оцтовим ангідридом в піридині критичним чином залежить від температури, часу реакції, а також від замісників біля вузлового атому карбону, і в залежності від сукупності цих факторів утворюються різні продукти. На схемі 1.44 представлена узагальнена схема реакцій хіназолонів з оцтовим ангідридом в піридині [114].







Японськими вченими [112–114] при спробі ацилювати заміщені хіназолони було відкрито два типи перегрупування, які в залежності від замісників біла амінного атому нітрогену утворюють нові похідні хіназолону або 4-піридону. А саме, якщо біля амінного атому нітрогену знаходиться атом гідрогену, то продуктом реакції є похідні хіназолону, а якщо метильна група – утворюються похідні 4-піридону. Ця реакція виявилась чутливою не лише на наявність замісників у атомів нітрогену, а й на характер замісників у вузлового атому карбону. Наявність лише одного алкільного або арильного радикалу у вузлового атому карбону приводить до подвійного ацетилювання обох атомів нітрогену без перегрупування або розкриття гетероциклічного циклу (сполуки **1.87** та **1.88**). Якщо хіназолонова система містить два алкільних замісника, то при ацетилюванні в піридині відбувається елімінування кетону з утворенням, наприклад, сполуки **1.89**. 1.3.4. Формілювання 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'хіназолін]-4'(3'Н)-ону (тіону) в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака

Раніше нашою групою під керівництвом проф. Маркова В. І. було відкрито принципово нове перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Нспіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.58** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, яке завдяки глибокій перебудові карбонового остову приводить до утворення суміші гідроакридинів **1.95** та **1.96** (Схема 1.45) [115]. Схема 1.45



Схема перетворення даної реакції представлена на схемі 1.46.



Саме відкриття цього перегрупування послугувало потужним поштовхом для дослідження поведінки формілювання в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака цієї та інших гемінальних дигетероатомних систем.

Взаємодія 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-тіона з реагентом Вільсмайєра-Хаака приводить до рециклізації нового типу в ряду гемінальних азинів (Схема 1.47) [107].

Схема 1.47



Електрофільна атака хлорімінієвою сіллю (реагент Вільсмайєра-Хаака) перебігає за атомом сульфуру в сполуці 1.97 із утворенням інтермедіату А, в якому позитивний заряд знаходиться на імінієвому атомі нітрогену (Схема 1.48). Після цього відбувається розрив зв'язку С-М з утворенням стабілізованого атомом нітрогену карбокатіону Б, який швидко алкілує атом сульфуру і переходить в інтермедіат В. Кінцевий продукт 1.98 утворюється хлорокису фосфору формілювання після елімінування молекули i екзоциклічного атому нітроґену.


Слід зауважити, що виділення продукту **1.98** не викликає жодних труднощів; після нейтралізації реакційної суміші виділяється простим фільтруванням та очищається кристалізацією.

1.4. Висновки до літературного огляду (вибір напрямків досліджень)

Даний короткий літературний огляд демонструє потужний потенціал використання реагенту Вільсмайєра-Хаака у синтезі багатьох гетероциклічних сполук. Він широко застосовується побудови піридинових, для піримідинових, піразольних, оксазинових циклів, тощо. Синтетичний потенціал класичного реагенту Вільсмайєра-Хаака (POCl₃, ДМФА) та різноманітних його варіацій без перебільшень можна назвати невичерпним. На сьогодні неабиякий інтерес спеціалістів в області органічної хімії викликають дослідження трансформації гетероциклічних сполук, а одним з перспективних напрямків таких перетворень є рециклізації під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Це пов'язано не тільки з фундаментальним вивченням механізмів таких перетворень, а й з їх практичним застосуванням.

Інформації стосовно електрофільних перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітрогену (2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів) в світовій науковій літературі дуже мало, а даних відносно формілювання таких систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака до наших досліджень загалом були відсутні. У світлі вищезазначеного, ми вважаємо актуальною задачу дослідити і встановити закономірності поведінки шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітроґену в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та вивчити хімічні, оптичні та фармакологічні властивості синтезованих сполук. Детальне дослідження механізмів таких перетворень може бути вагомим внеском у розвиток теоретичних уявлень в органічній хімії.

При виконані даної роботи особлива увага була приділена комплексному дослідженню реакційної здатності 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3-бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3бензодіоксин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака.

РОЗДІЛ 2

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ ПЕРЕГРУПУВАНЬ ЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИН-4-ОНІВ

В теперішній час в арсеналі хіміків-синтетиків є широкий набір реагентів для вирішення майже будь-якої, навіть вкрай важкої задачі, а більшість реакцій з тих, що застосовуються для формування навіть досить складних сполук є цілком передбачуваними. Але найцікавішими для органічної хімії є дослідження атипових реакцій, тобто перетворень, в яких важко або навіть неможливо передбачити будову продуктів. Ці дослідження є вкрай важливими, адже одержані результати дозволять в подальшому запропонувати нові синтетичні підходи та методи, які розширять синтетичний арсенал органічної хімії. Дослідженню саме таких реакцій присвячено цей розділ і вся дисертаційна робота загалом.

В кандидатській дисертації було розглянуто перегрупування 5',6',7',8'тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.58** до похідних гідроакридину **1.95** та **1.96** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака [115] (Схема 1.45, стор. 71).

Схема 1.45



Спроба провести аналогічне перегрупування на інших модельних сполуках **1.64**, **2.1** та **2.2** не увінчалася успіхом, а було виділено лише продукти формілювання або введення еквіваленту формільної групи – сполуки **2.3–2.5**

[116] (Схема 2.1). Для сполуки **2.2** було використано еквімольну кількість реагенту Вільсмайєра-Хаака.

Схема 2.1



Дані результати слугували поштовхом для систематичного вивчення нової реакції та розширення числа її прикладів, а також визначення особливостей її перебігу з метою встановлення меж застосування нового методу отримання заміщених піридину.

Для виконання поставленої задачі необхідно було синтезувати низку модельних сполук, які б мали певні відмінності у своїй структурі.

2.1. Синтез заміщених піримідин-4-онів

Першим кроком синтезу модельних сполук було варіювання розміру аліфатичних циклів, як анельованих так і спіро-, до піримідин-4-ону. При взаємодії циклогептанону з карбамідом з азеотропною відгонкою води утворюється сполука **2.6** [108] (Схема 2.2). Реакція перебігає аналогічно утворенню сполуки **1.58**, але лише за одним важливим винятком – у зв'язку з поганою розчинністю карбаміду в ксилолі (можливо використання будь-якого ізомеру або їх суміші) та циклогептаноні, то в якості розчинника необхідно додавання ДМФА. Реакція перебігає впродовж 4 год з хорошим виходом продукту **2.6**, виділення якого не викликає жодних труднощів.

Схема 2.2



Згідно розробленого нами методу, циклогексанон-2-карбоксамід **2.7** при взаємодії з циклопентаноном та ацетатом амонію в толуені з азеотропною відгонкою води утворює спіросполуку **2.8** [116] (Схема 2.3).

Схема 2.3



Снамінонітрил **2.9**, який утворюється циклізацією адиподинітрилу за реакцією Торпа-Циглера [117], конденсацією з циклогексаноном в присутності метилату натрію утворює сполуку **1.57** [118] (Схема 2.4).

Схема 2.4



Піролопіримідинони 2.12–2.15 було отримано в декілька стадій з комерційно акрилонітрилу. доступних реактивів метиламіну. _ ацетонціангідрину та кетонів (Схема 2.5) [119]. Циклізація динітрилу 2.10 до снамінонітрилу 2.11 за реакцією Торпа-Циглера перебігає зазвичай під дією сильних лугів, наприклад трет-бутилату калію [120–122]. Нами аналогічна циклізація динітрилу 2.10 була реалізована за допомогою ізопропілату натрія. який було отримано розчиненням натрію в абсолютного ізопропіловому спирті, з утворенням сполуки 2.11. Незважаючи на значно меншу основість ізопропілату натрія у порівняння з класичними циклізуючими агентами (t-BuOK), вихід єнамінонітрилу був високим. На останній стадії конденсацією піроліну 2.11 з кетонами під дією лужних каталізаторів отримано піроло[3,4d]піримідин-4-они 2.12–2.15 (Схема 2.5) [118].

Схема 2.5



2.12 – R+R'=(CH₂)₅ (78%); **2.13** – R=R'=Me (74%); **2.14** – R=Me, R'=Et (89%); **2.15** – R=Me, R'=*n*-Bu (20%)

Будову сполуки **2.11** підтверджено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, сигнали атомів гідроґену двох однакових метильних груп мають синглетний сигнал з хімічним зсувом 1.05 м. д. Атоми гідроґену метиленової групи також мають одиночний сигнал при 3.28 м. д., а атоми гідроґену групи N-Me резонують при

2.15 м. д. Сигнал групи NH₂ знаходиться в більш слабкому полі – при 6.53 м. д. Структуру сполук **2.12–2.15** встановлено спектральними методами аналізу (за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії). Характеристичними відмінностями спектрів ЯМР ¹Н сполук **2.12–2.15** від вихідної сполуки **2.11** є наявність двох синглетів в слабкому полі – при ~6.7 м. д. та ~6.5 м. д., які відповідають атомам гідроґену карбоксамідної та амінної груп, відповідно.

Подібна схема синтезу нової модельної сполуки була реалізована для продукту 3,3'-(метиліміно)дипропанонітрилу **2.16**, циклізація якого проводилась також ізопропілатом натрію з утворенням сполуки **2.17**. Конденсацією єнамінонітрилу **2.17** з кетонами та бензальдегідом отримано піримідони **2.18–2.22** [118] (Схема 2.6).

Схема 2.6





2.18 - R+R'=(CH₂)₅ (89%); **2.19** - R+R'=(CH₂)₃ (40%); **2.20** - R=R'=Me (85%); **2.21** - R=Me, R'=Et (85%); **2.22** - R=H, R'=Ph (90%)

Структуру синтезованих сполук доведено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії.

Аналогічна схема отримання прекурсору 2.25 була реалізована і для бензилціаніду через проміжні сполуки 2.23 та 2.24 (Схема 2.7). Згідно даних ЯМР ¹Н, отриманих в ДМСО, сигнал атому гідрогену амідної групи NH має хімічний зсув 7.11 м. д., а сигнал амінної групи – 6.52 м. д. Сигнали ароматичних атомів гідрогену резонують при ~7.42 м. д. Атоми гідрогену

відокремленої метиленової групи проявляються у вигляді синглету при 2.81 м. д., а сигнали етиліденового містка резонують у вигляді мультиплетів при 2.41 та 2.22 м. д. Атоми гідрогену спірокільца проявляються мультиплетом у діапазоні 1.12–1.83 м. д.



Наступним кроком синтезу модельних піримідин-4-онів було отримання прекурсорів, в яких присутнє лише одне активне по відношенню до електрофілів місце – атом карбону єнамінового фрагменту (амідна група не береться до уваги). Конденсацією єнамінонітрилу **2.26** [117] з циклогексаноном отримано спіран **2.27** згідно літературної методики [118] (Схема 2.8). Подібними структурними фрагментами володіє і сполука **2.2**.

Схема 2.8



Другим прикладом "моноактивованих" піримідин-4-онів є спірани **2.28**–**2.33**, які було синтезовано алкілуванням відповідного спірану акрилонітрилом або акриламідом в присутності ізопропілату натрію [123] (Схема 2.9). Спіран **2.28** відомий раніше [124], а сполуки **2.29–2.33** синтезовано вперше.

Схема 2.9



2.28 – m=2, n=2, R=CN (70%); **2.29** – m=2, n=2, R=CONH₂ (70%); **2.30** – m=1, n=2, R=CN (70%); **2.31** – m=1, n=2, R=CONH₂ (65%); **2.32** – m=1, n=1, R=CN (70%); **2.33** – m=2, n=1, R=CN (46%)

Структуру синтезованих сполук **2.28–2.33** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії та мас-спектрометрії. Характеристичним в спектрах ЯМР ¹Н цих сполук є відсутність сигналу атому гідрогену аміногрупи в слабкому полі, та наявність сигналу атому гідрогену амідної групи при 8.09-8.36 м. д. Мас-спектри сполук **2.28–2.33** характеризуються наявністю піків молекулярних іонів низької інтенсивності при іонізації електронами.

Реакцією піримідону **2.2** з надлишком акрилонітрилу та акриламіду отримано похідні **2.34** та **2.35** (Схема 2.10). Синтезувати продукти моноприєднання акцепторів Міхаеля до спірану **2.2** не вдається навіть за умови еквімольного співвідношення реагентів, що ймовірно, пов'язано з дуже активним положенням С-5.

Схема 2.10



2.34 - R=CN (50%); 2.35 - R=CONH₂ (75%)

Будову синтезованих сполук доведено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії. В спектрах ЯМР ¹Н сполук **2.34** та **2.35**, записаних в ДМСО, відсутній сигнал атому гідроґену при С-3, а також

сигнал амінної групи NH. В сполуці **2.35**, також присутні сигнали атомів гідрогену екзоциклічних амідних груп NH₂ при 6.72 та 7.31 м. д.

При взаємодії альдегіду **2.4** з солянокислим гідроксиламіном в киплячому ДМФА отримано відповідний нітрил **2.36** із задовільним виходом [125] (Схема 2.11).

Схема 2.11



Структуру сполуки **2.36** встановлено за допомогою спектральних методів аналізу (ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії). В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, сигнали атомів гідроґену амідної та амінної груп знаходяться при 8.56 та 7.57 м. д., відповідно. В мас-спектрі цієї сполуки з іонізацією електронами присутній пік молекулярних іонів з m/z 205 [M]⁺ (21%). Безсумнівно, реакція перебігає через стадію утворення проміжного оксиму, який в умовах кипіння висококиплячого розчинника дегідратується до відповідного нітрилу [126].

2.2. Перегрупування заміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака

Відкрите раніше перегрупування гемінального азину – 5',6',7',8'тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.58** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до утворення суміші двох похідних ціангідрованих акридинів **1.95** та **1.96** (Схема 1.45, стор. 71), які необхідно розділяти кристалізацією. Наступним етапом дослідження формілювання сполуки **1.58** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака було встановлення, що кількісні співвідношення продуктів реакції **1.95** та **1.96** залежать від умов проведення перегрупування. Так, повільним додаванням спірану **1.58** до формілюючої суміші та інтенсивному перемішуванні вихід диформілпохідного **1.96** збільшився до 35%, тоді як карбонітрил **1.96** було виділено лише в слідових кількостях (2%). Додавання реагенту Вільсмайєра-Хаака до спірану **1.58** змінює хід реакції, і утворюється лише карбонітрил **1.95** з виходом 75%. Це доводить, що реакція перебігає через спільний інтермедіат.

Проведення аналогічної реакції зі спіраном **2.6**, при поступовому додаванні якого до 3-х кратного надлишку реагенту Вільсмайєра-Хаака, приводить до утворення диформілпохідного **2.37** з помірним виходом (Схема 2.12). При цьому зміна змішування реагентів не впливає на хід реакції.

Схема 2.12



Структуру сполуки 2.37 встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Додатково для продукту 2.37 виконано рентгеноструктурне дослідження (рис. 2.1). В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в CDCl₃, сигнал атому гідрогену NH у вигляді синглету резонує при 14.40 м. д., а сигнали атомів гідрогену формільних груп мають хімічні зсуви 9.81 та 9.43 м. д. Пік алкенового атому гідрогену CH спостерігається при 5.73 м. д., а аліфатичні атоми гідрогену проявляються в сильному полі у вигляді мультиплету. В спектрі ЯМР ¹³С сигнали формільних груп мають хімічні зсуви 191.3 та 191.0 м. д., а сигнал нітрильної групи – 118.3 м. д. Масспектр цієї сполуки з іонізацією електронами характеризується наявністю піку молекулярних іонів з *m/z* 296 [M]⁺ (41%) відносно основного піку з *m/z* 278 [M-H₂O]⁺ (100%).



Рис. 2.1. Будова сполуки **2.37** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Усі три цикли в сполуці **2.37** не є пласкими. Гідропіридиновий цикл має форму скрученої лодки. Відхилення атомів С1 та С2 від площини подвійного зв'язку С9=С8 складає 0.041 та 0.138, відповідно. Альдегідні групи майже копланарні С=С подвійним зв'язкам циклогептенових циклів та мають *S-цис* конформацію відносно цих подвійних зв'язків (C2-C3-C3A-O1 та C15-C14-C14A-O2 торсійні кути складають -0.2 (2)° та -0.8 (2)°). Така конформація фрагментів акролеїну стабілізується утворенням біфуркаційних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків в яких приймає участь атом гідрогену NH: H1...O1 1.962 Å, N-H...O 134.5° H1...O2 1.929 Å, N-H...O 135.5°.

На прикладі утворення сполуки **2.37** показано, що збільшення розміру аліфатичних спіро- та анельованого циклів на одну метиленову групу приводить до аналогічного перегрупування, як на схемі 1.45, але на відмінну від попередньої реакції аналогу карбонітрилу **1.95** виявлено не було.

Реакція спіропіримідину **1.57**, у якого анельований цикл зменшений на одну метиленову групу у порівняні зі сполукою **1.58**, з надлишком реагенту Вільсмайера-Хаака за кімнатної температури впродовж тижня або нагріву до 80°С протягом 2-х годин не приводить до аналогічного перегрупування, а

утворюється лише продукт формілювання **2.38**. Альдегідна група в сполуці **2.38** в розчині ДМСО існує у вигляді вінілового спирту (Схема 2.13).

Схема 2.13



Згідно даних спектру ЯМР ¹Н (в ДМСО) сигнали атомів гідрогену ОН та NH проявляються у вигляді розширених синглетів при 9.51 та 8.71 м. д., відповідно, а сигнал атому гідрогену СНОН має чіткий синглетний сигнал при 8.45 м. д. Необхідно зазначити, що сполука 2.38 в ДМСО знаходиться у вигляді вінілового обумовлено здатністю спирту, що утворення до внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Для утворення більш сильного водневого зв'язку повинна порушитись кон'югація між амінною та амідною групами з утворенням імінної групи, яка, в такому випадку, здатна надати неподілену електронну пару атому нітроґену для утворення водневого зв'язку. Про таку зміну положень подвійних зв'язків свідчить поява в спектрі ЯМР ¹Н сполуки 2.38 сигналу метинового атому гідрогену С-4' при 3.89 м. д. у вигляді триплету з КССВ ³ J=9.3 Гц. В мас-спектрі цієї сполуки (іонізація в режимі БША) присутній пік протонованих молекул з m/z 235 [M+H]⁺ (100%).

Проведення аналогічної взаємодії зі спіраном **2.8** (ізомер сполуки **1.57**) протягом 5 днів за кімнатної температури приводить до утворення багатокомпонентної суміші у вигляді смоли, яку розділити на складові не вдалося. Але методом високоефективної рідинної хроматографії з масдетектуванням (ВЕРХ-МС) все ж вдалося встановити, що в цій суміші присутні формілпохідне **2.39** з m/z 234 [М-Н]⁺ та продукти перегрупування – сполуки **2.40** (m/z 199 [М+Н]⁺) і **2.41** (m/z 253 [М-Н]⁺) (Схема 2.14). По аналогії зі схемою 2.13 продукт **2.39** наведено у вигляді вінілового спирту. Виходи

продуктів на схемі 2.14 наведено згідно даних ВЕРХ-МС. Інші продукти цієї взаємодії ідентифікувати не вдалося.



Із наведених прикладів стає очевидним, що перегрупування гемінальних азинів не відбувається у випадку 5-ти членних анельованих до піримідону циклів (Схема 2.1 та 2.13), що є досить несподіваним фактом, оскільки відмінності, на перший погляд, не повинні мати критичного значення. Окрім того, у випадку реакції сполуки 2.6 з реагентом Вільсмайєра-Хаака не було виділено аналогу продукту 1.95 зі схеми 1.45, а вихід диформілпохідного 2.37 значно перевищував аналогічний для продукту 1.96. Всі дані вказують на те, що розмір аліфатичних анельованих та спіроциклів має критичне значення не лише для проведення реакції, але й на утворення того чи іншого продукту.

У зв'язку з цим, було вирішено підняти температуру реакції з реагентом Вільсмайєра-Хаака до 110°С для сполук **1.64** та **1.57**. Як і очікувалося, за таких умов відбулося перегрупування, але у випадку сполуки **1.64** утворюється заміщений піридин **2.42**, а у випадку сполуки **1.57** – диформілпохідне **2.43** (Схема 2.15). Звичайно про утворення виключно цих продуктів однозначно стверджувати не можна, але виділено було лише ці продукти, які безсумнівно утворюються в більшій кількості.

Схема 2.15



Схема 2.14

Схема 2.15 (продовження)



Структуру сполук **2.42** та **2.43** встановлено за допомогою мультиядерної ЯМР спектроскопії (на ядрах ¹Н та ¹³С) та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н (в ДМСО) сполуки **2.42** присутні сигнал ароматичного атому гідрогену при 7.30 м. д. та сигнал метинового атому СН у вигляді триплету при 4.30 м. д. Згідно даних ЯМР ¹Н спектроскопії в ДМСО для сполуки **2.43** спостерігаються сигнали двох формільних груп при 9.61 та 9.60 м. д., а також сигнал атому гідрогену групи NH з хімічним зсувом 12.26 м. д. Сигнал алкенового атому гідрогену при 6.33 м. д., а аліфатичні атоми гідрогену проявляються в сильному полі.

Для пояснення причин такої різної поведінки спіросполук **1.58**, **2.6** та **1.57** при формілювані реагентом Вільсмайєра-Хаака необхідно розглянути структуру первинних інтермедіатів цих реакцій (Схема 2.16). В літературному огляді наведено вірогідну схему перетворення спірану **1.58** при формілювані до похідних акридину (Схема 1.46, стор. 71). Нові дані, отримані під час цього дослідження, не суперечать наведеному механізму реакції, тому на даний момент його можна вважати достовірним. На першій стадії реакції утворюється сіль імідоїлхлориду, яка завдяки депротонуванню метиленової групи С-8 робить активним це положення для атаки електрофілом. Після цього за цим положенням відбувається друга атака сіллю хлорімінію з утворенням первинного продукту Вільсмаєйра-Хаака. Саме на цьому етапі починаються відмінності в реакційній здатності сполук **1.58**, **2.6** та **1.57**.

Схема 2.16



Як було наведено раніше, сполуки 1.58 та 2.6 рециклізуються під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури впродовж 5 днів, а спіран 1.57 в цих умовах лише формілюється. Для інтермедіатів 1.58А, 2.6А та 1.57А можна записати межові структури, в яких позитивний заряд знаходиться на ендоциклічному атомі нітрогену хлорімінієвої групи або на атомі нітрогену диметиламіно-групи. Для більш легкого перебігу реакції позитивний заряд повинен знаходитись на атомі нітрогену хлорімінієвої групи, бо саме цей атом нітрогену входить до складу зв'язку С-N, що розривається в ході реакції. Очевидно, що розташування позитивного заряду на атомі нітроґену диметилімінієвої групи в цих інтермедіатах має бути більш вигідним, оскільки він додатково стабілізується за рахунок електронів σ-зв'язків СН двох метильних груп (ефект надспряження). Ефективному розташуванню позитивного заряду на цьому атомі може завадити лише некопланарність хромофорної системи диметилімінієвої групи та заміщеного піримідину. У випадку інтермедіатів 1.58А та 2.6А відбувається міжатомне відштовхування між атомами гідроґену метиленової та метильних груп, що приводить до розвороту диметилімінієвої групи відносно каркасу заміщеного піримідину та виводом цієї групи з ефективного π -спряження з хлорімінієвої групою. Тобто, виражаючись в термінах спряження – вклад межової структури 3 розташуванням позитивного заряду на атомі нітроґену хлорімінієвої групи для інтермедіатів **1.58A** та **2.6A** є більш вагомим. Додатковою причиною порушення ефективного π -спряження між диметилімінієвої та імінієвою групами є міжатомне відштовхування між атомами гідроґену CH та NH. У випадку же інтермедіату **1.57A** невеликий 5-ти членний анельований до піримідину цикл не викликає серйозних просторових перешкод для копланарного розташування диметилімінієвої та хлорімінієвої груп, тому в цьому інтермедіаті знаходження позитивного заряду на атомі нітрогену диметилімінієвої групи є більш вигідним, і для перебігу перегрупування необхідно більше енергії, що досягається нагрівом при 110°C.

Як і було спрогнозовано сполуки **2.28–2.33**, в яких порушено спряження між атомом нітроґену та амідною групою, перегруповуються в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака при підвищеній температурі з утворенням заміщених піридинів **2.44–2.47** (Схема 2.17) [123]. Цей експериментальний факт доводить, що на перебіг цього перегрупування впливає спряження між імідоїлхлоридною групою та фрагментом первинної атаки реагенту Вільсмайєра-Хаака (див. Схему 2.16). Якщо це спряження порушено, то розмір анельованого до піримідинового фрагменту циклу не впливає на перебіг реакції. Екзоциклічні карбоксамідні групи в сполуках **2.29** та **2.31** в умовах реакції дегідратуються до нітрильних груп.

Схема 2.17



2.44 - m=2, n=2 (55% із **2.28** та 43% із **2.29**); **2.45** - m=1, n=2 (50% із **2.30** та 38% із **2.31**); **2.46** - m=2, n=1 (30%); **2.47** - m=1, n=1 (35%)

Структуру синтезованих сполук 2.44–2.47 доведено за допомогою ЯМР 1 H та 13 C спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Брутто-формулу підтверджено даними елементного аналізу. В спектрах ЯМР 1 H, записаних в ДМСО, присутній сигнал ароматичного атому гідрогену при 7.27–7.43 м. д., а також сигнали аліфатичних атомів гідрогену у сильному полі. В спектрах ЯМР 13 C присутні п'ять сигналів ароматичних атомів карбону та двох нітрильних груп, а також сигнали насичених атомів карбону у сильному полі. Мас-спектри цих сполук характеризуються наявністю піків молекулярних іонів при іонізації електронами.

Слід зазначити, що зменшення температури реакції для сполуки **2.32** дозволило виділити сполуку **2.48**, яка є проміжним інтермедіатом (у вигляді імідоїлхлориду) на шляху утворення заміщеного піридину **2.47** (Схема 2.18).

Схема 2.18



Структуру сполуки **2.48** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н (в ДМСО) сполуки **2.48** присутній сигнал атому гідроґену амідної групи при 8.27 м. д., а також сигнали єнамінового фрагменту: 7.00 м. д. (СН) та 2.96 м. д. (2Ме). Сигнали метиленових атомів гідрогену резонують у сильному полі. В мас-спектрі (іонізація електронами) присутній пік молекулярних іонів з m/z 300 [M]⁺ (15%).

На прикладі утворення сполуки **2.46** розглянемо механізм реакції зі схеми 2.16 (Схема 2.19). На схемі 2.19 представлені принципові моменти перебігу реакції, аніони також не наведені з метою не перевантажувати схему перетворення для більшої наочності. Першим актом реакції є взаємодія хлорімінієвої солі (реагент Вільсмайєра-Хаака) з карбонільним атомом оксигену карбоксамідної групи з утворенням відповідної солі імідоїлхлориду. Далі відбувається імін-єнамінна ізомеризація з утворенням нуклеофільного єнамінного центру, який реагує з другою молекулою хлорімінієвої солі з утворенням інтермедіату А. Депротонування аміногрупи в цьому інтермедіаті приводить до незарядженого спряженого снамін-імінного фрагменту в інтермедіаті Б (на схемі виділено червоним кольором). В інтермедіаті Б неподілена електронна пара азометинового атому нітрогену, яка розташована на sp^2 -гібридній орбіталі, атакує σ^* -орбіталь C-N⁺, що приводить до руйнування цього зв'язку і утворення інтермедіату В (на схемі одразу показано перенос позитивного заряду на диметиламіногрупу). Після ізомеризації іміну відбувається внутрішньомолекулярна циклізація, єнаміну і після ДО відщеплення диметиламіну та протону утворюється сполука 2.46.

Схема 2.19



Збільшення температури реакції формілювання до 60°С в умовах взаємодії Вільсмайєра-Хаака для хлорпохідного 2.1 приводить до утворення

суміші продуктів, які важко розділити. Лише за допомогою ВЕРХ-МС вдалося зареєструвати утворення продукту перегрупування **2.49** з *m/z* 247 [M+H]⁺ та ідентифікувати ще один продукт – піримідон **2.3**, синтезований також раніше (Схема 2.20).

Схема 2.20



Збільшення кількості реагенту Вільсмайєра-Хаака у реакції зі спіраном **2.2**, у порівняні з умовами взаємодії зі схеми 2.1, приводить до утворення продуктів перегрупування – хінолінів **2.50** та **2.51** (Схема 2.21) [116].

Схема 2.21



Структуру синтезованих сполук 2.50 та 2.51 встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н (в ДМСО) сполуки 2.50 атом гідрогену піридинового циклу проявляється у вигляді синглету з хімічним зсувом 7.65 м. д., а сигнали атомів гідрогену карбоксамідної групи резонують у вигляді розширеного синглету при 7.42 м. д. Сигнал атомів гідрогену метильної групи має хімічний зсув 2.50 м. д. Інші аліфатичні атоми гідрогену проявляються y сильному полі. Характеристичними відмінностями іміду **2.51** від аміду **2.50** в спектрі ЯМР 1 Н є сигнал формільної групи у вигляді дублету (КССВ ³ J=8.4 Гц) з хімічним зсувом 9.14 м. д. та сигнал імідного атому гідрогену у вигляді розширеного синглету при 11.53 м. д. Обидві сполуки в мас-спектрах при іонізації електронами характеризуються наявністю піків молекулярних іонів.

Аналогічна реакція зі сполукою **2.27** приводить до утворення очікуваного аміду **2.52** (Схема 2.22). Слід відзначити, що відповідний імід, як наведено на схемі 2.21, виявлено не було.

Схема 2.22



Структуру сполуки **2.52** доведено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Загалом механізм перегрупувань на схемах 2.21 та 2.22 аналогічний раніше наведеним, лише за одним ключовим винятком – замість нітрильної групи утворюються карбоксамідна та імідна групи. Розглянемо механізм цього перетворення на прикладі реакції сполуки 2.2 зі схеми 2.21. Першою стадією реакції є утворення солі імідоїлхлориду, яка потім формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака з утворенням відповідного інтермедіату А (Схема 2.23). Відщеплення протону від групи NH приводить до інтермедіату **Б**, в якому по аналогії зі схемою 2.18 хромоформна система виділена червоним кольором. Розкриття піримідинового циклу відбувається аналогічно раніше наведеному механізму (Схема 2.19). Після чого утворюється інтермедіат В, який за рахунок таутомерії переходить до єнаміну В'. Слід зауважити, що в інтермедіаті B' присутні протилежні функціональні фрагменти (нуклеофільний єнамін та електрофільна хлорімінієва група (на схемі виділені синім кольором) у *Z*-конфігурації, але їх взаємодія не відбувається. Ймовірно, це пов'язано з конформацією циклогексенового фрагменту, розташованого далеко від хлорімінієвого фрагменту (як показано на схемі). Інтермедіат В' представляє собою класичний пуш-пульний єнамін, за рахунок чого відбувається обертання замісників біля подвійного зв'язку (перехід $\mathbf{B'} \rightarrow \mathbf{\Gamma}$) зі зміною розташування циклогексенового фрагменту. В інтермедіаті Г'

функціональні фрагменти розташовані у безпосередній близькості, що і приводить до циклізації з утворенням ароматичного піридинового циклу (інтермедіат Д). Хлорімінієва група в структурі інтермедіату Д не зазнає перетворення до нітрильної групи за рахунок стабілізації ароматичним піридиновим циклом. Ця група в основному гідролізується водою під час нейтралізації реакційної суміші з утворенням хіноліну **2.50**, але частково і формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака до проміжної сполуки **E**, яка після гідролізу перетворюється на імід **2.51**.



Схема 2.23

Саме спряженням хлорімінієвої групи з ароматичним піридиновим циклом пояснюється утворення амідної та імідної груп у складі продуктів **2.50**, **2.52** та **2.51**.

При взаємодії спіранів **2.34** та **2.35** з реагентом Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури утворюється сполука **2.53** (Схема 2.24). Перегрупування в цих умовах не відбувається, а спостерігається лише введення еквіваленту формільної групи та дегідратація екзоциклічних амідних груп в **2.35**.

```
Схема 2.24
```



Структуру сполуки **2.53** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії і підтверджено даними мікроаналізу. В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, атоми гідрогену алкенового фрагменту спостерігаються у вигляді дублетів при 7.39 та 4.77 м. д. з КССВ з ³*J*=12.2 Гц, що свідчить про *транс*-конфігурацію цього замісника. В мас-спектрі (іонізація в режимі БША) присутній пік протонованих молекул з *m/z* 342 [M+H]⁺ (100%).

Спроба провести цю реакцію при температурі 60°С призвела до утворення смолистих продуктів, які важко розділити та ідентифікувати.

При формілювані спіросполуки **2.36** замість очікуваного продукту перегрупування було виділено продукт формілювання за атомом нітрогену нітрильної групи – імід **2.54** з помірним виходом (Схема 2.25). Згідно даних ЯМР ¹Н (в ДМСО) в області слабкого поля знаходиться сигнал імідного атому гідрогену NH у вигляді дублету при 11.54 м. д. (³*J*=9.7 Гц). Дублет атому гідрогену формільної групи CH знаходиться при 9.11 м. д. (³*J*=9.7 Гц). Сигнали

атомів гідрогену аміно- та амідогруп у вигляді синглетів мають хімічні зсуви при 8.83 м. д. та 7.91 м. д., відповідно. Синглет атомів гідрогену метильної групи знаходиться у сильному полі, і відповідає значенню δ=2.32 м. д. Мультиплет сигналів аліфатичних атомів гідрогену знаходиться у межах 1.31– 1.72 м. д.

```
Схема 2.25
```



В мас-спектрі сполуки **2.54** (іонізація електронами) присутній пік молекулярних іонів з *m/z* 251 [M]⁺ (20%).

Реакція формілювання сполуки **2.36** відбувається за атомом нітрогену нітрильної групи за рахунок ефективного спряження з аміногрупою, завдяки чому значно збільшується нуклеофільність атому нітрогену групи CN.

2.3. Перегрупування заміщених піримідин-4-онів під дією POCl₃

В попередньому підрозділі розглянуто перегрупування заміщених піримідин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака з утворенням похідних акридинів та хінолінів. Першою стадією цього перегрупування є утворення відповідних солей імідоїлхлоридів, що було доведено експериментально. Подібні солі імідоїлхлориду здатні до електрофільного перегрупування з утворенням заміщених 4-амінопіридинів. Ці похідні проявляють значну фармакологічну активність. Вони є модуляторами іонних каналів, стимулюють утворення ацетилхоліну, утворення в організмі якого є необхідним для лікування хвороби Альцгеймера [127–130]. В теперішній час для лікування деменцій головного мозку широко застосовується медичний препарат "Такрин", який містить у складі діючої речовини 4амінопіридиновий цикл. Але цей препарат є доволі токсичним, тому пошук подібних речовин, які б були більш дієвими і позбавлені негативних властивостей продовжується [131–134].

У реакцію з хлорокисом фосфору в толуені було введено сполуки 2.12– 2.14 в результаті якої було отримано очікувані 4-амінопіридини 2.55–2.57 (Схема 2.26).

Схема 2.26



2.55 – R+R'=(CH₂)₄ (67%); **2.56** – R=Me, R'=H (60%); **2.57** – R=R'=Me (45%)

Будову синтезованих сполук **2.12–2.14** доведено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н (в ДМСО) цих сполук присутній характерний пік аміно-групи у вигляді розширеного синглету при 5.43–5.56 м. д. В мас-спектрах, з іонізацією в режимі БША, присутні піки протонованих молекул.

В аналогічній реакції було задіяно і спіран **2.18**. Результатом цієї взаємодії, як і очікувалось, було утворення сполуки **2.58** (Схема 2.27). Утворення сполуки **2.58** досягається не лише кип'ятінням в толуені, але й витримкою за кімнатної температури заздалегідь синтезованої солі **2.59** в абсолютному ДМФА протягом декількох днів. Така відмінність в умовах реакцій обумовлена полярністю розчинників та розчинністю солі **2.59** в них. Сіль **2.59** погано розчина в толуені і добре розчиняється в ДМФА.

Структуру сполуки **2.58** доведено спектральними методами дослідження (ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії). В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, сигнал атомів гідрогену аміно-групи має хімічний зсув 5.28 м. д. Масспектр з іонізацією електронами характеризується наявністю піку псевдомолекулярних іонів з m/z 216 [М-Н]⁺.

Схема 2.27



З огляду на літературні дані [106] і власні дослідження було запропоновано наступний механізм цієї реакції, представлений на прикладі утворення сполуки **2.58** (Схема 2.28).

Схема 2.28



Першою стадією реакції є утворення солі імідоїлхлориду **2.59**, далі відбувається розрив зв'язку С-N з боку імідоїлхлоридної групи, що приводить до утворення стабілізованого атомом нітрогену карбокатіону **A**. Відщепленням протону від останнього утворюється єнаміновий фрагмент, який взаємодіє з хлорімінієвою групою і після елімінування хлороводню утворює продукт **2.58**.

Сіль 2.59 є доволі стійкою сполукою до гідролізу вологою повітря на відміну від інших солей імідоїлхлориду [135]. Цей факт пояснюється вагомим внеском межової структури **Б** (Схема 2.29), яка по суті вже не є імідоїлхлоридом. У такому випадку слід розібратись, чому зв'язок С-N розривається з боку імідоїлхлориду, а не з боку аміногрупи. Для сполуки 2.59 можна записати три межові структури (Схема 2.29); внесок межової структури **В** вбачається найменш суттєвим.

Схема 2.29



З аналізу канонічних структур **А–В** можна зробити висновок, що зв'язок С-N розривається з боку імідоїлхлориду, тому що неподілена електронна пара атому нітрогену (амінний атом нітрогену) володіє більшою енергією у порівняні з атомом нітрогену імідоїлхлоридної групи, так як енергія останньої знижена за рахунок електронегативного індукційного впливу атому хлору.

Таким чином, було показано, що гідровані похідні заміщених піримідинів **1.58** та **2.6** при формілювані реагентом Вільсмайєра-Хаака перегруповуються в похідні *біс*-анельованого піридину за кімнатної температури протягом 5 діб, тоді як спіран **1.57** в зазначених умовах лише формілюється. Причиною такої різної поведінки сполук **1.58**, **2.6** та **1.57** в

умовах реакції Вільсмайєра-Хаака є розмір частково насиченого анельованого до піримідину циклу, що впливає на енергію активації електрофільного розкриття піримідинового циклу внаслідок міжатомного відштовхування між атомами гідрогену анельованих циклів та атомами гідрогену диметиламіногрупи в проміжних інтермедіатах. У випадку 6-ти та 7-ми членних циклів реакція перебігає за кімнатної температури, так як в них відбувається значне вищезазначене міжатомне відштовхування, а для 5-ти членного циклу, де відсутнє таке міжатомне відштовхування, необхідний нагрів при 110°С протягом 2-х годин. Розмір аліфатичних анельованих та спіроциклів до піримідинового каркасу впливає не лише на умови реакції, а й на утворення продуктів. Так, спіросполука 1.58, утворена 6-ти членними анельованим та спіроциклами, під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака перегруповується у суміш двох похідних гідроакридину 1.95 та 1.96. Тоді як сполука 2.6, утворена 7-ми анельованим спіроциклами, аналогічних членними та В умовах трансформується лише до диформілпохідного 2.37. Сполука 1.64, утворена 5ти членними анельованим та спіроциклами, при нагріві 110°С протягом 2-х годин рециклізується до біс-анельованого піридину 2.42. Невеликий розмір аліфатичних циклів (5-ти членні) сприяє швидкій циклізації між первинним продуктом формілювання та єнаміновим фрагментом (див. механізм реакції на схемі 1.46, стор. 71) до піридинового циклу (ентропійний фактор). Збільшення розміру аліфатичних циклів до 7-ми членних заважає швидкій аналогічній циклізації, що спричиняє формілювання єнамінового фрагменту з подальшою циклізацією і формілюванням до диформілпохідного біс-анельованого піридину. У випадку 6-ти членних аліфатичних циклів спостерігається утворення суміші двох продуктів з переважанням продукту з ароматичним піридиновим циклом.

Експериментальна частина до розділу 2

Спектри ЯМР¹Н та ¹³С записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) або Bruker Avance 200 у ДМСО-*d*₆, ДМСО-*d*₆/ССl₄, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D або CDCl₃, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (δ=2.50 м. д. та 7.26 м. д.; 39.50 м. д. та 77.16 м. д. для ¹Н та ¹³С, відповідно) або ТМС. Час змішування в експерименті NOESY складав 0.8 с. Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 зареєстрований на приладі Bruker Avance II 400 (100 МГц) в розчині ДМСО- d_6 -ССІ₄, 10:1, внутрішній стандарт ТМС. IЧ спектри було записано в таблетках КВг з використанням Varian 640 або Spectrum one (PerkinElmer) IЧ спектрофотометрів. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Kratos MS 30 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз проводили на приладі LECO СНN-900. Точки плавлення замірювали за допомогою цифрового апарату Electrothermal 9100 Digital Melting Point або приладу Тіле. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, CHCl₃/MeOH, або CHCl₃/*i*-PrOH, в якості елюентів. Аналіз ВЕРХ-МС проведено на приладі Agilent 1200, колонка Rapid Resolution HT Cartrige 4.6×30 мм, 1.8 µм, Zorbax SB-C18, детектори DAD та MS, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску.

5',6',7',8'-Тетрагідро-1'Н-спіро[циклопентан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-

он (2.8). Сполуку 2.7 (1.41 г, 0.01 моль) розчиняють в киплячому толуені (25 ml). Ацетат амонію (1.93 г, 0.025 моль) та циклопентанон (0.84 г, 0.01 моль) додають та реакційну сміш кип'ятять 2.5 год з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та додають конц.

розчин амоніаку (5 мл) і гексан (10 мл). Фільтрують осад, що утворився та кристалізують з ДМФА. Вихід 1.24 г (60%), безкольорові кристали, T_{пл.}=250–252°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.22–1.63 (12H, м, 6CH₂, CH₂); 1.90–2.10 (4H, м, CH₂); 5.98 (1H, c, NH); 6.78 (1H, c, NH). Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 206 [M]⁺. Знайдено, %: С 69.85; Н 8.81; N 13.61. С₁₂H₁₈N₂O. Розраховано, %: С 69.87; Н 8.80; N 13.58.

6,7,7-Триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4d]піримідин-4(3H)-он (2.12). Єнамінонітрил **2.11** (0.01 моль) розчиняють при нагріванні у циклогексаноні (0.015 моль), після чого додають каталізатор – 5мл 2H розчину NaOH/MeOH. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 20 хв. Після охолодження виливають на лід, осад фільтрують та кристалізують з MeOH або ацетонітрилу. Вихід 78%, білий порошок, $T_{пл.}$ =185–190°С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.68 (1H, с, CONH); 6.53 (1H, с, NH); 3.26 (2H, с, CH₂); 2.18 (3H, с, N-CH₃); 1.25–1.72 (9H, м, 4CH₂, CH_{eq}); 1.06 (6H, с, 2CH₃); 0.97–1.04 (1H, м, CH_{ax}). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 250 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 67.61; H 9.19; N 16.98. С₁₄H₂₃N₃O. Розраховано, %: С 67.43; H 9.30; N 16.85.

2,2,6,7,7-Пентаметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4Н-піроло[3,4d]піри-

мідин-4-он (2.13). Єнамінонітрил (0.01 моль) **2.11** розчиняють у надлишку ацетону (15 мл) після чого додають каталізатор – 5 мл 2Н водного розчину NaOH. Суміш залишають при кімнатній температурі на 3-4 дні, кристали, що утворились фільтрують та кристалізують з MeOH або ацетонітрилу. Вихід 74%, білий порошок, $T_{nл.}$ =265–267 °C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.81 (1H, с, CONH); 6.69 (1H, с, NH); 3.27 (2H, с, CH₂); 2.19 (3H, с, N-CH₃); 1.31 (6H, с, 2CH₃); 1.03 (6H, с, 2CH₃). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 210 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 63.24; Н 9.02; N 20.21. С₁₁H₁₉N₃O. Розраховано, %: С 63.13; Н 9.15; N 20.08.

Синтез сполук 2.14, 2.15. Єнамінонітрил (0.01 моль) 2.11 розчиняють у надлишку відповідно кетону 15 мл після чого додають каталізатор – 5 мл 2Н

розчину КОН в метиловому спирті. Суміш кип'ятять 3 години та виливають на лід. Осад, що утворився фільтрують та кристалізують з MeOH.

2-Етил-2,6,7,7-тетраметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4Н-піроло[3,4-

d]піримідин-4-он (2.14). Вихід 89%, білий порошок, T_{пл.}=200–202°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.70 (1H, с, CONH); 6.59 (1H, с, NH); 3.26 (2H, с, CH₂); 2.19 (3H, с, N-CH₃); 1.59 (2H, квартет, ³*J*=7.0, CH₂CH₃); 1.26 (3H, с, CH₃); 1.04 (6H, с, 2CH₃); 0.81 (3H, т, ³*J*=7.0, CH₂CH₃). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 223 [M]⁺ (20). Знайдено, %: С 64.67; Н 9.60; N 18.65. С₁₂H₂₁N₃O. Розраховано, %: С 64.54; Н 9.48; N 18.82.

2-Бутил-2,6,7,7-тетраметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4Н-піроло[3,4d]піримідин-4-он (2.15). Вихід 20%, білий порошок, Т_{пл.}=200–202°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.73 (1H, с, CONH), 6.58 (1H, с, NH), 3.27 (2H, с, N-CH₂), 2.21 (3H, с, N-CH₃), 1.22–1.64 (6H, м, 3CH₂), 1.25 (3H, с, CH₃), 1.04 (6H, с, 2CH₃), 0.82 (3H, т, ³*J*=7.0, CH₃). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 252 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 66.93; Н 10.22; N 16.53. C₁₄H₂₅N₃O. Розраховано, %: С 66.89; Н 10.02; N 16.72.

4-Аміно-1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карбонітрил (2.17). До розчину *i*-PrONa в ізопропиловому спирті (1 г Na на 200 мл сухого спирту) по краплях додають 100 мл 3,3'-імінодипропанонітрилу впродовж 1 год. Реакційну суміш кип'ятять 3.5 год (спостерігається зміна кольору розчин), і після цього випаровують надлишковий спирт. При охолодженні кристалізується продукт. Вихід 83% (вода), білий порошок, T_{nn} =125–127°C, (T_{nn} =123–125°C [136]).

Синтез сполук 2.18-2.22. До єнамінонітрилу 2.17 (0.05 моль) додають (0.1 моль) відповідного кетону і 40 мл 1 Н NaOH, для гомогенізації реакційної маси додають 10 мл метилового спирту і залишають за кімнатної температури на 3 дні. Осад фільтрують і кристалізують з метанолу.

6-Метил-5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'піридо[4,3-d]піримідин]-4'(3'Н)-он (2.18). Вихід 89%, білий порошок, T_{пл.}=243–245°С (T_{пл.}=243–246°С [118]). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆),

δ, м. д. (*J*, Гц): 6.81 (1H, c, NH); 6.32 (1H, c, NH); 2.81 (2H, уш. c, CH₂); 2.32 (2H, м, CH₂); 2.23 (3H, c, CH₃); 2.11 (2H, м, CH₂); 1.60–1.81 (8H, м, CH₂); 1.21 (2H, м, CH₂).

6-Метил-5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклопентан-1,2'піридо[4,3-d]піримідин]-4'(3'Н)-он (2.19). Вихід 40%, білий порошок, T_{пл.}=218–220°С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.01 (1H, c, NH); 6.51 (1H, c, NH); 2.72 (2H, уш. c, CH₂); 2.32 (2H, м, CH₂); 2.21 (3H, c, CH₃); 1.81 (2H, м, CH₂); 1.61–1.82 (4H, м, CH₂); 1.22 (2H, м, CH₂).

2,2,6-Триметил-2',3',5',6',7',8'-гексагідропіридо[4,3-d]піримідин]-4'(1'H)-он (2.20). Вихід 85%, білий порошок, Т_{пл.}=263–265°С (Т_{пл.}=265–267°С [118]). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.82 (1H, c, NH); 6.41 (1H, c, NH); 2.81 (2H, уш. c, CH₂); 2.42 (2H, м, CH₂); 2.10 (3H, c, CH₃); 2.00 (2H, м, CH₂); 1.30 (6H, c, 2CH₃).

2-Етил-2,6-диметил-2',3',5',6',7',8'-гексагідропіридо[4,3d]піримідин]-4'(1'H)-он (2.21). Вихід 85%, білий порошок, Т_{пл.}=239–240°С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.11 (1H, с, NH); 6.71 (1H, с, NH); 2.81 (2H, уш. с, CH₂); 2.32 (2H, м, CH₂); 2.22 (3H, с, CH₃); 2.12 (2H, м, CH₂); 2.01 (3H, с, CH₃); 1.21 (5H, м, C₂H₅).

6-Метил-2-феніл-2',3',5',6',7',8'-гексагідропіридо[4,3-d]піримідин]-4'(1'Н)-он (2.22). Вихід 90%, Т_{пл.}=211–212°С (Т_{пл.}=212–213°С [118]). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41 (5H, м, 5CH); 7.21 (1H, c, NH); 6.90 (1H, c, NH); 5.51 (1H, c, CH); 2.80 (2H, c, CH₂); 2.41 (2H, т, CH₂); 2.32 (2H, т, CH₂); 2.21 (3H, c, CH₃).

4-Аміно-1-фенілциклогек-3-ен-1,3-дикарбонітрил (2.24). У розчин *i*-PrONa в ізопропиловому спирті (0.2 г Na на 30 мл сухого спирту) поміщають 3 г 4-ціан-4-фенілпимелонітрилу. Гріють 30–40 хв., потім виливають у воду. Вихід 85%, світло-сірий порошок, T_{пл.}=154–156°C (MeOH) (T_{пл.}=153–155°C [137]).

4-Оксо-6'-феніл-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолин]-6'-карбонітрил (2.25). 4-Аміно-1-фенілциклогек-3-ен-1,3дикарбонітрилу (2.5 г) розчиняють при нагріванні у 3 мл циклогексанону. Після повного розчинення додають пару крапель 2Н розчину метилату натрію і гріють ще 5–10 хв. При охолодженні випадає продукт. Вихід 90%, білий порошок, Т_{пл.}=254–255°С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41 (5H, м, 5CH); 7.11 (1H, c, NH); 6.50 (1H, c, NH); 2.81 (2H, м, CH₂); 2.41 (2H, м, CH₂); 2.22 (2H, м, CH₂); 1.12–1.82 (10H, м, 5CH₂).

Синтез спіранів 2.28-2.33 (загальна методика). До суспензії 0.1 моль спірану 1.1, 1.10, 2.7, 2.9 у 70 мл ізопропилового спирту додають 20 мл (0,3 моль) акрилонітрилу або 21 г (0,3 моль) акриламіду і пари крапель 1 н розчину ізопропілату натрію. Реакційну суміш витримують 6 год за температури 60°С впродовж 6 год (для сполук 2.28, 2.30, 2.32, 2.33) або 12 год (для сполук 2.29, 2.31). При охолодженні суміші осад, що випав фільтрують і кристалізують з МеОН.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-4а'Н-спіро[циклогексан-1,2'хіназолин]-4а'-іл)пропанонітрил (2.28). Вихід 19 г (70%), безбарвні кристали, Т_{пл.}=188–190°С. (Т_{пл.}=188–190°С [124]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.27 (1H, с, NH); 2.96–3.00 (2H, м, CH₂); 2.24–2.28 (2H, м, CH₂); 1.57–2.14 (18H, м, 9CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆/CCl₄): δ, м. д.: 168.0 (CO); 165.1 (C=N); 118.3 (C=N); 72.2; 43.9; 41.1; 40.8; 35.5; 34.2; 28.5; 27.3; 24.8; 21.6; 20.5; 12.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 273 [M]⁺ (25). Знайдено, %: С 70.33; Н 8.49; N 15.40. С₁₆Н₂₃N₃O. Розраховано, %: С 70.30; Н 8.48; N 15.37.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-4а'Н-спіро[циклогексан-1,2'хіназолин]-4а'-іл)пропанамід (2.29). Вихід 23 г (80%), безбарвні кристали, Т_{пл.}=208–210°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1Н, с, NH); 7.19 (1Н, с, NH₂) і 6.51 (1Н, с); 3.11–3.17 (2Н, м, CH₂); 2.15–2.18 (2Н, м, CH₂); 1.55–1.86 (18Н, м, 9CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄): δ, м. д.: 173.2 (CO); 169.3 (CO); 166.5 (C=N); 72.1; 44.3; 41.4; 40.5; 36.0; 34.2; 31.0; 28.8; 27.4; 25.0; 21.7; 20.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 291 [M]⁺ (2). Знайдено, %: С 65.93; Н 8.66; N 14.42. С₁₆H₂₅N₃O₂. Розраховано, %: С 65.95; Н 8.65; N 14.42.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-4а'Н-спіро[циклопентан-1,2'хіназолин]-4а'-іл)пропанонітрил (2.30). Вихід 18 г (70%), світло-коричневі кристали, Т_{пл.}=150–152°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.44 (1H, c, NH); 2.24 (2H, м, CH₂); 2.01–2.15 (2H, м, CH₂); 1.35–1.75 (16H, м, 8CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆): δ, м. д.: 168.6 (СО); 165.0 (С=N); 119.7 (С=N); 81.0; 43.8; 42.4; 42.2; 35.3; 34.0; 28.4; 27.1; 23.4; 23.2; 20.6; 12.8. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 260 [М+Н]⁺ (100). Знайдено, %: С 69.53; Н 8.14; N 16.14. С₁₅Н₂₁N₃O. Розраховано, %: С 69.47; Н 8.16; N 16.20.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-4а'Н-спіро[циклопентан-1,2'хіназолин]-4а'-іл)пропанамід (2.31). Вихід 18 г (65%), безбарвні кристали, T_{пл.}=235–236°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.22 (1H, c, NH); 7.29 (1H, c, NH₂); 6.51 (1H, c) і 6.99 (1H, c, NH₂); 2.03–2.13 (4H, м, 2CH₂); 1.60–1.73 (14H, м, 7CH₂); 1.32–1.34 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆): δ, м. д.: 173.0 (CO); 169.3 (CO); 166.0 (C=N); 80.8; 44.0; 42.4; 36.0; 34.0; 31.0; 28.9; 27.0; 23.3; 20.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 277 [M]⁺ (3). Знайдено, %: С 64.98; H 8.39; N 15.21. С₁₅Н₂₃N₃O₂. Розраховано, %: С 64.96; H 8.36; N 15.15.

3-(4'-Оксо-3',4',6',7'-тетрагідроспіро[циклопентан-1,2'циклопента[d]піримідин]-4а'(5'H)-іл)пропанонітрил (2.32). Вихід 55%, безбарвні кристали, Т_{пл.}=210–212°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.36 (1H, с, NH); 2.55–2.66 (2H, м, CH₂); 1.92–2.02 (2H, м, CH₂); 1.66–1.78 (14H, м, 7CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 245 [M]⁺(2). Знайдено, %: С 68.54; Н 7.81; N 17.13. С₁₄Н₁₉N₃O. Розраховано, %: С 68.49; Н 7.67; N 17.05.

3-(4'-Оксо-3',4',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'циклопента[d]піримідин]-4а'(5'Н)-іл)пропанонітрил (2.33). У колбі змішують 10 мл *i*-PrOH, акрилонітрил (0.03 моль), піримідин-4-он **1.95** (0.01 моль) та 5 мл 2н розчину *i*-PrONa в ізопропіловому спирті. Суміш нагрівають за температури 60°С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну масу виливають на лід, осад що утворився фільтрують, кристалізують із спирту або ацетонітрилу. Вихід 46%, $T_{пл.}=158-160$ C, безбарвна речовина. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.21 (1H, c, NH); 2.83 (4H, м, 2CH₂); 2.22 (2H, м, CH₂); 2.00 (2H, м, CH₂); 1.8 (2H, м, CH₂); 1.2-1.75 (10H, м, 5CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 260 [M+H]⁺ (25%). Знайдено, %: С 69.59; H 8.28; N 16.11. С₁₄H₁₉N₃O. Розраховано, %: С 69.47; H 8.16; N 16.20.

Синтез сполук 2.34, 2.35 (загальна методика). До суспензії 1.6 г (8.9 ммоль) спірану 2.2 у 25 мл *i*-PrOH додають 1.8 мл (27 ммоль) акрилонітрилу або 1.9 г (27 ммоль) акриламіду і пару крапель 1н. розчину *i*-PrONa y *i*-PrOH. Реакційну суміш витримують за температури 60°С впродовж 6 год (для сполуки 2.34) або 12 год (для сполуки 2.35). Після охолодження суміші фільтрують осад і кристалізують з MeOH (сполука 2.34) або з DMF (сполука 2.35).

3,3'-(2-Метил-4-оксо-1,5-діазаспіро[5.5]ундек-1-ен-3,3-

дііл)дипропанітрил (2.34). Вихід 1.2 г (50%), безбарвні кристали, Т_{пл.}=150– 151°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.71 (1H, c, NH); 2.08–2.18 (8H, м, (CH₂)₄); 1.99 (3H, c, CH₃); 1.22–1.67 (10H, м, (CH₂)₅). Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 287 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 67.16; Н 7.76; N 19.59. С₁₆H₂₂N₄O. Розраховано, %: С 67.11; Н 7.74; N 19.56.

3,3'-(2-Метил-4-оксо-1,5-діазаспіро[5.5]ундек-1-ен-3,3-

дііл)дипропанамід (2.35). Вихід 2 г (75%), безбарвні кристали, Т_{пл.}=305– 306°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.36 (1H, c, NH); 7.31 (2H, c, NH₂); 6.72 (2H, c, NH₂); 1.91 (3H, c, CH₃); 1.70–1.77 (8H, м, (CH₂)₄); 1.52–1.55 (8H, м, (CH₂)₄); 1.03–1.24 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆): δ, м. д.: 172.9 (CO); 167.7 (CO); 163.1 (C=N); 72.1; 48.2; 41.3; 31.9; 31.2; 24.9; 21.8; 21.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 322 [M]⁺ (2). Знайдено, %: С 59.63; H 8.16; N 17.33. С₁₆H₂₆N₄O₃. Розраховано, %: С 59.61; H 8.13; N 17.38.

5,7-Диформіл-2,3,4,6,8,9,10,11-октагідродициклогепта[b,e]піридин-

11а(1Н)-карбонітрил (2.37). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 (0.01 моль) мл РОСІ₃. До отриманого реагенту додають 2.48 г (0.01 моль) сполуки **2.6** та залишають за кімнатної температури на 5 днів. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із *i*-PrOH. Вихід 1.63 г (55%), жовтий порошок, T_{nn} =172–174°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCI₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.40 (1H, с, NH); 9.81 (1H, с, CHO); 9.43 (1H, с, CHO); 5.73 (1H, с, CH); 2.63–2.65 (2H, м, CH₂); 2.54–2.56 (2H, м, CH₂); 2.07– 2.19 (2H, м CH₂); 1.94–1.96 (2H, м, CH₂); 1.75–1.80 (8H, м 4CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCI₃), δ, м. д.: 191.5; 191.2; 129.0; 40.2; 38.2; 32.1; 28.0; 26.9; 26.8; 25.7; 24.1; 23.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 296 [M]⁺(45). Знайдено, %: С 72.83; H 6.96; N 9.33. C₁₈H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: С 72.95; H 6.80; N 9.45.

Аналогічно проводять формілювання сполуки **2.8**. Після нейтралізації реакційної суміші водним розчином соди, її екстрагують хлористим метиленом (3х15 мл), органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують та випаровують розчинник на роторному випарнику. Залишку проводять BEPX-MC. Піки, що вдалося ідентифікувати, наведені на схемі 2.14 (стор. 85).

7'-(Гідроксиметилен)-1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он (2.38). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 (0.01) мл POCl₃. До отриманого реагенту додають 2.06 г (0.01 моль) сполуки **1.57** та нагрівають за температури водяної бані 60–70°С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу. Вихід 66%, світло-коричнева речовина, $T_{пл.}$ =235–237°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.51 (1H, с, OH); 8.71 (1H, с, CHOH); 8.47 (1H, с, NH); 3.90 (1H, м, CH); 1.05–2.22 (10H, м, 5CH₂); 1.11–1.51 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 235 [M+H]⁺ (100).
1,2,3,5,6,7-Гексагідродициклопента[b,e]піридин-3-карбонітрил

(2.42). Вихід 60%, жовтий порошок, Т_{пл.}=65–67°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.30 (1H, с, H Ar); 4.30 (1H, т, ³*J*=7.2, CH); 2.85–2.97 (4H, м, 2CH₂); 2.75–2.80 (2H, м, CH₂); 1.78–2.00 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 163.7; 151.3; 134.4; 133.3; 127.1; 118.1; 41.2; 35.5; 33.8; 27.8; 27.5; 23.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 184 [M]⁺ (30). Знайдено, %: С 78.35; H 6.41; N 15.36. С₁₂H₁₂N₂. Розраховано, %: С 78.23; H 6.57; N 15.21.

3,5-Диформіл-1,2,4,6,7,8-гексагідроциклопента[b]хінолін-9а-

карбонітрил (2.43). При охолоджені льодом готують реактив Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 (0.01 моль) мл РОСІ₃. До отриманого реагенту додають 0.01 моль сполуки **1.57** та нагрівають при температурі масляної бані 100-110°С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу або спирту. Вихід 57%, світло-коричнева речовина, T_{nn} =112– 115°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.26 (1H, с, NH); 9.60 (1H, с, CHO); 9.61 (1H, с, CHO); 6.33 (1H, с, CH); 1.52–2.82 (12H, м, 6CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 193.7; 187.6; 145.2; 139.5; 133.6; 132.4; 131.2; 124.1; 118.3; 35.9; 31.8; 29.0; 28.2; 22.6; 21.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{віл}$, %): 254 [M]⁺ (48).

4-(2-Ціаноетил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил

(2.44). До реагенту Вільсмайєра–Хаака, отриманого із 5 мл ДМФА і 2 мл (22 ммоль) РОСІ₃ додають суспензію 7 ммоль сполуки 2.28 або 2.29 у 1 мл ДМФА при охолодженні льодом з наступною витримкою за кімнатної температури протягом 30 хв. В впродовж години із реакційної маси випадає осад, для розчинення нагрівають на водяній бані при 50°С 30–40 хв., після цього витримують 12 годин при кімнатній температурі, а потім виливають на лід, нейтралізують 10% водним розчином NaOH до слаболужної реакції, і фільтрують осад. Вихід: із 2.28 – 0.97 г (55%), із 2.29 – 0.79 г (43%), світложовті кристали, $T_{пл}$ =80–81°С (водн. MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.27 (1H, с, H-9); 2.69–2.77 (8H, м, 4CH₂); 2.22–2.25

(2H, м, CH₂); 1.75–2.00 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 265 [M]⁺ (6). Знайдено, %: С 76.96; Н 7.24; N 15.88. С₁₇Н₁₉N₃. Розраховано, %: С 76.95; Н 7.22; N 15.84.

5-(2-Ціаноетил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1*Н***-циклопента[b]хінолин-5карбонітрил (2.45). Методика синтезу аналогічна 2.44**, відповідно із спіранів **2.30** і **2.31**. Вихід 0.96 г (50%, зі сполуки **2.30**), 0.66 г (38%, зі сполуки **2.31**), світло-сірі кристали, Т_{пл.}=115–116°С (МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41 (1H, с, H-9); 2.85–2.90 (4H, м, 2CH₂); 2.69–2.73 (4H, м, 2CH₂); 2.21–2.27 (2H, м, CH₂); 1.74–2.04 (6H, м, 3CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 163.4; 149.1; 136.8; 133.7; 129.3; 122.5 (C≡N); 119.8 (C≡N); 41.7; 33.5; 33.2; 31.7; 29.7; 27.7; 22.9; 18.8; 12.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 251 [M]⁺ (24). Знайдено, %: С 76.39; Н 6.86; N 16.77. С₁₆Н₁₇N₃. Розраховано, %: С 76.46; Н 6.82; N 16.72.

3-(2-Ціаноетил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[b]хінолін-3карбонітрил (2.46). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 (0.01 моль) мл POCl₃. До отриманого реагенту додають 0.01 моль сполуки **2.33** та нагрівають за температури водяної бані 60–70°С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу. Вихід 30%, світло-жовта речовина, $T_{пл.}=100-102$ °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.43 (1H, с, CH); 2.15–2.31 (4H, м, 2CH₂); 2.73–2.82 (8H, м, 4CH₂); 1.68–1.72 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{віл}$, %): 251 [M]⁺(33).

Аналогічно отримують сполуку **2.47**. **3-(2-Ціаноетил)-1,2,3,5,6,7гексагідродіциклопента**[*b,e*]піридин-**3-карбонітрил (2.47)**. Вихід 35%, світло-жовта речовина, Т_{пл.}=125–128°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41 (1H, с, CH); 2.78–2.85 (4H, м, 2CH₂); 2.73–2.82 (2H, м, CH₂); 2.14–2.28 (4H, м, 2CH₂); 1.68–1.77 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 237 [M]⁺ (27). **3-[7-[(диметиламіно)метилен]-4-оксо-3,4,6,7-тетрагідроспіро[циклопентан-1,2-циклопента[d]піримідин]-4а(5Н)-іл]пропанонітрил (2.48)**. Отримують аналогічно продукту **2.44** із спірану **2.32**. Вихід 40%, світлокоричневі кристали, Т_{пл.}=72–75°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.27 (1H, c, NH); 7.00 (1H, c, CH); 2.96 (6H, c, 2Me); 2.60– 2.72 (4H, м, 2CH₂); 1.74–1.88 (12H, м, 6CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 300 [M]⁺ (15).

Формілювання сполуки **2.1** проводять аналогічно синтезу сполуки **2.46**. Після нейтралізації реакційної суміші водним розчином соди, її екстрагують хлористим метиленом (3х15 мл), органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують та випаровують розчинник на роторному випарнику. Залишку проводять BEPX-MC. Піки, що вдалося ідентифікувати, наведені на схемі 2.20 (стор. 91).

2-Метил-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-карбоксамід (2.50) і 2-метил-Nформіл-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-карбоксамід (2.51). Сполуку 2.2 (1.82 г. 0.01 моль) змішують з 1 мл ДМФА і отриману пасту порціями додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака, отриманого з 9.22 мл ДМФА і 5.58 мл (0.06 моль) POCl₃ при охолодженні льодом з наступною витримкою за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш витримують 5 днів за кімнатної температури, а потім виливають на лід і нейтралізують водним розчином соди до слаболужної реакції і фільтрують осад. Осад продукту 2.50 фільтрують і перекристалізацією з суміші H₂O-MeOH (4:1). очищають Фільтрат екстрагують CHCl₃ (3x10 мл), екстракт сушать над MgSO₄, розчинник випарюють на роторі до об'єму 10 мл; до залишку додають гексан до випадіння осаду сполуки 2.51, який фільтрують i очищують перекристалізацією з води.

Сполука (2.50). Вихід 1.00 г (53%), безбарвні ігли, Т_{пл.}=200–202°С (Т_{пл.}=202–203°С [137]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.65 (1H, c, H-4); 7.42 (2H, уш. c, NH₂); 2.60–2.80 (4H, м, 5,8-CH₂); 2.50 (3H, c, CH₃); 1.60–1.80 (4H, м, 6,7-CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 190 [M]⁺.

Знайдено, %: С 69.49; Н 7.41; N 14.75. С₁₁Н₁₄N₂O. Розраховано, %: С 69.45; Н 7.42; N 14.72.

Сполука (2.51). Вихід 0.39 г (18%), жовті кристали, Т_{пл.}=210–212°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.53 (1Н, уш. с, NH); 9.14 (1Н, д, *J*=8.4, CHO); 7.65 (1Н, с, H-4); 2.60–2.80 (4Н, м, 5,8-CH₂); 2.50 (3Н, с, CH₃); 1.60–1.80 (4Н, м, 6,7-CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 218 [M]⁺. Знайдено, %: С 65.99; Н 6.48; N 12.87. С₁₂Н₁₄N₂O₂. Розраховано, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

Аналогічно отримують сполуку **2.52**. **2-Феніл-5,6,7,8тетрагідрохінолін-3-карбоксамід (2.52)**. Вихід 65%, білий порошок, $T_{пл.}=223-225$ °C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.95 (2H, м, Ph); 7.62 (1H, c, H-4); 7.53 (2H, уш. c, NH₂); 7.47 (3H, м, Ph); 2.57–2.80 (4H, м, 5,8-CH₂); 1.64–1.83 (4H, м, 6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 171.3; 164.3; 155.3; 137.4; 134.1; 133.0; 131.2; 130.5; 128.5; 126.5; 32.2; 27.7; 22.1; 21.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 252 [M]⁺ (78). Знайдено, %: С 76.38; H 6.48; N 11.17. С₁₆Н₁₆N₂O. Розраховано, %: С 76.16; H 6.39; N 11.10.

3,3'-{2-[(Е)-2-(Диметиламіно)вініл]-4-оксо-1,5-діазаспіро[5.5]ундец-1-ен-3,3-дііл}дипропанонітрил (2.53). До реагенту Вільсмайєра-Хаака, отриманого з 5 мл ДМФА і 2 мл (22 ммоль) РОСІ₃ і витриманому за кімнатної температури впродовж 30 хв, при охолодженні льодом додають суспензію 7 ммоль сполуки **2.34** або **2.35** у 1 мл ДМФА. Реакційну суміш витримують впродовж 2 діб за кімнатної температури, далі виливають на лід, нейтралізують 10% водним розчином NaOH до слаболужної реакції і фільтрують осад. Вихід 1.31 г (55%, зі сполуки **2.34**), 1.36 г (64%, зі сполуки **2.35**), безбарвні кристали, Т_{пл}=225–227°С (МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.52 (1H, с, NH); 7.38 (1H, д. ³*J*=12.2, CH=CHNMe₂); 4.76 (1H, д. ³*J*=12.2, CH=CHNMe₂); 2.84 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.02–2.14 (8H, м, 4CH₂); 1.76–1.78 (2H, м, CH₂); 1.46–1.58 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 342 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 66.87; H 7.92; N 20.55. С₁₉H₂₇N₅O. Розраховано, %: С 66.83; H 7.97; N 20.51.

N-форміл-2-метил-4-оксо-1,5-діазаспіро[5.5]ундек-2-ен-3-

карбоксамід (2.54). Нітрил **2.36** масою 1 г (5 ммоль) при охолодженні льодом змішують із реагентом Вільсмайєра-Хаака, отриманим із 2.5 мл ДМФА і 1 мл (11 ммоль) РОСІ₃. Протягом доби із реакційної маси випадає осад. Нейтралізують розчином соди до рН 6–7, осад фільтрують. Кристалізація із ацетонітрилу. Вихід 0.4 г (35%), світло-коричневі кристали, $T_{пл.}=215-217^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 11.54 (1H, д, ³*J*=9.7, NH); 9.11 (1H, д, ³*J*=9.7, CHO); 8.83 (1H, с, NH); 7.91 (1H, с, NH); 2.32 (3H, с, Me); 1.31–1.72 (10H, м, 5CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{від}$, %): 251 (20) [M]⁺.

Загальна методика отримання сполук 2.55–2.57. В 50 мл толуену змішують 0.01 моль відповідного піролопіримідин-4-ону та 0.4 моль POCl₃. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 3-х год. Після охолодження реакційної суміші декантують толуольний шар, а до залишку додають водний метанол. Отриманий розчин нейтралізують розчином амоніаку до pH=9–10 та фільтрують осад, який кристалізують з метанолу.

2,3,3-Триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін (**2.55**). Вихід 67%, Т_{пл.}=155–157°С, білий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 5.43 (2H, c, NH₂); 3.57 (2H, c, CH₂); 2.61 (3H, NMe); 2.22–2.42 (4H, м, 2CH₂); 1.55–1.83 (4H, м, 2CH₂); 1.04 (6H, c, 2Me). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 231 [M]⁺(2), 216 [M-Me]⁺(100).

2,6,7,7-Тетраметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-4-амін (**2.56**). Вихід 60%, Т_{пл.}=158–160°С, білий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.35 (1H, c, Ar); 5.52 (2H, c, NH₂); 3.65 (2H, c, CH₂); 2.34 (3H, c, NMe); 1.97 (3H, c, Me); 2.33 (3H, c, Me); 1.15 (6H, c, 2Me). Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 206 [M+H]⁺ (100).

2,3,6,7,7-Пентаметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-4-амін (**2.57**). Вихід 45%, Т_{пл.}=170–172°С, білий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 5.52 (2H, c, NH₂); 3.64 (2H, c, CH₂); 2.37 (3H, c, NMe); 2.34 (3H, c, Me); 1.97 (3H, c, Me); 1.15 (6H, c, 2Me). Мас-спектр (БША), m/z: 206 [M+H]⁺ (100).

2-Метил-1,2,3,4,6,7,8,9-октагідробензо[b]-1,6-нафтиридин-10-амін

(2.58) (1-й спосіб). До 15 мл толуену додають 3 г сполуки 2.18, 4.7 мл POCl₃ та кип'ятять 10 год. Відділяють органічний шар, а в'язкий коричневий залишок розчиняють у водному метанолі. Нейтралізують до рН 9–10 водним розчином амоніаку та фільтрують, осад, що утворився. Вихід 54%, жовті кристали, $T_{пл.}=150-152$ °C (толуен–гексан). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.80 (4H, м, 2CH₂); 5.28 (2H, уш. с, NH₂); 3.19 (2H, уш. с, CH₂); 2.50–2.62 (6H, м, 3CH₂); 2.35 (3H, с, Me); 2.25 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{від}$, %): 216 [M-H]⁺.

2-й спосіб. 4'-Хлор-6'-метил-5',6',7',8'-тетрагідро-1'Нспіро[циклогексан-1,2'-піридо[4,3-d]пиримідин] хлорид (2.59). До суспензії сполуки 2.18 у толуолі при інтенсивному перемішуванні і охолодженні поступово додають по краплях еквімольну кількість хлористого тіонілу. Реакційна суміш змінює густину і забарвлюється у яскраво-помаранчевий колір. Залишають на 15 год та фільтрують забарвлений осад. Вихід 70%, $T_{пл.}=173-175$ °C (толуен). Імідоїлхлорид 2.59 (4.3 г) розчиняють у 15 мл абсолютного ДМФА та залишають на 4 дні за кімнатної температури. Після цього реакційну суміш нейтралізують водним амоніаком до рН 9–10 та фільтрують осад сполуки 2.58, що утворився. Вихід 35%, $T_{пл.}=150-152$ °C (толуен–гексан).

Рентегоструктурні дослідження.

Кристали сполуки **2.37** (C₁₈H₂₀N₂O₂, M_r=296.36) триклинні, просторова група *P*-1, при 120 К: *a*=8.1133(5) Å, *b*=9.6013(6) Å, *c*=10.1121(6) Å, *a* 85.841(1), *β* 88.144(1), *γ* 71.878(1), *V*=746.63(8) Å³, Z=2, d_{po3}=1.318 г/см³: μ (МоКа)=0.087 мм⁻¹, F(000)=316. Інтенсивності 11006 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (ССD датчик) (l(MoKa) 0.71073 Å, ω-scans, 2q<63°) і 4911 незалежних відображень [R_{int}=0.0315] були використані для подальшого уточнення. Структура була розшифрована прямим методом та уточнена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **2.37** уточнення наблизилось до $wR_2 = 0.1371$ і GOF=0.979 для всіх незалежних відображень (R₁=0.0492 було розраховано проти *F* для 3310 спостережуваних відображень I>2s(I)).

РОЗДІЛ З ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ПЕРЕГРУПУВАННЯ 1,3-БЕНЗ(НАФТ)ОКСАЗИНІВ ТА 3,1-БЕНЗОКСАЗИНІВ ПІД ДІЄЮ РЕАГЕНТУ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА

Першочерговим завданням для органічної хімії був і є синтез, але сучасна наука відійшла від потреби синтезу нових речовин, а сконцентрувалась на синтезі нових властивостей. На жаль, не завжди відомі методи та реакції можуть задовольнити ці потреби, саме тому пошук та відкриття нових трансформацій буде збагачуватиме інструментарій органічної хімії і завжди залишатиметься актуальним. Якраз таким перетворенням присвячено цей розділ.

3.1. Синтез похідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів

У попередньому розділі було розглянуто перегрупування заміщених піримідинів до похідних гідроакридину та хіноліну. Для продовження дослідження реакційної здатності гемінальних систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака було досліджено взаємодію заміщених 1,3бенз(нафт)оксазинів та ізомерних 3,1-бензоксазинів з цим реагентом. Для цього була синтезована ціла низка заміщених саліциламідів та 3-гідрокси-2нафтамідів. Саліциламід **3.1** було придбано в комерційних джерелах і використано в синтезах без попередньої очистки, а 3-гідрокси-2-нафтамід був одержаний з комерційно доступної 3-гідрокси-2-нафтойної кислоти через відповідний хлорангідрид [138] з подальшим амідуванням [139].

Алкілування саліциламіду **3.1** та 3-гідрокси-2-нафтаміду **3.2** ізопропіловим спиртом проведено в концентрованій сульфатній кислоті

(схема 3.1 та схема 3.2) при нетривалому нагріванні впродовж 1.5 год при 80°С з подальшою витримкою 12 год за кімнатної температури з одержанням відповідних похідних **3.3** та **3.4** [140, 141].

Схема 3.1



Заміщений амід **3.4** отримано і альтернативним шляхом – алкілуванням 3-гідрокси-2-нафтойної кислоти ізопропіловим спиртом в концентрованій сульфатній кислоті з одержанням відповідної кислоти **3.5** з подальшим амідуванням (схема 3.3) [141].

Схема 3.3



Будову одержаних продуктів **3.3–3.5** встановлено за допомогою спектральних методів аналізу (ЯМР ¹H, ¹³C, ІЧ спектроскопії та масспектрометрії). Для визначення точної структури продукту **3.5** були проведені експерименти двовимірної гетероядерної кореляції ¹H-¹³C HSQC та HMBC в CDCl₃ (рис. 3.1 та рис. 3.2).



Рис. 3.1. Спектр гетероядерної кореляції ¹Н-¹³С HSQC 3-гідрокси-5,7діїзопропіл-2-нафтойної кислоти (**3.5**)



Рис. 3.2. Спектр гетероядерної кореляції ¹Н-¹³С НМВС 3-гідрокси-5,7діїзопропіл-2-нафтойної кислоти (**3.5**)

Згідно даних спектрів HSQC та HMBC 3-гідрокси-2-нафтойна кислота алкілується ізопропіловим спиртом в концентрованій сульфатній кислоті по положенням C-5 та C-7. Цей висновок підтверджується наявністю крос-піків у спектрі ¹H-¹³C HMBC між атомом гідрогену гідроксильної групи (9.98 м. д.) та атомом карбону безпосередньо з'єднаним з атомом оксигену (155.9 м. д.). Цей атом карбону також має крос-пік з атомом гідрогену в положенні C-4 нафталінової системи (7.60 м. д.), який утворює спільний крос-пік з метиновим атомом гідрогену ізопропільної групи (3.61 м. д.) в положенні C-5 на атомі C-4' (135.8 м. д.). Обидва метинових атомів гідрогену (3.61 м. д. та 3.05 м. д.) мають спільні крос-піки з атомом C-6 (126.1 м. д.), що доводить саме таке розташування замісників в кислоті **3.5**. Інші крос-піки в спектрах HSQC та HMBC також підтверджують цей висновок. Для наочності та полегшення сприйняття цих спектрів основні кореляції зведені в таблиці 3.1 та нанесені на структуру кислоти **3.5** (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Деякі найважливіші кореляції з віднесенням сигналів в спектрі ¹Н-¹³С НМВС 3-гідрокси-5,7-діїзопропіл-2-нафтойної кислоти (**3.5**)

Алкілуванням саліциламіду **3.1** *трет*-бутиловим спиртом в концентрованій сульфатній кислоті за кімнатної температури впродовж 17 год було одержано амід **3.6** [140] (Схема 3.4).

Схема 3.4



Таблиця 3.1.

Кореляції в спектрах ¹H-¹³C HSQC та HMBC для кислоти 3.5

Сигнали ЯМР ¹ Н,	Кореляції	
δ, м. д.	HSQC	HMBC
1.36 (6Н, д, CH(C <u>H</u> ₃) ₂)	23.4	28.9, 143.3
1.41 (6Н, д, CH(C <u>H</u> ₃) ₂)	29.9	34.2, 144.4
3.01–3.07 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	34.2	23.9, 123.6, 126.1,144.4
3.56–3.63 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	28.9	23.4, 126.1, 135.8, 143.3
7.40 (1H, c, 6-H Ar)	126.1	28.9, 34.2, 123.6, 135.8, 143.3, 144.4
7.53 (1H, c, 8-H Ar)	123.6	34.2, 126.1, 128.2, 134.5, 135.8, 144.4
7.60 (1H, c, 4-H Ar)	108.4	112.4, 128.2, 135.8, 143.3, 155.9
8.60 (1H, c, 1-H Ar)	134.5	112.4, 123.6, 128.2, 135.8, 155.9, 175.1
9.98 (1H, c, OH)	_	108.4, 112.4, 155.9

Структуру сполуки **3.6** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії та підтверджено даними елементного аналізу. Доказом, що алкілування пройшло саме за цим положенням слугує сигнал атому гідрогену при С-6 в спектрі ЯМР ¹Н з хімічним зсувом 7.79 м. д. у вигляді дублету з КССВ ⁴J=2.4 Гц. Така маленька КССВ можлива тільки для *мета*- розташованих атомів гідрогену в

ароматичній системі. Сигнал атому гідрогену при С-4 має вигляд дублетдублету (³*J*=8.6 Гц та ⁴*J*=2.4 Гц) з хімічним зсувом 7.41 м. д.

Бромування та йодування саліциламіду **3.1** з одержанням відповідних похідних **3.7–3.9** проведено згідно літературних методик [142–144] (Схема 3.5).

Схема 3.5



Одержані саліциламіди **3.1**, **3.3**, **3.6–3.9** та 3-гідрокси-2-нафтаміди **3.2**, **3.4** були введені в реакцію з циклічними кетонами в толуені з азеотропною відгонкою води в присутності p-TsOH з одержанням відповідних оксазинів **3.10–3.49** (Схема 3.6) [140, 141, 145].

Схема 3.6





122

Схема 3.6 (продовження)

Схема 3.6 (продовження)



Структуру синтезованих сполук **3.10–3.49** встановлено за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Характерним для всіх одержаних продуктів в спектрах ЯМР ¹H, записаних в ДМСО-d₆ або CDCl₃, є сигнал атому гідрогену NH у вигляді уширеного синглету з хімічним зсувом 7.46–9.02 м. д. Підтвердженням утворення спіросполук є сигнал вузлового атому карбону в спектрах ЯМР ¹³C з хімічним зсувом ~88 м. д. Для більш точного віднесення сигналів в спектрах ЯМР продуктам **3.18** та **3.19** було проведено експерименти двовимірної гетероядерної кореляції ¹H-¹³C HSQC (рис. 3.3 та 3.5, Таблиці 3.2 і 3.3), а також DEPT-135 та для сполуки **3.19** – записані спектри гомоядерної кореляції ¹H-¹H COSY (рис. 3.4).

Згідно даних ЯМР ¹Н та ¹³С спіросполуки **3.15–3.17**, **3.21–3.23**, **3.27–3.29**, **3.33–3.35**, **3.39**, **3.40**, **3.42**, **3.43** та **3.47–3.49** утворюються у вигляді суміші діастереомерів.



Рис. 3.3. Спектр гетероядерної кореляції ¹Н-¹³С HSQC сполуки **3.18**

T C	2	0
гаопиня	1	1
таозници	\mathcal{L}	

Кореляції в спектрі ¹ Н- ¹³ С HSQC сполуки 3.18		
Сигнали ЯМР ¹ Н, б, м.д.	HSQC	
1.19 (6Н, д, СН(С <u>Н</u> ₃) ₂)	22.3	
1.22 (6Н, д, СН(С <u>Н</u> ₃) ₂)	23.8	
1.72-1.88 (6Н, м, спірокільце)	22.2, 37.9	
2.03-2.13 (2Н, м, спірокільце)	37.9	
2.77–2.91 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	32.9	
3.11–3.23 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	26.4	
7.13 (1H, c, C-7)	128.4	
7.41(1H, c, C-5)	121.5	

Vanar 11 13C HSOC



Рис. 3.4. Спектр гомоядерної кореляції ¹Н-¹Н COSY сполуки 3.19



Рис. 3.5 Спектр гетероядерної кореляції ¹Н-¹³С HSQC сполуки 3.19

г ~	2	1
	- 4	
гаолиця	\mathcal{I}	.)

Сигнали ЯМР ¹ Н,	Кореляції	
δ, м.д.	¹ H- ¹ H COSY	HSQC
1.21 (12Н, д, (СН(С <u>Н</u> ₃) ₂) ₂)	2.79–2.88, 3.22–3.31	22.6, 23.8
1.25-1.32 (1Н, м, спірокільце)	1.50-1.70 (м, спірокільце)	21.6
1.50-1.70 (7Н, м, спірокільце)	1.95-2.07 (м, спірокільце),	21.6, 23.9
	1.25–1.32 (м, спірокільце)	
1.95-2.07 (2Н, м, спірокільце)	1.50-1.70 (м, спірокільце)	35.4
2.79–2.88(1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	1.21 (д, (СН(С <u>Н</u> ₃) ₂) ₂)	32.9
3.22–3.31(1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	1.21 (д, (СН(С <u>Н</u> ₃) ₂) ₂)	25.8
7.17 (1H, c, H-7)	_	128.6
7.41 (1H, c, H-5)	_	121.4

Кореляції в спектрах ¹H-¹H COSY та ¹H-¹³C HSQC сполуки 3.19

Для розширення числа спіропохідних оксазинів та вивчення впливу розміру спіроциклу, а також наявності в ньому гетероатому, саліциламід **3.1** було введено в реакцію з циклобутаноном в оцтовій кислоті в присутності концентрованої сульфатної кислоти і пропіонового ангідриду та з 1пропілпіперидин-4-оном в толуені з піролідином, в якості каталізатору, з одержанням сполук **3.50** та **3.51**, відповідно [145] (Схема 3.7).

Схема 3.7



Структуру синтезованих сполук **3.50** та **3.51** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії та підтверджено даними елементного аналізу.

Для вивчення формілювання бензоксазинів не лише зі спірокільцем було синтезовано сполуки реакцією гідроксіамідів з ациклічними кетонами та ацетальдегідом.

Саліциламіди **3.1** та **3.3**, а також 3-гідрокси-2-нафтамід **3.2** було введено в реакцію з ацетоном в оцтовій кислоті в присутності концентрованої сульфатної кислоти та оцтового ангідриду з одержанням оксазинів **3.52–3.54** [141, 146] (Схема 3.8).

Схема 3.8



В аналогічних умовах із саліциламіду **3.1** та ацетальдегіду було синтезовано оксазин **3.55** майже з кількісним виходом [146] (Схема 3.9).

Схема 3.9



Структуру синтезованих сполук **3.52**, **3.54** та **3.55** підтверджено даними ЯМР ¹Н спектроскопії, а для раніше невідомої сполуки **3.53** записані спектри ІЧ, ЯМР ¹Н та ¹³С, а також мас. Оксазини **3.56–3.61** з іншими ациклічними кетонами із саліциламідів **3.1** і **3.3** було синтезовано в бензені або толуені з азеотропною відгонкою води в присутності p-TsOH впродовж 18 год [145] (Схема 3.10).



3.56 – R=H, R'=Me, R"=Ph; **3.57** – R=H, R'=Me, R"=*n*-Pr (85%); **3.58** – R=*i*-Pr, R'=Me, R"=*n*-Pr (70%); **3.59** – R=H, R'=R"=*n*-Pr (70%); **3.60** – R=*i*-Pr, R'=R"=*n*-Pr (72%); **3.61** – R=*i*-Pr, R'=R"=Et (82%)

Всі синтезовані сполуки **3.56–3.61** охарактеризовані комплексом спектральних методів аналізу (ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також масспектрометрії).

3.2 Синтез похідних 3,1-бензоксазинів

Для докладного дослідження поведінки гемінальної системи оксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака необхідно було синтезувати похідні 3,1бензоксазинів. В якості відправної точки для синтезу цих похідних було використано антранілову кислоту. Безпосередньо сама антранілова кислота або її моно- та дибромпохідні при взаємодії з циклогексаноном в толуені впродовж 2 год з відгонкою води за допомогою насадки Діна-Старка утворюють заміщенні 3,1-бензоксазини **3.62–3.64** [147] (Схема 3.11).

Схема 3.11



3.62 – R=R'=H (93%); **3.63** – R=H, R'=Br (52%); **3.64** – R=R'=Br (40%)

Альтернативним методом синтезу спіранів **3.63** та **3.64** є бромування сполуки **3.62** в крижаній оцтовій кислоті (Схема 3.12).

Схема 3.12



Загалом сумарний вихід продуктів **3.63** та **3.64** за двома стадіями більший по схемі 3.12, що слід враховувати під час планування синтезу.

Будову синтезованих сполук **3.62–3.64** встановлено за допомогою спектральних методів аналізу (ЯМР ¹H, ¹³С та мас-спектрометрії). В спектрах ЯМР ¹H характерним є сингал атому гідрогену групи NH у вигляді синглету з хімічним зсувом 7.1 м. д. Про утворення саме спіросполук свідчить сигнал атому карбону в спектрах ЯМР ¹³С з хімічним зсувом 89 м. д. Про наявність атомів брому в сполуках **3.63** та **3.64** свідчить присутність в їх мас-спектрах характерного розділення сигналів, яке відповідає ізотопному вмісту цих атомів.

На основі легкодоступних саліциламіду **3.1**, 3-гідрокси-2-нафтойної кислоти, а також антранілової кислоти було синтезовано серію заміщених 1,3бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів, які було використано в якості модельних сполук для взаємодії з реагентом Вільсмайєра-Хаака.

3.3 Перегрупування 1,3-бенз(нафт)оксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака

Гемінальна система 1,3-бенз(нафт)оксазинів на відміну від азинів, розглянутих у другому розділі, має свої принципові відмінності в реакційній здатності в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Ці відмінності полягають не лише в заміні атому нітрогену в азинах на атом оксигену в 1,3бенз(нафт)оксазинах, але й більш принципова неспроможність міграції подвійного зв'язку в останніх, після утворення імідоїлхлориду, з точки зору ускладнення карбонового скелету молекули (Схема 3.13). Про утворення таких імідоїлхлоридів з азинів в подібних умовах свідчать роботи [106, 116], а з 1,3-бензоксазинів – дивись у роботі [148].

Схема 3.13



Взаємодією 1,3-бенз(нафт)оксазинів **3.10–3.49**, **3.51** з реагентом Вільсмайєра-Хаака було синтезовано з хорошими виходами альдегіди **3.69– 3.109** [140, 141, 145] (Схема 3.14). Суміш ізомерів **3.15–3.17**, **3.21–3.23**, **3.27– 3.29**, **3.33–3.35**, **3.39**, **3.40**, **3.42**, **3.43** та **3.47–3.49** вводили в реакцію формілювання без попереднього розділення. Продукти реакції було виділено через проміжні солі перхлоратів, додаванням при охолоджені перхлорату натрію до реакційної суміші, які потім гідролізувалися до відповідних альдегідів. Виділення продуктів реакції без перхлорату натрію значною мірою знижує вихід альдегідів із-за утворення смол. Структуру органічних перхлоратів підтверджено за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії на прикладі сполук **3.65–3.68**. Додатково для солі **3.68** було проведено експеримент двовимірної гомоядерної кореляції ¹H-¹H COSY (рис. 3.6), який допоміг зробити більш точні віднесення сигналів. Віднесення сигналів та кореляції цього експерименту представлені в Таблиці 3.4.



Схема 3.14 (продовження)



Схема 3.14 (продовження)





Рис. 3.6 Спектр гомоядерної кореляції ¹Н-¹Н COSY сполуки **3.68**

Таблиця 3.4

Кореляції в спектрах ¹H-¹H COSY сполуки 3.68

Сигнали ЯМР ¹ Н, б, м. д.	¹ H- ¹ H COSY
1.23 (6Н, д, СН(С <u>Н</u> ₃) ₂)	2.95-3.05
1.30 (6Н, д, СН(С <u>Н</u> ₃) ₂)	3.53-3.59
1.65–1.75 (2Н, м, СН ₂)	2.63-2.68, 2.77-2.82
2.63–2.68 (2Н, м, СН ₂)	1.65-1.75
2.77–2.82 (2Н, м, СН ₂)	1.65–1.75
2.95–3.05 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	1.23
3.53–3.59 (1Н, м, С <u>Н</u> (СН ₃) ₂)	1.30

Характеристичними сигналами в спектрах ЯМР ¹Н сполук **3.65–3.68**, записаних в ДМСО- d_6 , на відміну від вихідних спіранів, є поява трьох сигналів у вигляді синглетів від чотирьох метильних груп з інтенсивністю 2:1:1 в області сильного поля. Розглянемо особливості цих спектрів на прикладі сполуки **3.66**. Для неї можливе написання двох межових структур (більш принциво важливих на думку автора) (Схема 3.15).

Схема 3.15



В спектрі ЯМР ¹Н цієї солі в області відносно сильного поля присутній сигнал у вигляді синглету з інтегральною інтенсивністю "2" і хімічним зсувом 3.52 м. д. та ще два синглетних сигнали з інтегральною інтенсивністю "1" при 3.27 м. д. та 3.25 м. д. Вірогідно, що вклад межової структури, в якій позитивний заряд знаходиться на більш основному амідиновому фрагменті, є більш вагомий. Тому сигнали при 3.27 м. д. та 3.25 м. д. відповідають метильним групам амідинового фрагменту, де обертання навколо зв'язку C-N ускладнено. Доказом, що в результаті реакції відбулася перебудова карбонового скелету свідчить поява трьох різних сигналів у вигляді мультиплетів при 2.74–2.81 м. д., 2.59–2.74 м. д. та 1.61–1.78 м. д., що відповідають трьом метиленовим групам. Але більш вагомим доказом такої перебудови карбонового остову слугує відсутність сигналу вузлового атому карбону при ~90 м. д. в спектрі ЯМР ¹³С. В мас-спектрах солей **3.65–3.68** з іонізацією БША присутні піки молекулярних іонів (органічні катіони) зі 100% інтенсивністю.

Проміжні органічні перхлорати в результаті нетривалого лужного гідролізу при 75°С в ДМФА перетворюються у відповідні альдегіди 3.69-**3.108**. Будову синтезованих альдегідів встановлено за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Додатково для сполук 3.70, **3.75** та **3.83–3.85** (рис. 3.7–3.11) проведено рентгеноструктурне дослідження, яке однозначно підтверджує будову синтезованих сполук. Про наявність формільної групи в структурі сполук 3.69-3.109 свідчать сигнали при ~10.30 м. д. та 180 м. д. в спектрах ЯМР ¹Н та ¹³С, відповідно. Слід зазначити, що в ІЧ спектрах сигнал формільної групи проявляється при ~1630 см⁻¹, що по значенню хвильового числа ближче до карбонільної групи аміду, ніж до альдегідної. Таке послаблення подвійного зв'язку альдегідної групи спричинено спряженням в основному з електронодонорним атомом оксигену та часткового – з амідиновим фрагментом. Мас-спектри синтезованих альдегідів 3.69–3.109 характеризуються наявністю піка молекулярних іонів зі 100% інтенсивністю, окрім сполуки 3.109.



Рис. 3.7. Будова сполуки **3.70** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності

Циклогексенове кільце має конформацію софа. Атом С10 відхиляється від площини інших атомів кільця на 0.628 (3) Å. Останні лежать у тій же площині, що й кільця дигідропіранового та бензенового циклів (середнє квадратичне відхилення атомів від площини дорівнює 0.017Å). Формільна група копланарна з пірановим циклом, утворюючи двогранний кут С9-С8-С14-О2 1.1 (3)°, у той час, як диметиламідиновий замісник сильно розвернутий відносно цієї площини (торсійний кут C15-N1-C13-C1 119.0 (2)°). Орієнтація альдегдіної групи додатково стабілізується утворенням внутрішньомолекулярного атрактивного укороченого контакту О1...Н14 2.36 Å (сума вандерваальсових радіусів 2.46 Å [149]).

У кристалі молекули **3.70** зв'язані в центросиметричні димери водневими зв'язками C15-H15 ... O2i [i: 1-х, -y, -z] (H ... O 2.29 Å, C-H ... O 173°). Ці димери молекули додатково стабілізовані також водневими зв'язками C-H ... π : C9-H9b ... C7i (H ... C 2.85 Å, C-H ... C 144°) та C11-H11b ... C14i (H ... C 2.85 Å, C-H ... C 147°).



Рис. 3.8. Будова сполуки **3.75** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності

Рентгеноструктурний аналіз показав, що кристалічна структура 3.75 досить схожа на структуру незаміщеного N'-(4-форміл-2,3-дигідро-1*H*ксантен-9-іл)-N,N-диметилімідоформаміда (3.70). Диметиламідиновий фрагмент в 3.75 знаходиться в транс положенні до заміщеного атома С4 гідрогенізованого циклу. Останній демонструє конвертацію конформації, коли атом C4 знаходиться поза середньоквадратичною площиною циклу на 0.7 Å. Слід зазначити, що торсійний кут C6-C7-N1-C19 в 3.75 дорівнює 55.8 (2)°, тоді як відповідний кут у незаміщеному похідному 3.70 становить 294.6°, що робить структури цих сполук різними в сенсі планарної хіральності, хоча і подібними в сенсі проміжної ротації диметиламідинового фрагменту. Перевагу цієї проміжної конформації можна раціоналізувати з точки зору взаємодії: 1) стереоелектронною взаємодією, що включає неподілену пару імідного атома нітрогену, π-кон'югацію між диметиламідиновим фрагментом фрагментом відштовхуванням та ксантеновим i стеричним (внутрішньоплощинна конформація – торсійний кут C6-C7-N1-C19 дорівнює 0° або 180°) та 2) π -кон'югація між неподіленою парою електронів імідного атома нітрогену та ксантеновим фрагментом (торсійний кут C6-C7-N1-C19 дорівнює до 90° або 270°). РВЕ1РВЕ/6-311+G(d) оптимізоване сканування ізольованої молекули 3.75 уздовж координати торсійного кута C6-C7-N1-C19 (36 кроків на 10°) показало, що обертання диметиламідинового фрагмента не супроводжується конформаційними змінами гідрогенізованого циклу і має два енергетичні бар'єри 4.0 та 6.2 ккал/моль, при цьому кут C6-C7-N1-C19 дорівнює відповідно 180° та 0°. У свою чергу мінімуми енергії відповідають торсійному куту C6-C7-N1-C19, що дорівнює 55.8° та 308°, тоді як не спостерігалося більше мінімумів, які могли б відповідати структурам з вираженою π -кон'югацією між неподіленою парою електронів імідного атому нітрогену та ксантеновим фрагментом. Зауважимо, що повністю оптимізована геометрія ізольованої молекули 3.75 відповідає мінімуму енергії згідно другого похідного матричного аналізу і майже однакова з молекулярною геометрією в кристалі, навіть не враховуючи неспецифічної сольватації; не

було внутрішньомолекулярних виявлено додаткових нековалентних взаємодій, стабілізували конформацію які б спостережувану між диметиламідиновим фрагментом та ксантеновим каркасом згідно підходу "Atoms in Molecules" [150]. Міжмолекулярні контакти практично однакові, як у 3.75, так і в незаміщених похідних, хоча топологія кристалічної упаковки суттєво відрізняється. У той час, як у незаміщеному похідному 3.70 стабілізовані надмолекулярні димери (міжплощинна відстань становить 3.65Å) утворюють шари слабшими взаємодіями СН...О (Н...О відстань 2.28Å при нормалізованих відстанях СН), найбільш скорочені контакти в 3.75 відповідають кратним CH...π (H...C відстані 2.79–2.86Å з нормалізованими відстанями СН), складання (міжплощинна відстань 3.25Å) та взаємодії СН...О (відстані Н...О – 2.35–2.58Å з нормованими відстанями СН), які обмежують молекули в ланцюги з паралельними площинами ксантенових фрагментів. Ці ланцюги взаємодіють один з одним слабшими взаємодіями CH...O (2.71Å) та Н...Н для отримання 3D кристалічної структури.

Рентгеноструктурні дослідження сполук **3.83–3.85** (рис. 3.9–3.11) показали, що розмір аліфатичного циклу впливає, як на внутрішньо, так і на міжмолекулярні особливості структури. В **3.83** компактний аліфатичний цикл демонструє майже пласку конформацію з максимальними зміщеннями атомів із середньоквадратичної площини, які складають менше 0.037 Å.



Рис. 3.9. Будова сполуки **3.83** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.



Рис. 3.10. Будова сполуки **3.84** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності





Рис. 3.11. Будова сполуки **3.85** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності

50%.

У той же час, конформації софа та човен спостерігаються для аліфатичних циклів **3.84** та **3.85**, відповідно (рис. 3.12). Далі, разом з різною жорсткістю циклів, приводить до невеликої зміни розподілу довжин зв'язку. Наприклад, зв'язок С-С між аліфатичним циклом і карбонільною групою та кільцеві зв'язки С-С подовжуються (приблизно на 0.02Å) при збільшені аліфатичного циклу. Найбільш виражена відмінність спостерігається при повороті диметиламідинового замісника відносно ксантенового фрагменту. А саме, торсійний кут C5-C6-N1-C18 в **3.83** (рис. 3.9) дорівнює 41.8 (2)°, а його аналоги в **3.84** та **3.85** відповідають повороту в протилежному напрямку (290.5 (2)° та 308.0 (1)°, відповідно).



Рис. 3.12. Конформації аліфатичних циклів у 3.84 (зліва) та 3.85 (праворуч)

Абсолютні значення цих кутів відповідають DFT розрахункам для 3.75. відносно взаємодії між стеричними ефектами та спряженням диметиламідинового фрагменту. Слід зазначити, обертання шо фрагменту 3.83-3.85. диметиламідинового В очевидно. обумовлено конформацією аліфатичного циклу. А саме, у 3.83 та 3.84 метиленові групи беруть участь у міжмолекулярних контактах СН..., які зв'язують молекули у центросиметричні димери. Ці димери, у свою чергу, завжди додатково стабілізуються взаємодією СН...О між СН-групою диметиламідинового замісника та атомом карбонільного оксигену (рис. 3.13). Аналогічна ситуація спостерігається і для 3.85, де вищезазначені метиленові групи та СН утворюють міжмолекулярні контакти з тим самим атомом оксиґену (рис. 3.14). Різне обертання диметиламідинового фрагменту в сполуках 3.83–3.85 можна пояснити також різними ефектами кристалічної упаковки. А саме, фрагмент диметиламідину в 3.83 бере участь у п'яти укорочених контактах СН...О з атомом карбонільного оксигену трьох сусідніх молекул (відстань С...О 3.41-3.65Å, кути СНО 147–175° з нормалізованими атомами гідрогену). У сполуках 3.84 та 3.85 для диметиламідинового фрагменту спостерігаються менш спрямовані та слабкіші контакти СН...π і Н...Н. У той же час, він утворює

меншу кількість контактів СН...О (один на **3.84** з відстанню С...О 3.2Å, два на **3.85** з відстанями С...О, які дорівнюють 3.33 та 3.52Å).



Рис. 3.13. Центросиметричні димери молекул **3.83** (зверху) та **3.84** (знизу) у кристалі, які стабілізовані взаємодією СН…*π* та СН…О (пунктирні лінії).



Рис. 3.14. Димер молекули **3.85** у кристалі стабілізований СН…О взаємодіями карбонільного атому оксигену з аліфатичним циклом та диметиламідиновим фрагментом (пунктирні лінії).

На перебіг цієї реакції впливає електронегативність замісників в ароматичній частині та спірокільці. Сполуки 3.10-3.40 трансформуються у відповідні альдегіди 3.69–3.99 (після лужного гідролізу відповідних солей – перхлоратів) під дією трьох кратного надлишку реагенту Вільсмайєра-Хаака при 80°С протягом 1.5 год. Ця реакція перебігає і за кімнатної температури впродовж 24 год, що було встановлено для похідних 3.69, 3.70, 3.77 та 3.78. Збільшення електронегативності атомів (відносно атомів гідроґену та карбону) в положеннях С-6 та С-8 значною мірою знижує легкість перебігу реакції, і для її проходження необхідні більш жорсткі умови взаємодії. Якщо у вказаних положеннях знаходяться атоми йоду (спіросполуки 3.44–3.49), то для перебігу цього перегрупування необхідно збільшити час реакції до 8 год зі збереженням такого ж надлишку реагенту Вільсмайєра-Хаака та температури реакції. Результатом такої взаємодії, після лужного гідролізу первинних 3.103-3.108 продуктів формілювання, € утворення альдегідів Для аналогічного перетворення спіросполук 3.41–3.43, які містять в положеннях С-6 та С-8 атоми брому, необхідно збільшити температуру до 100°С та час реакції до 11 год. В таким умовах з помірними виходами утворюються відповідні альдегіди **3.101–3.103**. На перебіг даного перегрупування впливає електронегативність замісників не лише в ароматичній частині, але й в спірокільці. Так, сполука **3.51**, яка містить у вказаному положенні атом нітрогену, трансформується до відповідного альдегіду **3.109** в умовах аналогічних для дибромпохідних **3.41–3.43** – трьох кратний надлишок реагенту Вільсмайєра-Хаака та 100°C впродовж 11 год.

стадією даної реакції є електрофільне Ключовою розкриття оксазинового циклу імідоїлхлориду А з утворенням оксонієвого катіону Б (Схема 3.16). Імідоїлхлорид А утворюється при взаємодії оксазину з реагентом Вільсмайєра-Хаака, в якому неподілена електронна пара атому оксиґену атакує **σ***-орбіталь C-N, що приводить до руйнування цього зв'язку та утворення оксонієвого катіону Б. Після відщеплення протону від αметиленової групи утворюється вініловий етер, який формілюється за імінієвим атомом нітрогену реагентом Вільсмайєра-Хаака з подальшою циклізацією до піранового циклу. Для солі, що утворилась можливо написати декілька межових структур, зокрема структуру пірилієвої солі. Відщеплення протону від останньої веде до формування ендоциклічного вінілового етеру, який далі формілюється реагентом Вільсмайєра-Хаака за атомом карбону з утворенням первинного продукту заміщення. Після лужного гідролізу останнього утворюється альдегід.

Таким чином, атом йоду, а тим паче атом брому, в положенні С-8 дестабілізує оксонієвий катіон **Б** за рахунок негативного індуктивного ефекту атомів галогену, що і приводить до більш жорстких умов реакції для відповідних похідних. Механізм дестабілізації оксонієвого катіону **Б** в спірані **3.51** аналогічний наведеному вище, але він обумовлений наявністю електронегативного атому нітрогену у спірокільці через три σ зв'язки від катіонного центру (на узагальненій схемі 3.16 потенційне місце атому нітрогену позначено символом "Х"). Наявність одного атому брому в положенні С-6 в спіранах **3.36–3.40** суттєво не впливає на легкість перебігу цієї реакції, тому що електронегативний атом галогену знаходиться далеко від
атому оксигену і не може дестабілізувати оксонієвий катіон **Б** за рахунок негативного індуктивного ефекту.



Спроба провести аналогічну реакцію зі спіросполукою **3.50** при 100°С протягом 8 год не увінчалася успіхом, і після лужної обробки була виділена вихідна сполука (Схема 3.17).

Схема 3.17



Відсутність реакції для сполуки **3.50** пояснюється напругою циклобутанового спіроциклу. У сполуці **3.50** валентний кут С-С-С при вузловому атомі карбону становить 90°, що являється відхиленням на 19.5° від ідеального тетраедричного кута. У випадку електрофільного розкриття

оксазинового циклу і утворення оксонієвого катіону (див. схему 3.16) даний кут, як і раніше буде складати 90°, але гібридизація атому C-2 зміниться з sp^3 на sp^2 . Така зміна гібридизації атому C-2 приведе до збільшення напруження в 4-х членному циклі, так як у такому випадку відхилення валентного кута від ідеального тригонального вже буде складати 30°. Ця зміна гібридизації атому C-2 в сполуці **3.50** є енергетично невигідною. У зв'язку з цим спіран **3.50** не піддається електрофільному перегрупуванню в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака навіть тривалим нагріванням при 100°С.

Вищезазначене перегрупування не відбувається і при формілювані хлорокисом фосфору в ДМФА сполуки **3.55**. Замість очікуваного продукту перегрупування було виділено з високим виходом імід **3.110** (Схема 3.18). Тривале нагрівання оксазину **3.55** при 80°С впродовж 8 год не змінило хід реакції, як і раніше було виділено той самий продукт N-формілювання **3.110**. Імід **3.110** дуже легко гідролізується до вихідного оксазину **3.55** навіть при нейтральному рН за кімнатної температури впродовж декількох годин.

Будову сполуки **3.110** встановлено спектральними методами аналізу за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹H сполуки **3.110**, на відміну від вихідного оксазину **3.55**, відсутній сигнал атому гідрогену NH групи. Замість цього сигналу в ДМСО-d₆ при 9.27 м. д. у вигляді синглету резонує атом гідрогену формільної групи.

Схема 3.18



Свідоцтвом відсутності трансформації карбонового остову слугують сигнали метильної групи при 1.42 м. д. у вигляді дублету з КССВ ³*J*=6.2 Гц і метинового атому гідрогену у вигляді квартету з КССВ ³*J*=6.2 Гц та хімічним зсувом 6.41 м. д. Характеристичними в спектрі ЯМР ¹³С є сигнали карбонільних атомів карбону при 160.0 і 159.8 м. д., а також атому С-2 – 78.8 м. д. Мас-спектр сполуки 3.110 при іонізації електронами характеризується наявністю піка молекулярних іонів m/z 191 $[M]^+$ з низькою інтенсивністю 6%. Низька інтенсивність піку молекулярних іонів обумовлена спроможністю 3.110 до елімінування стабільних молекул сполуки та утворення стабілізованих катіонів (Схема 3.19). Наступим за піком молекулярного іону йде сигнал з m/z 163 [M]⁺ (24%), що відповідає викиду молекули СО. Подальше елімінування метильного радикалу приводить до утворення парноелектронних іонів з m/z 148 [M]⁺ (11%). Основний пік в мас-спектрі сполуки **3.110** відповідає m/z 120 [M]⁺ (100%), який утворюється за рахунок викиду молекул метану та синильної кислоти з фрагменту з m/z 163 [M]⁺.

Продукт взаємодії оксазину **3.55** з реагентом Вільсмайєра-Хаака виявився доволі несподіваної будови, яка відрізняється від продуктів аналогічної взаємодії (Схема 3.14) та результату зі схеми 3.17.

Схема 3.19



m/z 120 (100%)

В результаті даної взаємодії не відбулося раніше відкрите перегрупування, але вихідна сполука 3.55 все ж прореагувала з формілюючим агентом, на відміну від спірану 3.50, за атомом нітрогену з утворення Nформільного похідного 3.110. Така відмінність в реакційній здатності сполуки 3.55 обумовлена її будовою. Вірогідно, що одного метильного замісника у атома С-2 недостатньо для ефективної стабілізації оксонієвого катіону Б (Схема 3.16). З цього припущення можна зробити висновок, що за стабілізацію катіону Б відповідає не лише атом оксигену, але й в значній мірі алкільні замісники. Таким чином, неспроможність замісників у сполуці 3.55 ефективно стабілізувати проміжний карбокатіон приводить до збереження оксазинового циклу в структурі молекули. У той самий час, одна метильна група в сполуці 3.55 не створює суттєвих просторових перешкод для атаки хлорімінієвою сіллю (реагент Вільсмайєра-Хаака) атому нітрогену, на відміну від ендоцикличніх метиленових груп у спірані 3.50. В результаті такої взаємодії і утворюється продукт N-формілювання.

В продовження вивчення нової реакції у взаємодію з реагентом Вільсмайєра-Хаака було введено оксазини **3.52–3.54**, які мають два метильні замісники у атома С-2. Як і очікувалось, продуктом даної взаємодії є диформілпохідні **3.114–3.116**, але на відміну від попередніх результатів, після гідролізу амідиновий фрагмент не лишається в структурі молекули (Схема 3.20).

Будову сполуки **3.111** встановлено за допомогою спектральних методів аналізу (ЯМР ¹H, ¹³С та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії), а солі **3.112** та **3.113** використовував в подальшому гідролізі без очистки і охарактеризування спектральними методами аналізу. В спектрі ЯМР ¹H сполуки **3.111** в області сильного поля присутні чотири синглетних сигнали, які відповідають шести метильним групам. Дві попарно еквівалентні метильні групи диметиламінових фрагментів мають хімічні зсуви 3.61 та 3.24 м. д., а метильні групи диметиламідинового фрагменту резонують при 3.46 та 3.42 м. д. Атом гідрогену при С-3 має хімічний зсув 7.12 м. д., а СН гідроген

амідинового замісника – 8.94 м. д. Залишкові атоми гідроґену мають сигнали в діапазоні 7.63–8.48 м. д. Мас-спектр сполуки **3.111** характеризується піком з m/z 425 [M+³⁵ClO₄]⁺ з іонізацією в режимі БША, який доводить, що ця молекула це двохзарядний катіон.



Механізм цієї реакції зображений на Схемі 3.21.



Механізм даної реакції аналогічний раніше наведеному і відрізняється лише в деталях. Головною відмінністю цієї взаємодії від реакції зі схеми 3.14 є лужний гідроліз диметиламідинового замісника, який обумовлений більш значною поляризацією цього фрагменту за рахунок двох електроноакцепторних формільних груп (Схема 3.22). Доказом того, що амідиновий фрагмент гідролізується в останню чергу, а сам гідроліз перебігає каскадно, слугує будова проміжної сполуки **3.117**, яка була виділена поступовим додаванням лугу до відповідної солі при 0°С.

Схема 3.22



Структура сполук **3.114–3.116** підтверджена даними ЯМР ¹H, ¹³C і IЧ спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрах ЯМР ¹H сполук **3.114–3.116** в ДМСО-d₆ сигнали двох формільних груп мають одиничний сигнал при ~9.85 м. д., а атоми гідрогену NH₂ групи два синглети при ~9.10 м. д. та 8.90 м. д., що вказує на утруднене обертання аміногрупи навколо зв'язку С-N. Для сполуки **3.116** було зроблено температурний ЯМР ¹H експеримент. Атоми гідрогену цієї сполуки в спектрі ЯМР ¹H при 20°С резонують з хімічними зсувами 9.17 м. д. та 8.95 м. д., а підвищення температури експерименту до 60°С приводить до коалесценції цих сигналів і утворення розширеного синглету при 9.00 м. д (рис. 3.15).

Для точного встановлення структури отриманих продуктів для сполуки **3.114** було зроблено рентгеноструктурне дослідження (рис. 3.16), яке підтвердило утруднене обертання групи NH₂ навколо зв'язку C-N в сполуках **3.114–3.116**, тому що цей формально одинарний зв'язок коротший, ніж слід очікувати від зв'язку C(sp^2)-NH₂.



Рис. 3.15. Фрагменти спектрів ЯМР ¹Н сполуки **3.116** в ДМСО-d₆: а) при 20°С та б) при 60°С



Рис. 3.16. Будова сполуки **3.114** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Монокристал сполуки 3.114 являє собою кристалогідрат складу 2:1. Елементарна комірка кристалу складається з молекули води та двох молекул сполуки 3.114 (А і Б) з близькими геометричними параметри. Усі атоми 3.114, молекули окрім гідрогену, знаходяться В одній плошині (середньоквадратичне відхилення <0.03 Å). Розташування формільних груп у просторі зумовлює утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків С8-Н8...О3 (Н...О 2.26-2.27 Å, С-Н...О 125°) і атрактивних контактів С11-H11...O1 (H...O 2.31-2.33 Å), котрі не можливо класифікувати, як водневі зв'язки, через малий кут С-Н...О 103°. У кристалі 3.114 присутнє суттєве зміщення електронної густини на малональдегідну групу з аміногрупи за транс-ланцюгом зв'язків. У порівнянні із середнім значенням довжин зв'язків C=O у альдегідах (1.192 Å), карбонільні зв'язки у сполуці **3.114** подовжені до 1.226(3)-1.241(3) Å. Натомість спострегігається укорочення зв'язків С9-N1 (1.316(3)-1.320(3) Å) у порівнянні із середнім значенням для C(*sp*²)-NH₂ (1.336 Å) [149]. Також слід зазначити, що умовно одинарний зв'язок С7-С8 1.360(3)-1.364(3) Å коротший, ніж умовно подвійні С8-С9 1.397(3)-1.400(3) Å і С7-С10 1.426(3)-1.429(3) Å. Утворення системи міжмолекулярних зв'язків N1A- $H1AA...O3B^{i}$ [i: 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z] (H...O 2.01 Å, N-H...O 166°), N1A-H1AB...O2Bⁱⁱ [ii: 3/2-x,1/2+y,1/2-z] (H...O 2.10 Å, N-H...O 160°), N1B-

Н1ВА...ОЗА^{ііі} [ііі: 1/2+x,1/2-y,1/2+z] (Н...О 2.01 Å, N-Н...О 159°), N1В-H1BB...О1W^{iv} [iv: 1/2-x,-1/2+y,1/2-z] (Н...О 2.15 Å, N-Н...О 152°), O1W-H1WA...O2B (Н...О 2.04 Å, O-H...O 172°) і O1W-H1WB...O2A^{ііі} [ііі: 1/2+x,1/2-y,1/2+z] (Н...О 2.00 Å, O-H...О 166°) стабілізує розподіл електронної густини у кристалі. Наявність відповідних водневих зв'язків між молекулами **3.114** сприяє утворенню тетрамерів, до складу яких входять дві молекули **А** та дві молекул **Б**, зв'язані у 3D структуру за допомогою молекул води (рис. 3.17).



Рис. 3.17. Тетрамер сполуки **3.114** з двома молекулами води за даними рентгеноструктурного дослідження.

Виходячи з даних спектрів ЯМР ¹Н сполук **3.114–3.116** та рентгеноструктурного дослідження для **3.114** стає очевидним, що будову цих сполук краще описує межова структура з розподіленням зарядів (Схема 3.23). Схема 3.23



В реакцію формілювання з реагентом Вільсмайєра-Хаака були введені оксазини **3.57–3.61**, синтезовані з симетричних і несиметричних ациклічних кетонів з метою встановлення синтетичних меж застосування нового перегрупування. Але на жаль, реакція перебігає не селективно з утворенням смол та багатокомпонентної суміші, яку важко розділити через близькі значення R_f її складових (Схема 3.24).

Схема 3.24

$$R' = \frac{R'}{3.57-3.61} O$$
 $R' = \frac{1. POCl_3, DMF, 80°C, 1.5 h}{2. NaOH, H_2O}$ суміш продуктів

3.57 − R=H, R'=Me, R"=*n*-Pr (85%); **3.58** − R=*i*-Pr, R'=Me, R"=*n*-Pr (70%); **3.59** − R=H, R'=R"=*n*-Pr (70%); **3.60** − R=*i*-Pr, R'=R"=*n*-Pr (72%); **3.61** − R=*i*-Pr, R'=R"=Et (82%)

Відсутність селективності даної взаємодії обумовлена будовою вихідних оксазинів **3.57–3.61**. Після розкриття оксазинового циклу з утворенням оксонієвого катіону і відщеплення протону, можливо утворення вінілових етерів з різною конфігурацією подвійного зв'язку. Саме наявність такої точки варіації спричиняє утворення багатокомпонентної суміші продуктів.

В аналогічних умовах оксазин **3.56** трансформується до солі **3.118**, а після лужного гідролізу утворюється піран **3.119** (Схема 3.25).

Схема 3.25



Згідно даних спектру ЯМР ¹Н будову сполуки **3.118** краще описує набір канонічних структур, в яких позитивний заряд знаходиться, як на амідиновому фрагменті, так і на атомі оксигену з утворенням солі пірилія. Надати перевагу одній з цих структур досить складно, тому що в спектрі ЯМР ¹Н сигнал атому гідроґену СН амідинового замісника з хімічним зсувом 9.23 м. д. значно дезекранований у порівняні з солями 3.65-3.68 (~8.45 м. д.). Те саме спостерігається і для сигналів атомів гідроґену метильних груп цього замісника: 3.27 м. д. та 3.25 м. д. – для солі **3.65** і 3.52 м. д. та 3.49 м. д. – для солі 3.118. Ці дані вказують на розташування позитивного заряду на амідиновому заміснику. У той самий час, сигнал атому гідрогену С-3 при 8.07 м. д. і відсутність формілювання за цим положенням вказує на структуру пірилієвої солі. Після лужного гідролізу солі 3.118 амідиновий замісник, як і у випадку солей 3.111–3.113, не лишається в структурі молекули. Будову сполуки 3.119 доведено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії та масспектрометрії. Крім того, Т_{пл} 68–70°С отриманого продукту співпадає з літературними даними (Т_{пл} 66–67°С) [151]. Мас-спектр сполуки 3.119 з іонізацією в режимі БША характеризується піком молекулярних іонів з m/z 222 [М+Н]⁺ з інтенсивністю 100%. Додаткового молекулярну масу 221 Да доведено додаванням NaI до зразка 3.119, що приводить до появи піку з m/z 244 [M+Na]⁺ з інтенсивністю 36%. Слід зазначити, що в сполуці 3.119 після гідролізу залишається незаміщена NH-група іміну, що є лужного нехарактерним для цього класу сполук. Стійкість останнього до гідролізу можливо пояснити його спряженням з електродонорним атомом оксигену, який знижує електрофільність імінного атому карбону (Схема 3.26).

Схема 3.26



155

Безсумнівно було цікаво провести реакцію формілювання і частково насиченого оксазину **3.120** [146], в якому, як в і азинах, можлива міграція подвійного зв'язку. При взаємодії вихідної сполуки **3.120** за кімнатної температури впродовж 0.5 год із реагентом POCl₃/DMF замість очікуваного перегрупування виділено після додавання перхлорату натрію лише продукт формілювання **3.121** (Схема 3.27). Використання надлишку реагенту або нагрівання, а також збільшення тривалості синтезу приводить до утворення смолоподібних продуктів. Цікаво відмітити, що обробка солі **3.121** гідроксидом натрію не приводить до гідролізу: ні єнамінної компоненти, ні хлорімінієвого угрупування, а відбувається лише реакція нейтралізації з утворенням продукту **3.122** (Схема 3.27).

Схема 3.27



Будову сполук **3.121** та **3.122** встановлено спектральними методами аналізу (ЯМР ¹H, ¹³C і IЧ спектроскопії та мас-спектрометрії). Додатково для солі **3.121** виконано рентгеноструктурне дослідження (рис. 3.18), а для сполуки **3.122** – експеримент ЯМР ¹³С DEPT-135.



Рис. 3.18. Будова сполуки **3.121** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Сполука 3.121 є сіллю органічного катіону з перхлорат-аніоном. Елементарна комірка складається з двох катіонів 3.121 (молекули А і Б), з дуже схожими геометричними параметрами, і трьох перхлорат-аніонів. Оксазиновий цикл перебуває у конформації викривлена софа із фрагментом N1-C1-C2-C3-O1 (середньоквадратичне відхилення атомів від площини 0.048 і 0.054 Å для молекул A і Б, відповідно) і відхиленням атому C4 від цієї площини 0.610(5) Å (молекула A) і 0.594(5) Å (молекула Б). Циклогексановий цикл знаходиться у конформації софа з відхиленням атому С6 від середньої площини останніх атомів циклу на 0.688(5) Å (A), 0.691(5) Å (Б). Позитивний заряд катіону локалізовано на атомі нітрогену N2, про що свідчить довжина зв'язку N2-C14 1.306(5) Å (А), 1.303(5) Å (Б), значення котрої близьке до середнього значення для подвійних зв'язків N=C 1.28 Å [149]. Цис-орієнтація зв'язку C14-N2 відносно C8-C7 приводить до виникнення стеричного відштовхування між метильною групою С16 і метиленовою С7, про що свідчить наявність скороченого внутрішньомолекулярного контакту H7B...C16 2.67 Å (A), 2.69 Å (Б) (сума вандерваальсових радіусів 2.87 Å [149]), збільшення валентних кутів C16-N2-C14 126.4(4)° (А), 126.2(3)° (В) і C14-C8-C7 124.6(4)° (А), 123.8(4)° (Б) у порівнянні з C15-N2-C14 120.1(4)° (А), 121.2(3)° (Б) и С14-С8-С3 116.6(4)° (А), 117.3(4)° (Б), відповідно, і до невеликого скручування вздовж зв'язку C8-C14 (торсійний кут C7-C8-C14-N2 -19.8(7)° (**A**), -18.6(7)° (**Б**)).

У кристалі катіони і аніони, що містять атом Cl2, зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками N1A-H1A...O3ⁱ [i: 1/2-x,1/2+y,1/2-z] (H...O 2.06 Å, N-H...O 156°) и N1B-H1B...O2ⁱ (H...O 2.03 Å, N-H...O 169°).

Незвичайним виявився факт підвищеної стійкості імідоїлхлориду **3.122**. Навіть при тривалому знаходжені у розчині лугу не відбувається руйнування імідоїлхлоридної групи. Така висока стабільність імідоїлхлоридного угрупування, на мою думку, обумовлена підвищенням електронної густини на атомі нітроґену імідоїлхлорідної групи внаслідок ефективного спряження з атомом нітроґену диметиламіногрупи та атомом оксиґену по ланцюгу подвійних зв'язків (Схема 3.28). Вклад центральної межової структури вбачається більш вагомим.





В спектрі ЯМР ¹Н сполуки **3.122** показовими є сигнали еквівалентних метильних груп при 2.98 м. д. та сигнал СН єнамінового угрупування з хімічним зсувом 6.68 м. д. В спектрі ЯМР ¹³С присутні 5 сигналів в області ненасичених атомів карбону та вузловий атом С-2 при 92.3 м. д. Експеримент ЯМР ¹³С DEPT-135 підтверджує наявність метинового атому карбону при 140.0 м. д. та еквівалентних метильних груп з хімічним зсувом 42.5 м. д., які проявляються в фазі. Сигнали 6 метиленових атомів карбону (2 з них – магнітно еквівалентні) резонують у протифазі в сильному полі. Мас-спектр цієї сполуки з іонізацією електронами характеризується наявністю піка молекулярних іонів m/z 294 [M(³⁵Cl)]⁺ (79%). Присутність піку m/z 296 [M(³⁷Cl)]⁺ (29%) доводить наявність атому хлору в молекулі **3.122**. Елімінування молекули гідроген хлориду приводить до утворення основного піку з m/z 258 [M-HCl]⁺ (100%).

3.4 Перегрупування 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака

В процесі дослідження формілювання гемінальної системи 1,3бенз(нафт)оксазинів було встановлено, що цей цикл електрофільно розкривається по зв'язку С-N, тому безсумнівно було цікаво дізнатись, як буде реагувати ізомерна гемінальна система – заміщені 3,1-бензоксазини.

Було встановлено, що 3,1-бензоксазини **3.62–3.64** з еквімольною кількістю реагенту Вільсмайєра-Хаака впродовж 0.5 год за кімнатної температури перегруповуються до заміщених акридонів **1.63**, **3.123** та **3.124** з кількісним виходом. Збільшення кількості формілюючого агенту до 3-х кратного мольного надлишку, а часу реакції до 1 год приводить до утворення хлоракридинів **3.125–3.127** також з кількісним виходом. Очевидно, що акридини **3.125–3.127** утворюються через акридони **1.63**, **3.123** та **3.124**, тому в реакцію формілювання були введені і останні. Як і очікувалось з 2-х кратним мольним надлишком реагенту Вільсмайєра-Хаака акридони **1.63**, **3.123** та **3.124** трансформуються в акридини **3.125–3.127** за 0.5 год також з кількісним виходом (Схема 3.29).

 $\begin{array}{c} \overrightarrow{R} \\ \overrightarrow{H} \\ \overrightarrow{R'} \\ \overrightarrow{R'} \\ (98-100\%) \\ \hline \\ 1.63, 3.123, 3.124 \\ (98-100\%) \\ \hline \\ 1.63 - R = R' = H; 3.123 - R = H, R' = Br; 3.124 - R = R' = Br \end{array}$

3.125 – R=R'=H; **3.126** – R=H, R'=Br; **3.127** – R=R'=Br

Будову отриманих продуктів встановлено за допомогою ЯМР ¹Н і ¹³С спектроскопії та мас-спектрометрії. Константи синтезованих сполук **1.63**,

Схема 3.29

3.123, **3.124** та **3.125–3.127** співпадають з літературними даними. Згідно даних ВЕРХ-МС чистота продукту **3.125** до перекристалізації становить 96.3%. Слід зазначити, що цей метод синтезу похідних акридину є дуже ефективним. Після проведення реакції і нейтралізації реакційної суміші продукти виділяються простим фільтруванням.

Відомий метод синтезу похідних хлоргідроакридину при кип'ятінні антранілової кислоти з циклогексаноном в хлорокисі фосфору [152, 153], але про метод отримання похідних акридонів з кількісним виходом літературних відомостей немає. Гідроакридини **3.125–3.127** являються ключовими прекурсорами у синтезі мономерних та димерних похідних "Такрину", які застосовуються у якості інгібіторів ацетилхолінестерази при лікуванні хвороби Альцгеймеру [130].

Було запропоновано наступну схему перегрупування (Схема 3.30). На першій стадії відбувається приєднання електрофілу за атомом оксигену C=O зв'язку оксазинового циклу, але на відміну від схеми перегрупування 1,3бензоксазинів, замість імідоїлхлориду спостерігається утворення нестійкого інтермедіату **A**. Стабілізація відбувається розкриттям зв'язку C-O за рахунок впливу аномерно ефекту атому нітрогену з утворенням стабільного катіону, відщеплення протону від якого та подальша циклізація приводить до синтезу стійкої трициклічної ароматичної системи. Результатом взаємодії новоутвореної трициклічної системи з надлишком формілюючого агенту є утворення хлоракридинів.

Схема 3.30



Незважаючи на те, що утворення інтермедіату А (Схема 3.30) більш ускладнено у порівняні з утворенням імідоїлхлориду А (Схема 3.16), реакція 3,1-бензоксазинів з реагентом Вільсмайєра-Хаака перебігає значно легше ніж з похідними 1,3-бенз(нафт)оксазинів. Причиною цього явища є стійкість проміжних катіонів. В разі похідних 3,1-бензоксазинів катіон стабілізується атомом нітрогену, що є значно ефективнішою стабілізацією, ніж атомом оксигену у випадку 1,3-бензоксазинів. Стабілізація проміжного катіону навіть настільки ефективна, атомом нітрогену шо наявність електронегативних атомів брому в похідному 3.64 значною мірою не впливає на легкість перебігу реакції.

Таким чином, було встановлено, що похідні 1,3- та 3,1-бензоксазинів реагують з реагентом Вільсмайєра-Хаака абсолютно по різному. При формілювані спіропохідних 1,3-бенз(нафт)оксазинів утворюються похідні ксантенів, а аналогічна реакція з похідними 3,1-бензоксазинів приводить до утворення заміщених акридинів з кількісним виходом. Така відмінність поведінки 1,3-бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака обумовлена гетероатомом, який стабілізує проміжний катіон (Схеми 3.16 та 3.30). В разі 3,1-бензоксазинів таким гетероатомом виступає атом нітроґену, завдяки якому утворюється незаряджений ароматичний піридиновий цикл, тому реакція на цьому етапі зупиняється. У випадку 1,3-бенз(нафт)оксазинів катіон стабілізується атомом оксигену, який становиться складовою частиною проміжного інтермедіату – солі пірилія. Ця ароматична сполука заряджена і атоми гідрогену при В метиленовій групі мають підвищені кислотні властивості та здатні до елімінування, що приводить до утворення нуклеофільного вінілового етеру, який далі формілюється.

Також було встановлено, що електрофільному перегрупуванню до заміщених ксантенів піддаються спіропохідні 1,3-бенз(нафт)оксазинів зі середнім розміром спіроциклу (5-8 членні цикли). Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'- циклобутан]-4(3*H*)-он **3.50** не вступає у взаємодію з реагентом Вільсмайєра-

Хаака у зазначених умовах за рахунок напряження в малому спіроциклі (Схема 3.17). На умови перебігу вищезазначеного перегрупування впливають електроні фактори: електронегативні замісники ускладнюють проходження реакції.

2,2-Диметил-1,3-бенз(нафт)оксазини трансформуються під дією формілюючого агенту до диформіл похідних (бензо)хроменів.

Експериментальна частина до розділу 3

Спектри ЯМР¹Н та ¹³С записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) або Bruker Avance 600 (600,13 і 150,91 МГц відповідно) у ДМСО-d₆, ДМСО-d₆/CCl₄, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D, ДМСО-d₆/CDCl₃ або CDCl₃, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (δ=2.50 м. д. та 7.26 м. д.; 39.50 м. д. та 77.16 м. д. для ¹Н та ¹³С, відповідно) або ТМС. Час змішування в експерименті NOESY складав 0.8 с. Спектри ЯМР ¹Н та ¹³С для сполук **3.33–3.35**, **3.39**, **3.40**, **3.43** та **3.47–3.49** наведені для переважаючого ізомеру. ІЧ спектри було записано в таблетках КВг з Varian 640 або Spectrum one (PerkinElmer) ΙЧ використанням спектрофотометрів. Мас-спектри приборі MX1321 i3 отримано на використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Kratos MS 30 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз проводили на приладі LECO CHN-900. Точки плавлення замірювали за допомогою цифрового апарату Electrothermal 9100 Digital Melting Point. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, СНСІ₃/МеОН, в якості елюенту.

2-Гідрокси-3,5-діїзопропілбензамід (3.3). *і*-РгОН (3 мл, 0.04 моль) повільно додають до концентрованої H₂SO₄ (8 мл) при перемішуванні та охолодженні льодом. До отриманого розчину додають саліциламід **1** (2 г, 0.015 моль) та нагрівають при 80°С протягом 1,5 год. Після цього реакційну суміш залишають на 12 год за кімнатної температури, виливають на лід, фільтрують амід **3.3**, сушать та кристалізують з н-гексану. Вихід 2.26 г (70%), світло-сірий порошок, T_{nn} =116–117°С (T_{nn} =116–117°С [154]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 12.30 (1H, уш с, OH); 7.25 (1H, д, ⁴*J*=2.0, H-6); 7.07 (1H,

д, ⁴*J*=2.0, H-4); 6.34 (2H, уш с, NH₂); 3.38 (1H, септ, ³*J*=6.9, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.85 (1H, септ, ³*J*=6.9, С<u>H</u>(CH₃)₂); 1.26 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H₃)₂); 1.24 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H₃)₂); 1.24 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 173.6; 157.8; 138.4; 137.6; 129.9; 120.9; 112.0; 33.6; 26.6; 24.1; 22.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 221 [M]⁺ (92).</u></u></u>

3-Гідрокси-5,7-діїзопропіл-2-нафтамід (3.4). **Метод А**. Отримують аналогічно описаної вище методики. Вихід 70%, жовтий порошок, T_{пл.}=144–146°C (*i*-PrOH).

Метод Б. До суспензії кислоти 3.5 (7.34 г, 0.027 моль) в 225 мл CH₂Cl₂ додають декілька крапель ДМФА і 3.65 мл (0.05 моль) SOCl₂. Суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником при перемішуванні 1 год. Потім розчинник випаровують на роторному випарнику до сухого залишку. Синтезований хлорангідрид кислоти розчиняють в 60 мл сухого CH₂Cl₂ і отриманий розчин енергійному перемішуванні при додають по краплях до суміші концентрованого водного амоніаку (50 мл) і CH₂Cl₂ (30 мл). Реакційну суміш енергійно перемішують за кімнатної температури 24 год, а потім підкислюють до pH 3 розбавленою HCl. Осад, що утворився фільтрують, промивають розчином карбонату натрію, водою і сушать на повітрі. Вихід 5.12 г (70%), жовтий порошок, T_{пл}=144-146°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3413 (О-H), 3356 (as NH₂), 3199 (sy NH₂), 3034, 2960–2870, 1649 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 11.60 (1Н, уш с, ОН), 8.00 (1Н, с, Ar), 7.55 (1H, c, Ar), 7.40 (1H, c, Ar), 7.32 (1H, c, Ar), 6.62 (1H, уш c) та 6.31 (1H, уш c, NH₂), 3.51–3.58 (1H, м, CH(CH₃)₂), 2.95–3.01 (1H, м, CH(CH₃)₂), 1.37 (6H, д, ³*J*=6.9, СН(СН₃)₂), 1.31 (6Н, д, ³*J*=6.9, СН(СН₃)₂). Спектр ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 172.8; 156.4; 144.2; 143.2; 134.5; 128.8; 127.7; 125.0; 122.8; 115.1; 108.9; 34.1; 28.9; 23.9; 23.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{віл}, %): 271 [M]⁺ (60). Знайдено, %: С 75.40; Н 7.89; N 5.23. С₁₇Н₂₁NO₂. Розраховано, %: С 75.25; Н 7.80; N 5.16.

3-Гідрокси-5,7-діізопропіл-2-нафтойна кислота (3.5). Отримують аналогічно аміду **3.3**. Вихід 76%, світло-жовтий порошок, T_{пл.}=162–164°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3302 (О-Н), 3059, 2960–2872, 1660

(C=O). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.07 (1H, уш с, OH), 9.98 (1H, с, OH), 8.60 (1H, с, 1-H Ar), 7.60 (1H, с, 4-H Ar), 7.53 (1H, с, 8-H Ar), 7.40 (1H, с, 6-H Ar), 3.56–3.63 (1H, м, C<u>H</u>(CH₃)₂), 3.01–3.07 (1H, м, C<u>H</u>(CH₃)₂), 1.41 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H</u>₃)₂), 1.36 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 175.1; 155.9; 144.4; 143.3; 135.8; 134.5; 128.2; 126.1; 123.6; 112.4; 108.4; 34.2; 28.9; 23.9; 23.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 272 [M]⁺ (56). Знайдено, %: C 75.11; H 7.57. C₁₇H₂₀O₃. Розраховано, %: C 74.97; H 7.40.

5-*трет*-Бутил-2-гідроксибензамід (3.6). Суміш *t*-ВиОН (11 мл, 0.12 моль) та MeOH (5 мл) повільно додають до концентрованої H₂SO₄ (24 мл) при перемішуванні та охолодженні льодом. До отриманого розчину додають саліциламід **3.1** (6 г, 0.04 моль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 17 год. Після цього суміш виливають на лід, фільтрують амід **3.6**, сушать та кристалізують з н-гексану. Вихід 3,4 г (40%), білий порошок, T_{nn} =165–167°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 12.81 (1H, с, OH); 8.45 (1H, уш с, NH₂); 7.80 (1H, уш с, NH₂); 7.79 (1H, д, ⁴*J*=2.4, H-6); 7.41 (1H, дд, ³*J*=8.6, ⁴*J*=2.4, H-4); 6.78 (1H, д, ³*J*=8.6, H-3); 1.25 (9H, с, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 172.2; 158.7; 140.6; 130.9; 124.5; 116.7; 113.6; 34.0; 31.3. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 194 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 68.51; H 7.89; N 7.30. С₁₁H₁₅NO₂. Розраховано, %: С 68.37; H 7.82; N 7.25.

Загальна методика отримання спіросполук 3.10–3.49. Суміш відповідного аміду 3.1, 3.3, 3.6–3.9, 3.2 або 3.4 (0.01 моль), кетону (0.012 моль) та p-TsOH·H₂O (0.03 моль) в PhMe (45 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 год з постійним відведенням води у насадку Діна–Старка. Потім розчинник випаровують насухо при зниженому тиску, твердий залишок промивають 5%-ним водним розчином NaOH, промивають водою і відфільтровують.

Спектри ЯМР ¹Н та ¹³С для сполук **3.10–3.12** відповідають літературним даним [148].

Спіро[1,3-бензоксазін-2,1'-циклооктан]-4(*3H*)-он (3.13). Вихід 88%, білий порошок, Т_{пл.}=158–160°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.89 (1H, д, ³*J*=7.4, Ar); 7.61 (1H, уш с, NH); 7.42 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 7.03 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 6.89 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 2.20–2.28 (2H, м, CH); 1.96–2.04 (2H, м, CH); 1.51–1.78 (10H, м, 5CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.2; 154.4; 137.0; 130.0; 119.0; 114.3; 92.1; 39.5; 28.2; 21.2; 20.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 245 [M]⁺ (10). Знайдено, %: С 73.51; Н 7.89; N 5.77. С₁₅Н₁₉NO₂. Розраховано, %: С 73.44; Н 7.81; N 5.71.

6-трет-Бутилспіро[1,3-бензоксазін-2,1'-циклогексан]-4(3H)-он

(3.14). Вихід 65%, білий порошок, Т_{пл.}=215–216°С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н
(400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.61 (1H, уш с, NH); 7.72 (1H, д, ⁴*J*=1.9, H-5 Ar); 7.72 (1H, дд, ³*J*=8.4, ⁴*J*=1.9, H-7 Ar); 6.93 (1H, д, ³*J*=8.4, H-8 Ar); 1.97–1.95 (2H, м, CH₂); 1.65–1.49 (7H, м, CH₂); 1.24–1.22 (1H, м, CH₂); 1.27 (9H, с, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.3; 152.7; 143.8; 131.4; 122.9; 117.0; 116.4; 87.3; 35.4; 34.0; 31.1; 24.2; 21.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 274 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.76; Н 8.57; N 5.21. С₁₇Н₂₃NO₂. Розраховано, %: С 74.69; Н 8.48; N 5.12.

4-Метилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.15). Вихід 95%, білий порошок, Т_{пл.}=148–156°С (Т_{пл.}=150–165°С [155]) (вод. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 7.92–7.88 (1H, м, H Ar); 7.80–7.70 (0.62H, уш. с, NH); 7.65–7.57 (0.33H, уш. с, NH); 7.50–7.40 (1H, м, H Ar); 7.09–7.01 (1H, м, H Ar); 6.97 (0.63H, д, ³***J* **= 8.2, H Ar); 6.92 (0.33H, д, ³***J***=8.2, H Ar); 2.27–2.32 (1.33H, м, CH₂); 2.20–2.15 (0.72H, м, CH₂); 1.83–1.68 (1.45H, м, CH₂); 1.66–1.25 (5.60H, м, CH₂); 0.97 (1.90H, д, ³***J* **= 6.5, CH₃); 0.96 (1.10H, д, ³***J***=6.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.2; 155.8; 155.5; 134.5; 134.4; 127.6; 127.5; 121.6; 121.5; 117.0; 116.9; 88.4; 87.4; 40.7; 35.7; 35.1; 34.6; 21.7; 20.9. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 231 [M]⁺ (45).**

4'-*трет*-Бутилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он (3.16). Вихід 99%, білий порошок, Т_{пл.}=220–225°С (Т_{пл.}=208–215°С [156]) (вод. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.93–7.90 (1.89Н, м,

NH i H Ar); 7.46–7.42 (1H, м, H Ar); 7.07–7.03 (1H, м, H Ar); 6.96 (0.62H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 6.92 (0.37H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 2.37–2.28 (2.10H, м, CH); 1.81–1.35 (6.30H, м, CH); 1.14–1.05 (1.06H, м, CH); 0.90 (5.65H, с, *t*-Bu); 0.88 (3.35H, с, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.2; 156.0; 155.5; 134.5; 134.3; 127.6; 121.6; 121.5; 117.6; 117.0; 116.9; 88.5; 87.4; 47.0; 46.4; 36.2; 32.2; 27.5; 27.4; 22.7; 22.6. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 273 [M]⁺ (25).

4'-(2-Метилбутан-2-іл)спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-

4(3*H***)-он (3.17)**. Вихід 90%, білий порошок, Т_{пл.}=155–162°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.09 (0.56H, уш. с, NH); 7.97 (0.30H, уш. с, NH); 7.92–7.88 (0.97H, м, H Ar); 7.82 (0.20H, д, ³*J*=6.9, H Ar); 7.48–7.43 (1H, м, H Ar); 7.23 (0.20H, д, ³*J*=6.9, H Ar); 7.08–7.03 (0.88H, м, H Ar); 6.97 (0.60H, д, ³*J*=8.0, H Ar); 6.92 (0.33H, д, ³*J*=8.0, H Ar); 2.40–2.28 (2.39H, м, CH₂); 1.74–1.68 (1.50H, м, CH₂); 1.62–1.56 (2.82H, м, CH₂); 1.51–1.18 (4.2H, м, CH, CH₂); 0.86–0.78 (9H, м, 3CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 166.4; 166.0; 159.1; 158.6; 137.7; 132.0; 130.7; 129.0; 124.8; 124.6; 120.1; 120.0; 91.6; 90.6; 47.4; 46.7; 39.2; 39.1; 37.5; 35.6; 27.2; 27.1; 25.3; 25.2; 11.1; 11.0. Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 287 [M]⁺ (26). Знайдено, %: С 75.39; H 8.83; N 4.90. C₁₈H₂₅NO₂. Розраховано, %: С 75.22; H 8.77; N 4.87.

6,8-Діїзопропілспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-4(3*H***)-он (3.18**). Вихід 73%, білий порошок, Т_{пл.}=137–140°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3183 (N-H), 3066 (аром. С-H), 2958–2871 (аліфат. С-H),1669 (С=О) см⁻¹; Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆/ССІ₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.54 (1H, с, NH); 7.41 (1H, с, H-5 Ar); 7.13 (1H, с, H-7 Ar); 3.11–3.23 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.77–2.91 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.03–2.13 (2H, м, спіроцикл); 1.72–1.88 (6H, м, спіроцикл); 1.22 (6H, д, ³*J*=6.1, CH(C<u>H</u>₃)₂); 1.19 (6H, д, ³*J*=6.1, CH(C<u>H</u>₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/ССІ₄), δ, м. д.: 161.9 (С=О); 150.9, 140.6; 135.6; 128.4 (CH-7); 121.5 (CH-5); 117.4; 96.7 (C-2); 37.9 (2CH₂); 32.9 (CH(CH₃)₂); 26.4 (CH(CH₃)₂); 23.8 (CH(CH₃)₂); 22.3 (CH(CH₃)₂); 22.2 (2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 (100 МГц, ДМСО-d₆/CCI₄), δ, м. д.: 128.0 (CH-7); 121.1 (CH-5); 36.9* (2CH₂); 32.4 (CH(CH₃)₂); 26.0 (CH(CH₃)₂); 23.3

(CH(CH₃)₂). 21.9 (CH(CH₃)₂), 21.8* (2CH₂), *сигнали у протифазі. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 287 [M⁺] (8). Знайдено, %: С 75.37; Н 8.83; N 4.91. C₁₈H₂₅NO₂. Розраховано, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87%.

6,8-Діїзопропілспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.19).** Вихід 80%, білий порошок, Т_{пл.}=165–167°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3184 (N-H), 3066 (аром. С-H), 2965–2862 (аліфат. С-H), 1674 (С=О). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.43 (1H, с, NH); 7.41 (1H, с, H-5 Ar); 7.17 (1H, с, H-7 Ar); 3.22–3.31 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.79–2.88 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 1.95–2.07 (2H, м, спіроцикл); 1.50–1.70 (7H, м, спіроцикл); 1.25–1.32 (1H, м, спіроцикл); 1.21 (12H, д, ³*J*=6.1, 2CH(С<u>H</u>₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д.: 161.4 (С=О); 140.6; 149.9; 128.6 (CH-7); 135.5; 121.4 (CH-5); 117.1; 86.9 (C-2); 35.4 (2CH₂); 32.9 (CH(CH₃)₂); 25.8 (CH(CH₃)₂); 23.9 (2CH₂); 23.8 (CH(CH₃)₂); 22.6 (CH(CH₃)₂); 21.6 (CH₂). ¹³C DEPT-135 (100 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д.: 128.3 (CH-7); 121.1 (CH-5); 35.1* (2CH₂); 32.5 (CH(CH₃)₂); 25.5 (CH(CH₃)₂); 23.9* (2CH₂); 23.5 (CH(CH₃)₂); 22.3 (CH(CH₃)₂); 21.3* (CH₂), *сигнали у протифазі. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 301 [M⁺] (9). Знайдено, %: С 75.86; H 9.15; N 4.69. C₁₉H₂₇NO₂. Розраховано, %: С 75.71; H 9.03; N 4.65%.

6,8-Діізопропілспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогептан]-4(3*H***)-он (3.20**). Вихід 85%, білий порошок, Т_{пл.}=138–140°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.62 (1H, д, ⁴*J*=2.0, H Ar); 7.47 (1H, уш. с, NH); 7.22 (1H, д, ⁴*J*=2.0, H Ar); 3.29–3.26 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.90–2.86 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.29–2.23 (2H, м, CH₂); 2.01–1.95 (2H, м, CH₂); 1.70–1.52 (8H, м, CH₂); 1.25 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.24 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.3; 150.8; 141.6; 136.3; 129.7; 122.1; 116.6; 91.4; 39.8; 33.5; 28.7; 26.7; 23.9; 22.6; 21.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 315 [M]⁺ (32). Знайдено, %: С 76.25; H 9.33; N 4.48. C₂₀H₂₉NO₂. Розраховано, %: С 76.15; H 9.27; N 4.44.

6,8-Діізопропіл-4-метилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3H)-он (3.21). Вихід 84%, білий порошок, Т_{пл.}=126–134°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.62–7.60 (1H, м, H Ar); 7.47 (0.6H, уш. с, NH); 7.31 (0.4H, уш. с, NH); 7.23 (0.64H, с, H Ar); 7.20 (0.38H, с, H Ar); 3.33–3.30 (0.64H, м, CH(CH₃)₂); 3.24–3.21 (0.38H, м, CH(CH₃)₂); 2.90–2.85 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.31–2.29 (1.48H, м, CH); 2.19–2.15 (0.89H, м, CH); 1.78–1.72 (1.54H, м, CH); 1.62–1.37 (4.63H, м, CH); 1.30–1.22 (12H, м, CH(CH₃)₂); 0.98–0.94 (3H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.8; 163.4; 151.2; 150.6; 141.8; 136.5; 136.4; 130.0; 129.7; 122.4; 122.3; 116.9; 115.0; 87.8; 87.1; 35.9; 35.3; 33.7; 31.2; 30.8; 30.6; 30.0; 27.1; 26.4; 24.1; 23.0; 22.7; 22.1; 21.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 315 [M]⁺ (34). Знайдено, %: С 76.28; H 9.35; N 4.47. C₂₀H₂₉NO₂. Розраховано, %: С 76.15; H 9.27; N 4.44.

4-трет-Бутил-6,8-діізопропілспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-

циклогексан]-4(3*H***)-он (3.22)**. Вихід 98%, білий порошок, Т_{пл.}=177–184°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.62–7.61 (1H, м, H Ar); 7.38 (0.29H, уш. с, NH); 7.30 (0.62H, уш. с, NH); 7.23 (0.67H, с, H Ar); 7.20 (0.33H, с, H Ar); 3.35–3.32 (0.68H, м, CH(CH₃)₂); 3.24–3.21 (0.33H, м, CH(CH₃)₂); 2.90–2.85 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.37–2.35 (1.54H, м, CH); 2.31–2.29 (0.77H, м, CH); 1.80–1.78 (0.76H, м, CH); 1.71–1.67 (2.17H, м, CH); 1.56–1.45 (3.10H, м, CH); 1.33–1.28 (0.88H, м, CH); 1.28–1.25 (12H, м, 2CH(CH₃)₂); 0.89 (5.97H, с, *t*-Bu); 0.88 (2.89H, с, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.8; 151.4; 150.5; 141.8; 136.5; 136.4; 130.1; 129.8; 122.4; 122.3; 116.9; 87.9; 87.1; 47.2; 46.3; 36.3; 33.7; 32.4; 32.3; 27.7; 27.5; 27.3; 26.3; 24.1; 23.1; 23.0; 22.9; 22.6. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 357 [M]⁺ (41). Знайдено, %: С 77.35; H 9.90; N 3.96. C₂₃H₃₅NO₂. Розраховано, %: С 77.27; H 9.87; N 3.92.

4-(2-Метилбутан-2-іл)-6,8-діїзопропілспіро[1,3-бензоксазин-2,1'циклогексан]-4(3*H***)-он (3.23). Вихід 87%, білий порошок, Т_{пл.}=152–160°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.03 (0.54H, уш. с, NH); 7.82 (0.51H, уш. с, NH); 7.62 (1H, с, H Ar); 7.25–7.23 (0.61H, м, H Ar); 7.14–7.11 (0.54H, м, H Ar); 3.37–3.19 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.91–2.89 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.39–2.31 (3H, м, CH, CH₂); 1.75–1.45 (6H, м, 3CH₂); 1.30–1.23 (14H, м, CH₂, 2CH(CH₃)₂); 0.86–0.80 (9H, м, 3CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц,** CDCl₃), δ, м. д.: 164.1; 163.7; 151.4; 150.5; 142.0; 141.8; 136.7; 136.4; 130.4; 129.5; 129.0; 126.0; 125.7; 122.4; 122.3; 116.4; 116.0; 115.0; 114.9; 88.0; 87.3; 44.5; 43.3; 36.3; 36.1; 34.6; 33.6; 32.7; 27.2; 26.2; 24.3; 24.1; 24.0; 23.0; 22.5; 22.4; 22.3; 21.4; 19.7; 8.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 371 [M]⁺ (59). Знайдено, %: С 77.68; H 10.11; N 3.82. С₂₄H₃₇NO₂. Розраховано, %: С 77.58; H 10.04; N 3.77.

Спіро[циклопентан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'*H*)-он (3.24). Вихід 80%, жовтий порошок, Т_{пл.}=220–222°С (ДМФА) (Т_{пл.}=221–222°С [157]). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3186 (N-H); 3066; 2958–2873; 1684 (С=О); 1633. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃/ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.77 (1H, c, NH); 8.36 (1H, c, Ar); 7.82 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.68 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.44 (1H, т, ³*J*=7.1, Ar); 7.32 (1H, д, ³*J*=7.1, Ar); 7.23 (1H, c, Ar); 2.07–2.12 (2H, м); 1.70– 1.86 (6H, м). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃/ДМСО-d₆), δ, м. д.: 162.0; 151.8; 136.1; 128.7; 128.3; 127.9; 126.1; 124.2; 118.7; 111.9; 96.9; 37.5; 22.2.

Спіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'*H*)-он (3.25). Вихід 92%, жовтий порошок, Т_{пл.}=232–234°С (ДМФА) (Т_{пл.}=233–234°С [157]). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3178 (N-H); 3062; 2940–2848; 1685 (С=О); 1635. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.90 (1H, c, NH); 8.43 (1H, c, Ar); 8.02 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.84 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.55 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar); 7.45 (1H, c, Ar); 7.42 (1H, д, ³*J*=7.1, Ar); 1.96–2.02 (2H, м); 1.56–1.66 (7H, м); 1.20–1.26 (1H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.0; 151.3; 136.4; 129.3; 128.5; 128.4; 128.3; 126.6; 124.7; 119.1; 112.1; 87.4; 35.8; 24.2; 21.5.

Спіро[циклогептан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'*H*)-он (3.26). Вихід 78%, жовтий порошок, Т_{пл.}=273–274°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3174 (N-H); 3062; 2931–2854; 1670 (С=О); 1633. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.93 (1H, с, NH); 8.41 (1H, с, Ar); 8.01 (1H, д, ³*J*=7.9, Ar); 7.82 (1H, д, ³*J*=8.0, Ar); 7.54 (1H, т, ³*J*=7.1, Ar); 7.39–7.42 (2H, м, Ar); 2.08–2.13 (2H, м); 1.91–1.97 (2H, м); 1.44–1.86 (8H, м). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 160.9; 151.5; 136.4; 129.3; 128.5; 128.4; 128.3; 126.5; 124.7; 118.9; 112.1; 91.6; 39.7; 28.4; 20.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 281 [M]⁺ (28). Знайдено, %: С 76.94; Н 6.92; N 5.05. С₁₈Н₁₉NO₂. Розраховано, %: С 76.84; Н 6.81; N 4.98.

4-Метилспіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'*H***)-он (3.27**). Вихід 88%, жовтий порошок, Т_{пл.}=250–260°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3178 (N-H); 3064; 2943–2864; 1676 (С=О); 1635. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.52 (1H, с, Ar); 7.88–7.90 (1H, м, Ar); 7.85 (0.64H, с, NH); 7.71–7.74 (1H, м, Ar); 7.60 (0.26H, с, NH); 7.45–7.52 (1H, м, Ar); 7.34–7.42 (1.80H, м, Ar); 7.30 (0.20H, с, Ar); 2.27–2.30 (2H, м); 2.14–2.16 (0.50H, м); 1.31–1.85 (6.50H, м); 0.95–1.01 (3H, м). Спектр ЯМР ¹³С (151 MHz, CDCl₃), δ, м. д.: 162.3; 150.7; 136.1; 128.6; 128.5; 128.1; 127.6; 125.8; 123.9; 117.4; 111.8; 86.4; 35.3; 30.2; 29.4; 21.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 281 [M]⁺ (35). Знайдено, %: С 76.97; H 6.91; N 5.09. С₁₈Н₁₉NO₂. Розраховано, %: С 76.84; H 6.81; N 4.98.

4-*трет***-Бутилспіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'***H***)-он (3.28). Вихід 91%, жовтий порошок, Т_{пл.}=250–256°С (***i***-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3186 (N-H); 3066, 2956–2866; 1682 (С=О); 1635. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 9.02 (0.24H, уш. с, NH); 8.78 (0.76H, уш с, NH); 8.43 (1H, с, Ar); 8.01 (1H, д, ³***J***=8.2, Ar); 7.85 (0.73H, д, ³***J***=8.2, Ar); 7.81 (0.27H, д, ³***J***=8.4, Ar); 7.54 (1H, т, ³***J***=7.4, Ar); 7.38–7.43 (2H, м, Ar); 2.07–2.20 (2.50H, м); 1.57–1.64 (4H, м); 1.39–1.45 (2.50H, м); 0.87 (9H, с). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.6; 161.5; 152.2; 151.6; 136.7; 129.6; 128.9; 128.8; 128.7; 127.0; 126.9; 125.1; 125.0; 119.5; 112.5; 112.3; 88.5; 87.4; 46.7; 46.3; 36.8; 36.3; 32.5; 32.4; 27.9; 27.8; 27.4; 22.8; 22.6. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 323 [M]⁺ (48). Знайдено, %: С 78.12; H 7.91; N 4.45. С₂₁H₂₅NO₂. Розраховано, %: С 77.98; H 7.79; N 4.33.**

4-(1,1-Диметилпропіл)спіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3е][1,3]оксазин]-4'(3'*H***)-он (3.29). Вихід 85%, жовтий порошок, Т_{пл.}=225– 231°С (***i***-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3176 (N-H); 3060; 2960–2868; 1685 (С=О); 1635. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.54 (1H, с, Ar); 7.95 (0.78H, уш с, NH); 7.90 (1H, д,³***J***=7.6, Ar); 7.73–7.75 (1.22H, м, Ar,** NH); 7.52 (1H, т, ³*J*=6.4, Ar); 7.40 (1H, т, ³*J*=6.6, Ar); 7.36 (0.78H, с, Ar); 7.31 (0.22H, с, Ar); 2.27–2.36 (2H, м); 1.55–1.64 (5.50H, м); 1.23–1.32 (3.50H, м); 0.78–0.89 (9H, м). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.4; 150.7; 136.1; 128.6; 128.5; 158.1; 127.6; 125.8; 123.9; 117.8; 111.8; 42.9; 25.9; 33.8; 31.8; 23.4; 21.7; 21.5; 7.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{rel}, %): 337 [M]⁺ (43). Знайдено, %: С 78.45; H 8.11; N 4.21. С₂₂H₂₇NO₂. Розраховано, %: С 78.30; H 8.06; N 4.15.

7',9'-Діїзопропілспіро[циклопентан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-**4'(3'***H***)-он (3.30**). Вихід 75%, жовтий порошок, Т_{пл.}=112–115°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3198 (N-H); 3066; 2960–2872; 1682 (С=О); 1631. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.49 (1H. с, Ar); 7.57 (1H, с, Ar); 7.54 (2H, уш с, Ar, NH); 7.38 (1H, с, Ar); 3.56–3.64 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.02– 3.08 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.83–1.92 (8H, м, 4CH₂); 1.41 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.34 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.9; 150.9; 144.1; 142.6; 132.9; 129.1; 129.0; 123.8; 122.8; 116.9; 107.8; 96.4; 37.6; 33.3; 28.0; 22.9; 22.5; 22.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 337 [M]⁺ (56). Знайдено, %: С 78.50; H 8.16; N 4.28. C₂₂H₂₇NO₂. Розраховано, %: С 78.30; H 8.06; N 4.15.

7',9'-Діїзопропілспіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-**4'(3'H)-он (3.31)**. Вихід 93%, жовтий порошок, Т_{пл.}=188–190°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3182 (N-H); 3064; 2958–2864; 1676 (C=O); 1633. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.81 (1H, c, NH); 8.34 (1H, c, Ar); 7.67 (1H, c, Ar); 7.52 (1H, c, Ar); 7.38 (1H, c, Ar); 3.56–3.62 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.97–3.05 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.99–2.02 (2H, м); 1.58–1.65 (7H, м); 1.32 (6H, д, ³*J*=6.7, CH(CH₃)₂); 1.27 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.25 (1H, м). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.0; 150.8; 144.1; 142.8; 132.8; 129.2; 128.7; 124.0; 123.3; 118.4; 107.8; 87.2; 35.8; 33.5; 28.2; 24.2; 23.7; 23.2; 21.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 351 [M]⁺ (96). Знайдено, %: С 78.66; H 8.36; N 4.04. C₂₃H₂₉NO₂. Розраховано, %: С 78.60; H 8.32; N 3.98.

7',9'-Діізопропілспіро[циклогептан-1,2'-нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'H)-он (3.32). Вихід 85%, жовтий порошок, Т_{пл}=97–100°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3192 (N-H); 3066; 2960–2866; 1678 (С=О); 1631. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.47 (1H. с, Ar); 7.56 (1H, с, Ar); 7.54 (2H, уш с, Ar, NH); 7.37 (1H, с, Ar); 3.58–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.02– 3.06 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.27–2.31 (2H, м); 1.98–2.02 (2H, м); 1.68–1.76 (6H, м); 1.50–1.56 (2H, м); 1.41 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.34 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.1; 150.4; 143.9; 142.5; 133.0; 128.8; 123.7; 122.8; 116.8; 112.3; 107.7; 90.9; 43.0; 39.4; 33.2; 27.7; 22.9; 22.5; 20.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 365 [M]⁺ (41). Знайдено, %: С 79.03; H 8.68; N 3.90. C₂₄H₃₁NO₂. Розраховано, %: С 78.87; H 8.55; N 3.83.

7',9'-Діізопропіл-4-метилспіро[циклогексан-1,2'-нафто]2,3-

е][1,3]оксазин]-4'(3'*H***)-он (3.33)**. Вихід 88%, жовтий порошок, Т_{пл.}=247– 254°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3170 (N-H); 3062; 2956–2870; 1678 (С=О); 1633. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.49 (1H, с, Ar); 7.58 (2H, c, Ar); 7.46 (1H, уш с, Ar, NH); 7.37 (1H, c, Ar); 3.60–3.66 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 3.02–3.06 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.28–2.32 (3H, м); 1.46–1.68 (6H, м); 1.43 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(C<u>H₃)₂); 1.35 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H₃)₂); 1.00–1.03 (3H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.4; 150.2; 144.0; 142.6; 132.9; 129.0; 124.9; 123.7; 122.8; 117.0; 107.8; 86.4; 35.3; 33.3; 30.3; 29.4; 28.0; 23.0; 22.6; 21.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 365 [M]⁺ (47). Знайдено, %: С 79.04; H 8.64; N 3.87. C₂₄H₃₁NO₂. Розраховано, %: С 78.87; H 8.55; N 3.83.</u></u>

7',9'-Діїзопропіл-4-трет-бутилспіро[циклогексан-1,2'-нафто[2,3е][1,3]оксазин]-4'(3'H)-он (3.34). Вихід 80%, жовтий порошок, Т_{пл.}=130– 136°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3199 (N-H); 3070; 2960–2870; 1678 (С=О); 1631. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.47 (1H, с, Ar); 7.76 (1H, уш с, NH); 7.55 (1H, с, Ar); 7.54 (1H, с, Ar); 7.37 (1H, с, Ar); 3.58–3.64 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 3.02–3.06 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.28–2.32 (3H, м); 1.46–1.68 (6H, м); 1.43 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(С<u>H</u>₃)₂); 1.35 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(C<u>H</u>₃)₂); 0.91 (9H, с, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.6; 150.0; 144.1; 142.7; 132.9; 128.8; 128.7; 124.7; 122.8; 117.0; 107.8; 86.4; 35.3; 33.3; 30.3; 29.4; 28.0; 26.7; 23.0; 22.6; 21.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 407 [M]⁺ (52). Знайдено, %: С 79.84; Н 9.28; N 3.56. С₂₇Н₃₇NO₂. Розраховано, %: С 79.56; Н 9.15; N 3.44.

7',9'-Діїзопропіл-4-(1,1-диметилпропіл)спіро[пиклогексан-1,2'нафто[2,3-е][1,3]оксазин]-4'(3'*H***)-он (3.35). Вихід 85%, жовтий порошок, T_{пл.}=105–115°С (***i***-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3190 (N-H); 3068; 2960–2872; 1680 (C=O); 1631. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.48 (1H. с, Ar); 7.76 (1H, уш с, NH); 7.56 (1H, с, Ar); 7.54 (1H, с, Ar); 7.37 (1H, с, Ar); 3.59–3.64 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 3.02–3.06 (1H, м, С<u>H</u>(CH₃)₂); 2.28–2.32 (3H, м); 1.46–1.68 (8H, м); 1.43 (6H, д, ³***J***=6.8, CH(C<u>H</u>₃)₂); 1.35 (6H, д, ³***J***=6.9, CH(C<u>H</u>₃)₂); 0.91 (6H, м); 0.82–0.84 (3H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.0; 151.2; 144.9; 143.5; 132.7; 128.6; 128.3; 124.2; 123.2; 117.0; 107.8; 86.4; 35.3; 33.3; 30.3; 29.4; 28.2; 26.4; 23.1; 22.7; 22.5; 21.0; 8.2. Мас-спектр (EУ),** *m/z* **(***I_{rel}***%): 421 [M]⁺ (46). Знайдено, %: С 79.95; H 9.48; N 3.42. C₂₇H₃₇NO₂. Poзраховано, %: С 79.77; H 9.32; N 3.32.**

6-Бромоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-4(3*H***)-он (3.36). Вихід 68%, білий порошок, Т_{пл.}=195–196°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.20 (1H, уш. с, NH); 8.00 (1H, с, H-5 Ar); 7.50 (1H, д, ³***J***=8.6, H-7 Ar); 6.83 (1H, д, ³***J***=8.6, H-8 Ar); 2.07–2.16 (2H, м, CH); 1.65–1.85 (6H, м, CH). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.2; 154.9; 137.3; 130.4; 119.2; 114.2; 96.3, 37.4, 22.4. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 283 [M (⁸¹Br)]⁺ (25), 281 [M(⁷⁹Br)]⁺ (24). Знайдено, %: С 51.21; H 4.45; N 5.05. С₁₂H₁₂BrNO₂. Розраховано, %: С 51.09; H 4.29; N 4.96.**

6-Бромоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.37). Вихід 93%, білий порошок, Т_{пл.}=186–189°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.24 (1H, уш. с, NH); 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.52 (1H, д, ³***J***=8.6, H-7 Ar); 6.85 (1H, д, ³***J***=8.6, H-8 Ar); 2.12–2.10 (2H, м, CH₂); 1.73–1.60 (7H, м, CH₂); 1.39–1.37 (1H, м, CH). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.0; 154.7; 137.1; 130.2; 119.0; 114.0; 88.4; 35.9; 24.5; 21.8. Мас-спектр (EУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 297 [M(⁸¹Br)]⁺ (22), 295 [M(⁷⁹Br)]⁺ (20). Знайдено, %: С 52.90; H 4.88; N 4.80. С₁₃H₁₄BrNO₂. Розраховано, %: С 52.72; H 4.76; N 4.73.**

6-Бромоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогептан]-4(3*H***)-он (3.38). Вихід 80%, білий порошок, Т_{пл.}=168–170°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.02 (1H, c, H-5 Ar); 7.59 (1H, уш. c, NH); 7.52 (1H, д, ³***J***=8.6, H-7 Ar); 6.83 (1H, д, ³***J***=8.6, H-8 Ar); 2.26–2.22 (2H, м, CH₂); 2.00–1.96 (2H, м, CH₂); 1.68–1.54 (8H, м, 4CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.6; 154.8; 137.3; 130.3; 119.1; 114.0; 92.6; 39.7; 28.4; 21.3. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 311 [M(⁸¹Br)]⁺ (18), 309 [M(⁷⁹Br)]⁺ (20). Знайдено, %: C 54.29; H 5.23; N 4.58. C₁₄H₁₆BrNO₂. Розраховано, %: C 54.21; H 5.20; N 4.52.**

6-Бромо-4'-метилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.39**). Вихід 99%, білий порошок, Т_{пл.}=166–175°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.24 (1H, уш. с, NH); 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.53 (1H, д, ³*J*=8.6, H-7 Ar); 6.87 (1H, д, ³*J*=8.6, H-8 Ar); 2.27–2.25 (2H, м, CH₂); 1.64– 1.56 (4H, м, 2CH₂); 1.51–1.42 (1H, м, CH); 1.39–1.30 (2H, м, CH₂); 0.95 (3H, д, ³*J*=6.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.2; 154.6; 137.3; 130.3; 119.1; 114.1; 88.1; 35.6; 31.0; 30.1; 21.8. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 311 [M(⁸¹Br)]⁺ (98), 309 [M(⁷⁹Br)]⁺ (100). Знайдено, %: С 54.33; H 5.25; N 4.58. C₁₄H₁₆BrNO₂. Розраховано, %: С 54.21; H 5.20; N 4.52.

6-Бромо-4'-*трет***-бутилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3***H***)-он (3.40). Вихід 85%, білий порошок, Т_{пл.}=225–230°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.10 (1H, уш. с, NH); 8.02 (1H, с, H-5 Ar); 7.53 (1H, д, ³***J***=8.6, H-7 Ar); 6.86 (1H, д, ³***J***=8.6, H-8 Ar); 2.27–2.25 (2H, м, CH₂); 1.64–1.56 (4H, м, 2CH₂); 1.51–1.42 (1H, м, CH); 1.39–1.30 (2H, м, CH₂); 0.89 (9H, с,** *t***-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 162.1; 154.6; 137.1; 130.3; 119.1; 114.1; 88.0; 46.4; 36.2; 32.3; 27.5; 22.7. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 353 [M(⁸¹Br)]⁺ (7), 351 [M(⁷⁹Br)]⁺ (5). Знайдено, %: С 58.10; H 6.36; N 4.07. C₁₇H₂₂BrNO₂. Розраховано, %: С 57.96; H 6.30; N 3.98.**

6,8-Дибромоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.41). Вихід 86%, білий порошок, Т_{пл.}=215–217°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.23 (1Н, уш. с, NН); 7.97 (1Н, с, Н Аг); 7.79 (1Н,** с, H Ar); 2.20–2.18 (2H, м, CH₂); 1.79–1.67 (7H, м, CH₂); 1.34–1.32 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.3; 151.8; 139.7; 129.6; 120.0; 114.1; 112.1; 89.5; 36.1; 24.5; 21.8. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 375 [M]⁺ (63). Знайдено, %: С 41.70; H 3.54; N 3.75. С₁₃H₁₃Br₂NO₂. Розраховано, %: С 41.63; H 3.49; N 3.73.

6,8-Дибромо-4'-метилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.42).** Вихід 89%, білий порошок, Т_{пл.}=180–184°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.01 (0.80H, уш. с, NH); 7.97 (1H, с, H Ar); 7.84 (0.20H, уш. с, NH); 7.79 (1H, с, H Ar); 2.28–2.10 (2H, м, CH₂); 1.90–1.80 (1H, м, CH); 1.65–1.47 (6H, м, 3CH₂); 1.00–0.97 (3H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.3; 151.8; 139.7; 129.6; 120.1; 114.2; 112.2; 90.0; 89.2; 35.9; 34.7; 31.1; 30.2; 29.5; 22.0; 20.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 389 [M]⁺ (35). Знайдено, %: С 43.29; Н 3.93; N 3.62. С₁₄H₁₅Br₂NO₂. Розраховано, %: С 43.22; Н 3.89; N 3.60.

6,8-Дибромо-4'-трет-бутилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-**4(3***H***)-он (3.43). Вихід 88%, білий порошок, Т_{пл.}=253–257°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 7.98 (1H, c, NH); 7.80 (1H, c, Ar); 7.28 (1H, c, Ar); 2.31–2.33 (2H, м, CH); 1.55–1.71 (6H, м, CH); 1.13–1.16 (1H, м, CH); 0.91 (9H, c,** *t***-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.6; 154.7; 142.8; 142.6; 132.6; 117.2; 115.1; 92.1; 49.2; 33.3; 35.6; 30.4; 25.9. Мас-спектр (EV),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 431 [M]⁺ (55). Знайдено, %: С 47.51; H 5.05; N 3.38. С₁₇H₂₁Br₂NO₂. Розраховано, %: С 47.36; H 4.91; N 3.25.**

6,8-Дійодоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-4(3*H***)-он (3.44). Вихід 68%, білий порошок, Т_{пл.}=195–198°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3177 (N-H); 3062 (аром С-Н); 2971–2878 (аліфат С-Н); 1668 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 9.02 (1H, c, NH); 8.20 (1H, c, H-5 Ar); 7.93 (1H, c, H-7 Ar); 1.95–2.10 (2H, м, спіроцикл); 1.65– 1.88 (6H, м, спіроцикл). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 159.6 (С=О); 154.8; 149.3; 135.3; 119.9; 94.4 (С-2); 87.9 (С-І); 85.8 (С-І); 37.1 (2СН₂);** 22.1 (2СН₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 455 [M]⁺ (29). Знайдено, %: С 31.79; Н 2.49; N 3.14. С₁₃Н₁₃I₂NO₂. Розраховано, %: С 31.67; Н 2.44; N 3.08.

6,8-Дійодоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.45). Вихід 66%, білий порошок, Т_{пл.}=235–237°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, ν, см⁻¹): 3153 (N-H); 3070 (аром С-H); 2936–2850 (аліфат С-H); 1689 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.90 (1H, с, NH), 8.19 (1H, с, H-5 Ar), 7.92 (1H, с, H-7 Ar), 1.79–2.08 (2H, м, спіроцикл), 1.42–1.75 (7H, м, спіроцикл), 1.12–1.28 (1H, м, спіроцикл). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 159.0; 154.1; 149.4; 135.2; 119.8; 89.1 (С-2); 87.6 (С-I); 85.5 (С-I); 35.4 (2CH₂); 24.1 (2CH₂); 21.5 (CH₂). Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 469 [M]⁺ (55). Знайдено, %: С 33.40; Н 2.84; N 3.06. С₁₃Н₁₃I₂NO₂. Розраховано, %: С 33.29; Н 2.79; N 2.99.**

6,8-Дійодоспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогептан]-4(3*H***)-он (3.46). Вихід 69%, білий порошок, Т_{пл.}=182–185°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.16–8.15 (3H, м, NH, H Ar); 2.32–2.28 (2H, м, CH₂); 1.95–1.91 (2H, м, CH₂); 1.80–1.72 (4H, м, 2CH₂); 1.63–1.58 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.6; 157.8; 153.8; 139.3; 122.2; 96.4; 89.1; 87.4; 42.8; 30.9; 24.1. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 483 [M]⁺ (76). Знайдено, %: С 34.99; Н 3.23; N 3.02. С₁₄Н₁₅I₂NO₂. Розраховано, %: С 34.81; Н 3.13; N 2.90.**

6,8-Дійодо-4'-метилспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3*H***)-он (3.47)**. Вихід 96%, білий порошок, Т_{пл.}=220–226°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.15 (2H, с, H Ar); 7.83 (1H, с, NH); 2.31– 2.18 (2H, м, CH₂); 1.70–1.47 (6H, м, 3CH₂); 1.37–1.24 (1H, м, CH); 1.02–0.98 (3H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.5; 154.9; 150.7; 136.5; 119.6; 89.3; 86.0; 84.5; 35.9; 31.0; 30.2; 21.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I_{rel}*, %): 483 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 34.95; Н 3.20; N 2.95. С₁₄H₁₅I₂NO₂. Розраховано, %: С 34.81; Н 3.13; N 2.90.

6,8-Дійодоспіро-4'-*трет*-бутил-[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-**4(3***H***)-он (3.48)**. Вихід 88%, білий порошок, Т_{пл}=228–234°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.34 (1H, c, NH); 8.14 (2H, c, Ar); 2.22–2.29 (2H, м, CH); 1.59–1.70 (6H, м, CH); 1.13–1.16 (1H, м, CH); 0.91 (9H, c, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.6; 155.0; 150.8; 136.6; 119.8; 89.5; 86.3; 84.6; 46.4; 36.3; 32.6; 27.8; 22.8. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{rel}, %): 525 [M]⁺ (45). Знайдено, %: С 39.05; H 4.15; N 2.82. C₁₇H₂₁I₂NO₂. Розраховано, %: С 38.88; H 4.03; N 2.67.

4'-(1,1-Диметилпропіл)-6,8-дійодоспіро-[1,3-бензоксазин-2,1'циклогексан]-4(3*H***)-он (3.49). Вихід 90%, білий порошок, Т_{пл.}=218–223°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.15 (2H, c, Ar); 8.02 (1H, уш c, NH); 2.22–2.29 (2H, м, CH); 1.55–1.70 (6H, м, CH); 1.26–1.31 (3H, м, CH); 0.87 (6H, c, 2CH₃); 0.82 (3H, т, ³***J***=6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 160.5; 154.0; 149.9; 135.6; 118.8; 88.5; 85.3; 83.6; 42.7; 35.5; 33.9; 31.9; 21.4; 18.9; 7.3. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I_{rel}***, %): 539 [M]⁺ (35). Знайдено, %: С 40.25; H 4.40; N 2.71. С₁₈H₂₃I₂NO₂. Розраховано, %: С 40.10; H 4.30; N 2.60.**

Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3*H*)-он (3.50). До 3 мл крижаної оцтової кислоти при охолодженні льодом додають 1 мл конц. H₂SO₄ і залишають на декілька хвилин. Окремо готують розчин сполуки **3.1** (1.37 г, 0.01 моль), циклобутанону (0.84 г, 0.012 моль) і 1.5 мл пропіонового ангідриду у 3 мл крижаної оцтової кислоти. До цієї суміші повільно при перемішуванні і охолодженні льодом додають перший розчин (H₂SO₄ і AcOH), далі перемішують за кімнатної температури впродовж 12 годин. Нейтралізують розчином соди до pH ~7. Осад, що утворився, фільтрують і кристалізують з водного метанолу. Вихід 47%, білий порошок, $T_{пл}$ =158–161°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.43 (1H, с, NH); 7.92 (1H, д, ³*J*=7.5, Ar), 7.46 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 7.08 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 7.00 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 2.52– 2.56 (2H, м, CH); 2.38–2.43 (2H, м, CH); 1.92–1.99 (1H, м, CH); 1.83–1.90 (1H, м, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.1; 155.3; 133.9; 127.2; 121.5; 117.2; 116.7; 88.1; 35.1; 11.4. Мас-спектр, *m/z* (*I_{rel}*, %): 189 [M]⁺ (3). Знайдено, %: С 69.90; Н 5.90; N 7.45. С₁₁Н₁₁NO₂. Розраховано, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40.

Синтез 1-пропілспіро[1,3-бензоксазин-2,4'-піперидин]-4(3H)-он **(3.51)**. Суміш саліциламіду **3.1** (1.37 г, 0.01 моль), 1-пропілпіперидин-4-ону (1.69 г, 0.012 моль) і піролідину (2.13 г, 0.03 моль) у 45 мл толуолі кип'ятять впродовж 16 год з азеотропною відгонкою води за допомогою насадки Діна-Старка. Далі розчинник випаровують досуха, твердий залишок промивають 5% водним розчином NaOH, водою та фільтрують. Очищають кристалізацією з етанолу. Вихід 68%, білий порошок, T_{nn} =150–152°С (EtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.89 (1H, д, ³*J*=6.6, Ar); 7.67 (1H, уш. с, NH); 7.43 (1H, т, ³*J*=7.1, Ar); 7.05 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 6.94 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 2.62– 2.72 (2Н, м, СН₂); 2.43–2.50 (2Н, м, СН); 2.32–2.38 (2Н, м, СН); 2.17–2.21 (2Н, м, CH); 1.90–2.00 (2H, м, CH); 1.44–1.56 (2H, м, CH₂), 0.89 (3H, т, ³*J*=7.3, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 161.1; 154.3; 137.0; 130.0; 119.0; 114.1; 89.1; 39.5; 38.2; 37.8; 28.6; 20.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{rel}, %): 260 [M]⁺ (2). Знайдено, %: С 69.41; Н 7.89; N 10.87. С₁₅Н₂₀N₂O₂. Розраховано, %: С 69.20; H 7.74; N 10.76.

2,2-Диметил-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.52)**. При охолодженні льодом додають 1 мл конц H_2SO_4 до 3 мл крижаної оцтової кислоти. Окремо готують розчин саліциламіду (0.01 моль), ацетону (0.01 моль) та 1 мл Ac₂O у 3 мл крижаної оцтової кислоти. При охолодженні льодом та інтенсивному перемішуванні розчини змішують, перемішують впродовж 40 хв і залишають на 12 год за кімнатної температури. Далі нейтралізують до рH~7 водним розчином Na₂CO₃. Осад, що утворився, фільтрують та очищають кристалізацією з водного метанолу. Вихід 80%, $T_{nл.}$ =137–138°C ($T_{nл.}$ =136–138°C [148]). Спектр ЯМР ¹Н співпадає з літературними даними [148]. Аналогічно одержують сполуки **3.53–3.55**.

6,8-Діїзопропіл-2,2-диметил-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он** (**3.53**). Вихід 70%, білий порошок, T_{пл.}=145–147°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3183 (N-H); 3066 (аром С-Н); 2962–2871 (аліфат С-Н), 1674 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.57 (1H, с, NH); 7.45 (1H, с, H-5 Ar); 7.24 (1H, с, H-7 Ar); 3.01–3.15 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.78–2.89 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.49 (6H, с, 2CH₃); 1.13–1.19 (12H, м, 2CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.5; 150.7; 140.9; 135.7; 129.2; 121.3; 116.7; 86.7 (С-2); 32.8; 27.2; 27.1; 23.9; 22.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 261 (74 М⁺). Знайдено, %: С 73.42; Н 8.82; N 5.30. С₁₆Н₂₃NO₂. Розраховано, %: С, 73.53; H, 8.87; N, 5.36.

2,2-Диметил-2,3-дигідро-4*H***-нафто[2,3-е][1,3]оксазин-4-он** (3.54). Вихід 62%, білий порошок, Т_{пл.}=220–222° С (Т_{пл.}=220–222°С [157]). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.91 (1H, с, NH), 8.44 (1H, с, Ar), 8.03 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar), 7.83 (1H, д, ³*J*=8.3, Ar), 7.55 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar), 7.40– 7.44 (2H, м, Ar), 1.56 (6H, с, 2Mе).

2-Метил-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.55)**. **Метод А**. Вихід 98%, Т_{пл.}=150–152°С (Т_{пл.}=143–147°С [158]). Спектр ЯМР ¹Н співпадає з літературними даними [158].

Метод Б. До розчину сполуки 3.110 (1.91 г, 0.01 моль) в 10 мл метанолу додають 4 мл води. Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на ніч, і відфільтровують кристали сполуки 3.55. Вихід 1.55 г (95%), безкольорові голки, Т_{пл}=150–152°С.

Загальна методика отримання сполук 3.56–3.61. Суміш відповідного аміду 3.1 або 3.3 (0.01 моль), кетону (0.012 моль) та p-TsOH·H₂O (0.03 моль) в PhMe (45 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником 18 год з постійним відведенням води у насадку Діна–Старка. Потім розчинник випаровують насухо при зниженому тиску, твердий залишок промивають 5%-ним водним розчином NaOH, промивають водою і відфільтровують.

2-Метил-2-пропіл-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.57)**. Вихід 85%, Т_{пл.}=94–95°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.62 (1H, с, NH); 7.73 (1H, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.46 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 7.04 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 6.93 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 1.71–1.73 (2H, м, CH₂); 1.46 (3H, с,
CH₃); 1.36–1.38 (2H, м, CH₂); 0.83 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.1; 155.4; 134.4; 126.9; 117.2; 116.8; 89.1; 41.5; 25.4; 16.5; 13.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 205 [M]⁺ (20). Знайдено, %: С 70.22; H 7.37; N 6.82. C₁₂H₁₅NO₂. Розраховано, %: С 70.33; H 7.26; N 6.69.

6,8-Діїзопропіл-2-метил-2-пропіл-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.58)**. Вихід 70%, Т_{пл.}=52–54°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.15 (1H, c, NH); 7.67 (1H, c, H Ar); 7.25 (1H, c, H Ar); 3.25 (1H, cепт, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 2.94 (1H, септ, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.91–1.93 (2H, м, CH₂); 1.63 (3H, c, CH₃); 1.56–1.58 (2H, м, CH₂); 1.28–1.30 (12H, м, CH(CH₃)₂); 0.98 (3H, т, *J*=6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.9; 151.2; 141.5; 136.3; 129.8; 122.1; 116.3; 88.7; 42.3; 33.6; 27.1; 25.5; 23.9; 22.6; 22.3; 16.9; 14.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 289 [M]⁺ (9). Знайдено, %: С 74.70; H 9.40; N 4.84. C₁₈H₂₇NO₂. Розраховано, %: С 74.66; H 9.26; N 4.95.

2,2-Дипропіл-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.59)**. Вихід 70%, T_{пл.}=63–65°С (T_{пл.}=61–63°С [159]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.61 (1H, с, NH); 7.94 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 7.41 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 7.03 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 6.91 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 1.86–1.88 (4H, м, 2CH₂); 1.47–1.49 (4H, м, 2CH₂); 0.91 (6H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.3; 156.0; 134.3; 127.3; 121.2; 116.7; 91.2; 40.2; 16.5; 13.9. Мас-спектр (EV), *m/z* (*I*_{від}, %): 233 [M]⁺ (14). Знайдено, %: С 72.07; Н 8.21; N 6.00. С₁₄Н₁₉NO₂. Розраховано, %: С 72.01; Н 8.34; N 6.15.

6,8-Діїзопропіл-2,2-дипропіл-2,3-дигідро-4*H***-1,3-бензоксазин-4-он (3.60). Вихід 72%, Т_{пл.}=125–126°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 7.74 (1H, c, NH); 7.63 (1H, c, H Ar); 7.22 (1H, c, H Ar); 3.22 (1H, cепт, ³***J***=6.9, CH(CH₃)₂); 2.89 (1H, септ, ³***J***=6.9, CH(CH₃)₂); 1.80–1.89 (4H, м, CH₂); 1.47–1.49 (4H, м, CH₂); 1.25–1.27 (12H, м, CH(CH₃)₂); 0.92 (6H, т,** *J***=6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.7; 151.2; 141.3; 136.1; 129.7; 122.1; 116.2; 90.7; 40.1; 33.6; 26.9; 24.0; 22.5; 16.7; 14.1. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 317 [M]⁺ (1). Знайдено, %: С 75.67; Н 9.84; N 4.41. С₂₀Н₃₁NO₂. Розраховано, %: С 75.78; Н 9.96; N 4.25.**

2,2-Діетил-6,8-діїзопропіл-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он

(3.61). Вихід 82%, Т_{пл.}=80–82°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.63 (1H, с, NH); 7.56 (1H, с, H Ar); 7.22 (1H, с, H Ar); 3.24 (1H, септ, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 2.89 (1H, септ, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.90–1.95 (4H, м, CH₂); 1.23–1.26 (12H, м, CH(CH₃)₂); 1.00 (6H, т, *J*=6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 163.8; 151.2; 141.5; 136.2; 129.8; 122.1; 116.2; 91.3; 33.6; 30.3; 26.9; 24.0; 22.6; 7.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 289 [M]⁺ (33). Знайдено, %: С 74.70; H 9.40; N 4.84. C₁₈H₂₇NO₂. Розраховано, %: С 74.78; H 9.26; N 4.95.

Спіро[3,1-бензоксазин-2,1-циклогексан]-4(1*H*)-он (3.62). Сполуку 3.62 отримано за методом [160].

6-Бромоспіро[3,1-бензоксазин-2,1-циклогексан]-4(1*H***)-он (3.63). Метод А**. Сполуку **3.63** отримують аналогічно методиці [160] з 5бромантранілової кислоти. Вихід сполуки **3.63** складає 52%. Т_{пл.}=235–237°С.

Метод Б. Розчиняють 2.16 г (0.01 моль) сполуки **3.62** при перемішуванні у 25 мл крижаної оцтової кислоти і за кімнатної температури по краплях додають 0.52 мл (0.01 моль) Br₂ у 15 мл крижаної оцтової кислоти. Після додавання усієї кількості розчину брому суміш перемішують ще 1 год. Утворений осад сполуки **3.63** фільтрують і очищають кристалізацією з толуолу. Вихід 2.66 г (90%), $T_{пл.}=235-237^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32–1.75 (8H, м, 4CH₂); 1.92–2.05 (2H, м, CH₂); 6.71 (1H, д, *J*=7.9, H-8); 6.83 (1H, д, *J*=7.9, H-7); 7.13 (1H, с, NH); 7.71 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 21.3; 24.5; 34.9; 89.1; 110.9; 115.2; 117.3; 128.9; 134.6; 146.6; 162.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 295 [M]⁺. Знайдено, %: C 52.85; H 4.85; N 4.79. C₁₃H₁₄BrNO₂. Розраховано, %: C 52.72; H 4.76; N 4.73.

6,8-Дибромоспіро[3,1-бензоксазин-2,1-циклогексан]-4(1*H***)-он (3.64). Метод А.** Сполуку **3.64** отримують аналогічно методиці [160] з 3,5дибромантранілової кислоти. Вихід сполуки **3.64** складає 40%. Т_{пл.}=255–256°С.

Метод Б. Аналогічно отриманню сполуки **3.63**. Вихід складає (90%), T_{пл.}=255–256°С (толуен). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32–1.75 (8H, м, 4CH₂); 1.92–2.05 (2H, м, CH₂); 6.85 (1H, с, H-7); 7.13 (1H, с, NH); 7.72 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.3; 24.5; 34.9; 89.2; 111.3; 115.7; 118.3; 127.9; 134.9; 150.1; 162.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 375 [M]⁺. Знайдено, %: С 41.76; H 3.61; N 3.81. С₁₃H₁₃Br₂NO₂. Розраховано, %: С 41.63; H 3.49; N 3.73.

Синтез перхлоратів 3.65-3.68 (загальний метод). Метод А. Реагент Вільсмайєра-Хаака готують із POCl₃ (0.92 мл, 0.01 моль) та ДМФА (2.3 мл, 0.03 моль) при охолоджені льодом. Сполуку 3.10 (0.68 г, 0.003 моль) при перемішуванні та охолоджені льодом додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні на водяній бані при 80° С впродовж 1.5 год. Після цього реакційну суміш охолоджують до 10°С та додають охолоджений льодом 15% водний розчин NaClO₄ (10 мл). Осад, що утворився фільтрують, сушать та очищають нагріванням в толуолі з оборотнім холодильником.

N-[(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-1,2-

дигідроциклопента[b]хромен-3-іл)метилен]-N-метил-метанамініум перхлорат (3.65). Вихід 80%, червоні ігли, Т_{пл}=262–265°С (ДМФА). ІЧ спектр

(КВг таблетки, v, см⁻¹): 2964–2862 (аліфат С-Н); 1674; 1620. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.45 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 8.01–8.11 (1H, м, H Ar), 7.97 (1H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 7.61–7.71 (1H, м, H Ar); 7.39–7.56 (2H, м, H Ar); 3.35 (6H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 3.23 (3H, с, N=CH-N(CH₃)CH₃), 3.21 (3H, с, N=CH-N(CH₃)CH₃); 3.07 (4H, с, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д.: 172.8; 157.2; 153.1; 150.6; 144.0; 132.0; 125.6; 125.0; 121.4; 116.5; 114.1; 102.6; 41.0; 34.8; 25.1; 24.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 296 [M]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

N-[(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-**4-іл)метилен]-N-метил-метанамініум перхлорат (3.66)**. Вихід 96%, оранжевий порошок, Т_{пл.}=300°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2939 (аліфат C-H); 1708; 1600. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.56 (1H, c, N=CH-N(CH₃)₂); 8.20 (1H, c, C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂); 7.76 (1H, д, ³*J*=7.6, H Ar); 7.60–7.68 (2H, м, H Ar); 7.34–7.42 (1H, м, H Ar); 3.52 (6H, с, CH=N⁺(C<u>H</u>₃)₂); 3.27 (3H, с, N=CH-N(C<u>H</u>₃)CH₃); 3.25 (3H, с, N=CH-N(CH₃)C<u>H</u>₃); 2.74–2.81 (2H, м, 3-CH₂ або 1-CH₂); 2.59–2.74 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.61–1.78 (2H, м, 2-CH₂); Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д.: 172.0; 165.2; 158.3; 155.8; 152.1; 132.3; 125.0; 124.7; 121.5; 119.2; 116.5; 101.9; 42.0; 40.0; 24.6; 24.0; 20.6. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 310 [M]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

N-[(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-5,7-діїзопропіл-1,2дигідроциклопента[b]хромен-3-іл)метилен]-N-метил-метанамініум перхлорат (3.67). Вихід 87%, червоний порошок, Т_{пл.}=258–260°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2960–2925 (аліфат С-Н); 1624. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.42 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 7.78 (1H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 7.75 (1H, с, H Ar); 7.45 (с, 1H, H Ar); 3.65–3.75 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 3.33 (6H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 3.21 (3H, с, N=CH-N(CH₃)CH₃); 3.16 (3H, c, N=CH-N(CH₃)CH₃); 3.04–3.13 (4H, м, 2CH₂); 2.95–3.03 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.29 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.22 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 172.5; 157.3; 152.9; 149.1; 148.6; 145.4; 136.0; 127.4; 121.3; 119.4; 116.0; 101.9; 40.8; 34.5; 33.2; 26.0; 25.1; 24.9; 23.8; 22.8. Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 380 [M]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

N-[(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-5,7-діїзопропіл-2,3дигідро-1*Н***-ксантен-4-іл)метилен]-N-метил-метанамініум перхлорат (3.68). Вихід 95%, оранжево-червоний порошок, Т_{пл.}=215–217°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2927 (аліфат С-Н); 1702; 1611. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.17 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 8.13 (1H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 7.47 (2H, с, H-5,7 Ar); 3.53–3.59 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.46 (6H, с, CH=N⁺(CH₃)₂); 3.22 (3H, с, N=CH-N(CH₃)CH₃); 3.19 (3H, с, N=CH-N(CH₃)CH₃); 2.95–3.05 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.77–2.82 (2H, м, 3-CH₂ або 1-CH₂); 2.63–2.68 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.65–1.75 (2H, м, 2-CH₂); 1.30 (6H, д, ³***J***=6.8, CH(CH₃)₂);** 172.2; 165.8; 156.0; 148.3; 148.1; 145.2; 135.5; 130.5; 127.8; 119.5; 110.7; 101.2; 41.5; 35.4; 33.2; 26.4; 24.6; 24.1; 24.0; 22.3; 21.0. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 394 [M]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

Метод Б. Реагент Вільсмайєра-Хаака готують із POCl₃ (0.92 мл, 0.01 моль) та ДМФА (2.3 мл, 0.03 моль) при охолоджені льодом. Сполуку **3.10** (0.68 г, 0.003 моль) при перемішуванні та охолоджені льодом додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака. Реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури 24 год та виділяють продукт, як в методі А. Солі **3.66–3.68** отримують аналогічно.

Вихід сполуки 3.65 становить 75%.

Вихід сполуки 3.66 становить 88%.

Вихід сполуки 3.67 становить 80%.

Вихід сполуки 3.68 становить 85%.

Синтез альдегідів 3.69, 3.70, 3.77 та 3.78 гідролізом солей 3.65–3.68. Відповідну сіль 3.65–3.68 (0.002 моль) розчиняють в 5 мл гарячого ДМФА. До розчину, що утворився додають 1.5 мл 15%-го розчину NaOH та інтенсивно перемішують при 70°С протягом 5 хв. Відфільтровують осад, що утворився. Якщо осад не випадав, то реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та добавляли воду.

N'-(3-Форміл-1,2-дигідроциклопента[b]хромен-9-іл)-N,Nдиметилімідоформамід (3.69). Вихід 83%, жовто-зелені ігли, Т_{пл.}=196–198°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2924 (аліфат С-Н); 1630 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.77 (1H, с, СНО); 8.08 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 7.71–7.77 (1H, м, H Ar); 7.32–7.40 (1H, м, H Ar); 7.15–7.24 (2H, м, H Ar); 3.07 (3H, с, CH₃); 3.02 (3H, с, CH₃); 2.76–2.85 (2H, м, CH₂); 2.55 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 180.4 (СНО); 166.2; 155.5; 152.2; 143.2; 129.7; 124.0; 123.8; 122.2; 118.6; 155.5; 112.0; 33.8; 23.2. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 269 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 71.51; H 5.97; N 10.40. С₁₆Н₁₆N₂O₂. Розраховано, %: С 71.62; H 6.01; N 10.44.

N'-(4-Форміл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-

диметилімідоформамід (3.70). Вихід 85%, жовто-зелені ігли, Т_{пл.}=175–177°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2932–2852 (аліфат С-Н); 1632 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.13 (1H, с, CHO); 7.70 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 7.49–7.56 (1H, м, H Ar); 7.33–7.42 (1H, м, H Ar); 7.19–7.26 (1H, м, H Ar); 7.10–7.18 (1H, м, H Ar); 3.03 (3H, с, CH₃); 3.01 (3H, с, CH₃); 2.50 (2H, 3-CH₂ або 1-CH₂, перекривається з сигналом ДМСО); 2.25–2.29 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.52–1.56 (2H, м, 2-CH₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/СF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.00 (1H, с, CHO); 8.41 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 7.58 (1H, д, ³*J*=7.6, H-5 Ar); 7.50 (1H, т, ³*J*=7.6, H-6 Ar); 7.34 (1H, д, ³*J*=8.1, H-8 Ar), 7.25 (1H, т, ³*J*=7.4, H-7 Ar); 3.27(3H, с, CH₃); 3.31 (3H, с, CH₃); 2.58–2.70 (2H, м, 3-CH₂ або 1-CH₂); 2.28–2.40 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.55–1.75 (2H, м, 2-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 184.2 (CHO); 162.5; 154.6; 151.6; 146.9; 130.2; 124.0; 123.3; 120.8; 115.2; 110.9; 109.0; 33.8; 24.7; 27.0; 20.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 282 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 72.41; H 6.49; N 9.98. C₁₇H₁₈N₂O₂. Розраховано, %: С 72.32; H 6.43; N 9.92.

Синтез альдегідів 3.71–3.76, 3.79–3.109 (загальний метод без охарактеризування проміжних перхлоратів). До реагенту Вільсмайєра-Хаака, який був приготовлений із 2.75 мл РОСІ₃ (0.03 моль) та 4.61 мл ДМФА (0.06 моль) додають 2.31 г (0.01 моль) спірану 3.12. Реакційну суміш нагрівають при 80°С і перемішуванні 1.5 год. Після цього суміш охолоджують та додають 5 мл 15%-вого розчина NaClO₄. Відфільтровують сіль, що утворилась, промивають водою, сушать та ще раз промивають толуеном. Осад при нагріванні розчиняють в 4 мл ДМФА і при інтенсивному перемішуванні додають 20%-вий розчин NaOH. Перемішують 5 хв, охолоджують до кімнатної температури та додають 10 мл води. Відфільтровують осад альдегіду 3.71. Аналогічно отримують сполуки 3.72–3.76, 3.79–3.99. Для сполук 3.103–3.108 час реакції збільшують до 8 год. Сполуки 3.100–3.102 та 3.109 отримують при 100°С впродовж 11 год.

N'-(6-Форміл-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[b]хромен-11-іл)-N,N-

диметилімідоформамід (3.71). Вихід 65%, жовтий порошок, Т_{пл.}=120–123°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.26 (1H, с, CHO); 7.50 (1H, д, ³*J*=7.0, H Ar); 7.35 (1H, с, CH); 7.32–7.27 (1H, м, H Ar); 7.08–7.04 (2H, м, H Ar); 3.11 (3H, с, CH₃); 3.08 (3H, с, CH₃); 2.63–2.61 (4H, м, 2CH₂); 1.82–1.74 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.5; 167.4; 153.2; 152.5; 150.4; 130.1; 124.4; 122.8; 120.9; 116.0; 115.1; 40.1; 34.3; 28.0; 25.9; 25.3; 19.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 296 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 73.12; H 6.83; N 9.51. С₁₈Н₂₀N₂O₂. Розраховано, %: С 72.95; H 6.80; N 9.45.

N'-(6-Форміл-8,9,10,11-тетрагідро-7*H*-циклоокта[*b*]хромен-12-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.72). Вихід 47%, жовтий порошок, T_{пл.}=113– 116°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.25 (1H, с, CHO); 7.48 (1H, д, ³*J*=7.0, Ar); 7.35 (1H, с, CH); 7.27–7.32 (1H, м, Ar); 7.04–7.08 (2H, м, Ar); 3.10 (3H, с, CH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 2.60–2.63 (4H, м, 2CH₂); 1.73– 1.85 (6H, м, 3CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.4; 167.3; 153.1; 152.4; 150.3; 130.1; 124.3; 122.6; 120.8; 116.0; 115.0; 110.5; 40.1; 34.3; 28.0; 25.9; 25.3; 19.9; 19.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 310 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 73.72; H 7.27; N 9.17. С₁₉H₂₂N₂O₂. Розраховано, %: С 73.52; H 7.14; N 9.09.

N'-(7-*трет***-Бутил-4-форміл-2,3-дигідро-1***Н***-ксантен-9-іл)-N,Nдиметилімідоформамід (3.73). Вихід 60%, жовтий порошок, Т_{пл.}=125–127°С (гексан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 10.12 (1H, с, CHO); 7.75 (1H, с, CH); 7.55 (1H, д, ⁴***J***=2.4, H-8 Ar); 7.46 (1H, дд, ³***J***=8.6, ⁴***J***=2.4, H-6 Ar); 7.18 (1H, д, ³***J***=8.6, H-5 Ar); 3.06 (3H, с, CH₃); 3.04 (3H, с, CH₃); 2.54– 2.51 (2H, m, CH₂); 2.28 (2H, т, ³***J***=5.9, CH₂); 1.58–1.52 (2H, м, CH₂); 1.27 (9H, с,** *t***-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 184.0; 162.8; 154.8; 147.9; 147.2; 145.5; 127.5; 120.1; 119.9; 114.8; 110.6; 108.7; 39.6; 34.2; 33.8; 31.1; 24.8; 21.1; 20.3. Мас-спектр (БША),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 339 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.60; H 7.78; N 8.32. C₂₁H₂₆N₂O₂. Розраховано, %: С 74.53; H 7.74; N 8.28.**

N'-(4-Форміл-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-

диметилімідоформамід (3.74). Вихід 73%, жовтий порошок, T_{пл.}=124–126°C (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.20 (1H, с, CHO); 7.51 (1H, дд, ³*J*=7.8, ⁴*J*=1.5, H Ar); 7.40 (1H, с, CH); 7.35–7.32 (1H, м, H Ar); 7.15–7.12 (1H, м, H Ar); 7.11–7.08 (1H, м, H Ar); 3.15 (3H, с, CH3); 3.09 (3H, с, CH3); 2.74–2.70 (2H, м, CH2); 2.04–1.99 (1H, м, CH); 1.93–1.87 (1H, м, CH); 1.77–1.69 (1H, м, CH); 1.05 (3H, д, ³*J*=6.6, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.0; 163.4; 153.4; 152.3; 130.0; 123.9; 123.1; 121.0; 115.4; 113.0; 109.8; 40.3; 34.3; 33.1; 29.1; 26.5; 20.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 296 [M]⁺ (100). Знайдено, %: C 73.10; H 6.84; N 9.52. C₁₈H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: C 72.95; H 6.80; N 9.45.

N'-(2-*трет***-Бутил-4-форміл-2,3-дигідро-1***Н***-ксантен-9-іл)-N,Nдиметилімідоформамід (3.75). Вихід 80%, жовтий порошок, Т_{пл.}=167–170°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 10.24 (1H, с, CHO); 7.48 (1H, дд, ³***J***=7.8, ⁴***J***=1.2, H Ar); 7.38 (1H, с, CH); 7.34–7.29 (1H, м, H Ar); 7.12 (1H, д, ³***J***=8.1, H Ar); 7.08 (1H, т, ³***J***=7.7, H Ar); 3.13 (3H, с, CH₃); 3.08 (3H, с, CH₃); 2.89–2.77 (2H, м, CH₂); 1.95–1.87 (2H, м, CH₂); 1.81–1.76 (1H, м, CH); 0.95 (9H, с,** *t***-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.4; 163.1; 153.4; 152.3; 146.7; 139.8; 123.8; 123.0; 121.1; 115.4; 113.8; 110.6; 41.8; 40.1; 34.2; 32.1; 27.3; 26.0; 22.4. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 338 [M]⁺ (61). Знайдено, %: С 74.60; Н 7.78; N 8.32. С₂₁Н₂₆N₂O₂. Розраховано, %: С 74.53; Н 7.74; N 8.28.**

N'-[2-(4-Форміл-2-метилбутан-2-іл)-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл]-N,N-диметилімідоформамід (3.76). Вихід 60%, жовтий порошок, T_{пл.}=153– 155°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.25 (1H, c, CHO); 7.47 (1H, д, ³*J*=7.7, H Ar); 7.37 (1H, c, CH); 7.31 (1H, т, ³*J*=7.5, H Ar); 7.11 (1H, д, ³*J*=7.7, H Ar); 7.08 (1H, т, ³*J*=7.0, H Ar); 3.13 (3H, c, CH₃); 3.08 (3H, c, CH₃); 2.84–2.73 (2H, м, CH₂); 1.95–1.91 (2H, м, CH₂); 1.83–1.79 (1H, м, CH); 1.41–1.34 (2H, м, CH₂); 0.89 (6H, c, 2CH₃); 0.82 (3H, д, ³*J*=6.6, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.5; 163.2; 153.4; 152.4; 146.7; 129.9; 123.9; 123.1; 121.2; 115.0; 114.0; 110.8; 40.1; 39.3; 34.5; 34.3; 32.6; 25.7; 24.0; 23.9; 22.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 352 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 75.08; Н 8.05; N 7.99. С₂₂H₂₈N₂O₂. Розраховано, %: С 74.97; Н 8.01; N 7.95

N'-(3-Форміл-5,7-діїзопропіл-1,2-дигідроциклопента[b]-хромен-9іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.77). Вихід 85%, жовтий порошок, $T_{пл.}=133-136$ °C (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2925 (аліфат C-H); 1630 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.79 (1H, c, CHO); 8.07 (1H, c, N=CH-N(CH₃)₂); 7.48 (1H, c, H Ar); 7.17 (1H, c, H Ar), 3.33 (1H, м, CH, перекривається з сигналом води); 3.07 (3H, c, N=CH-N(CH₃)CH₃); 3.03 (3H, c, N=CH-N(CH₃)CH₃); 2.89–2.99 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.79–2.89 (2H, м, CH₂); 2.51–2.60 (2H, м, CH₂); 1.22 (12H, д, ³*J*=6.8, 2CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 180.0 (CHO); 166.5; 158.4; 147.6; 144.2; 143.6; 134.2; 125.1; 121.6; 118.8; 118.0; 111.6; 33.9; 33.1; 27.2; 24.0; 23.3; 23.2; 22.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 352 (100 М⁺). Знайдено, %: С 75.11; H 8.08; N 7.99. C₂₂H₂₈N₂O₂. Розраховано, %: С 74.97; H 8.01; N 7.95.

N'-(4-Форміл-5,7-діїзопропіл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,Nдиметилімідоформамід (3.78). Вихід 90%, жовтий порошок, Т_{пл.}=188–190°С (водн. МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2927–2864 (аліфат С-Н); 1651 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.19 (1H, с, СНО); 7.66 (1H, с, N=CH-N(CH₃)₂); 7.24 (1H, с, H Ar); 7.19 (1H, с, H Ar); 3.35– 3.43 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.05 (6H, м, N=CH-N(CH₃)₂); 2.86–2.91 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.49–2.53 (2H, м, 3-CH₂ або 1-CH₂); 2.29–2.34 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.56–1.62 (2H, м, 2-CH₂); 1.29 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.21 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 183.4 (CHO); 162.8; 154.6; 148.0; 147.0; 142.9; 134.1; 125.3; 120.3; 118.9; 110.4; 108.7; 33.8; 33.1; 26.8; 24.4; 23.9; 22.3; 21.2; 20.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 366 [М]⁺ (100). Знайдено, %: С 75.47; H 8.32; N 7.69. С₂₃Н₃₀N₂O₂. Розраховано, %: С 75.38; H 8.25; N 7.64.

N'-(6-Форміл-2,4-діізопропіл-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[b]хромен-11-іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.79). Вихід 58%, жовтий порошок, $T_{пл.}=110-112$ °С (водн. MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 10.31 (1H, c, CHO); 7.34 (1H, c, CH); 7.21 (1H, д, ⁴*J*=1.9, H-1 Ar); 7.12 (1H, д, ⁴*J*=1.9, H-3 Ar); 3.48–3.41 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.13 (3H, c, CH₃); 3.09 (3H, c, CH₃); 2.93–2.84 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.66–2.61 (4H, м, 2CH₂); 1.83–1.74 (4H, м, 2CH₂); 1.27 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.23 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 187.0; 168.0; 153.0; 151.7; 147.9; 143.2; 134.8; 129.8; 125.5; 122.1; 119.1; 115.6; 40.1; 39.9; 33.8; 28.2; 26.7; 25.9; 25.3; 24.0; 22.5; 19.8. Мас-спектр (EY), *m/z* (*I*_{від}, %): 380 [M]⁺ (100). Знайдено, %: C 75.90; H 8.54; N 7.40. C₂₄H₃₂N₂O₂. Розраховано, %: C 75.75; H 8.48; N 7.36.

N'-(4-Форміл-5,7-діїзопропіл-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.80). Вихід 63%, жовтий порошок, Т_{пл.}=165– 167°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.26 (1H, c, CHO); 7.36 (1H, c, CH); 7.20 (1H, c, H-8 Ar); 7.12 (1H, c, H-6 Ar); 3.46– 3.44 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.14 (3H, c, CH₃); 3.08 (3H, c, CH₃); 2.89–2.88 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.71–2.69 (2H, m, CH₂); 2.03–2.00 (1H, m, CH); 1.92–1.89 (1H, м, CH); 1.77–1.69 (1H, м, CH); 1.27 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.23 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.05 (3H, д, ³*J*=6.3, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 185.9; 163.7; 153.3; 147.8; 143.4; 134.9; 129.8; 125.4; 120.4; 122.3; 119.0; 109.5; 40.3; 36.0; 33.9; 33.2; 30.5; 29.3; 27.1; 26.8; 22.5; 21.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 380 [M]⁺ (84). Знайдено, %: С 75.97; H 8.55; N 7.43. C₂₄H₃₂N₂O₂. Розраховано, %: С 75.75; H 8.48; N 7.36.

N'-(2-*трет*-Бутил-4-форміл-5,7-діїзопропіл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.81). Вихід 80%, жовтий порошок, T_{пл.}=185–188°C (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.28 (1H, с, CHO); 7.35 (1H, с, CH); 7.18 (1H, с, H-8 Ar); 7.11 (1H, с, H-6 Ar); 3.45–3.43 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.13 (3H, с, CH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 2.90–2.80 (2H, м, CH(CH₃)₂); 1.95–1.90 (2H, м, CH₂); 1.33–1.28 (7H, м, CH, 2CH(CH₃)₂); 1.23 (6H, d, ³*J*=6.5, 2CH(CH₃)₂); 0.95 (9H, с, t-Bu). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 185.9; 163.8; 153.4; 148.1; 147.8; 143.4; 134.9; 125.4; 120.5; 118.9; 113.3; 110.2; 42.1; 34.3; 33.9; 32.2; 27.4; 27.2; 26.2; 24.2; 24.0; 22.6; 22.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 422 [M]⁺. Знайдено, %: С 76.80; Н 9.10; N 6.67. С₂₇Н₃₈N₂O₂. Розраховано, %: С 76.74; Н 9.06; N 6.63.

N'-[4-Форміл-5,7-діїзопропіл-2-(2-метилбутан-2-іл)-2,3-дигідро-1*H*ксантен-9-іл]-N,N-диметилімідоформамід (3.82). Вихід 65%, жовтий порошок, Т_{пл.}=168–170°С (водн. MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.30 (1H, с, CHO); 7.36 (1H, с, CH); 7.19 (1H, с, H-8 Ar); 7.12 (1H, с, H-6 Ar); 3.48–3.44 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.14 (3H, с, CH₃); 3.08 (3H, с, CH₃); 2.90–2.80 (3H, м, CH); 1.98–1.92 (2H, м, CH₂); 1.65–160 (1H, м, CH); 1.30–1.26 (2H, м, CH₂); 1.26–1.24 (6H, m, 2CH₃); 1.23–1.20 (6H, m, 2CH₃); 0.84 (6H, s, 2CH₃); 0.84–0.81 (3H, m, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 185.9; 163.7; 153.3; 148.1; 147.8; 138.8; 134.9; 125.4; 120.5; 118.9; 113.4; 110.4; 43.5; 39.5; 36.4; 32.6; 27.2; 26.2; 25.7; 24.1; 24.0; 23.0; 22.6; 22.5; 22.1. Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 436 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 77.20; H 9.30; N 6.49. C₂₈H₄₀N₂O₂. Розраховано, %: С 77.02; H 9.23; N 6.42.

N'-(3-Форміл-1,2-дигідробензо[]]ииклопента[b]хромен-11-іл)-N,**Nдиметилімідоформамід (3.83)**. Вихід 65%, жовтий порошок, Т_{пл.}=215– 216°С(*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1626 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.90 (1H, c, CHO); 8.23 (1H, c); 8.13 (1H, c, Ar); 7.95 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.87 (1H, д, ³*J*=7.7, Ar); 7.69 (1H, c, Ar); 7.50 (1H, т, ³*J*=7.3, Ar); 7.44 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 3.11 (6H, c, NMe₂); 2.84–2.87 (2H, м, CH₂); 2.55–2.58 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.01 (1H, c, CHO); 7.82 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.76(1H, c, Ar); 7.75 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.51 (1H, c, Ar); 7.45 (1H, т, ³*J*=7.2, Ar); 7.39 (1H, т, ³*J*=7.6, Ar); 3.18 (3H, c, Me); 3.10 (3H, c, Me); 2.81–2.84 (2H, м, CH₂); 2.73–2.76 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.6; 165.5; 153.3; 149.6; 133.0; 129.7; 127.4; 126.2; 126.1; 126.0; 124.3; 122.3; 121.7; 120.0; 114.2; 110.6; 39.6; 33.5; 23.0; 22.6. Mac-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 319 [M+H]⁺ (28). Знайдено, %: С 75.60; H 5.75; N 8.87. C₂₀H₁₈N₂O₂. Розраховано, %: С 75.45; H 5.70; N 8.80.

N'-(4-Форміл-2,3-дигідро-1*Н*-бензо[b]ксантен-12-іл)-N,N-

диметилімідоформамід (3.84). Вихід 75%, жовтий порошок, Т_{пл.}=195– 196°С(*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1636 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.25 (1H, c, CHO); 8.05 (1H, c); 7.95 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.84(1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.76 (1H, c, Ar); 7.66 (1H, c, Ar); 7.50 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar); 7.41 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar), 3.09 (3H, c, Me); 3.08 (3H, c, Me); 2.54 (2H, т, ³*J*=6.1, CH₂); 2.31 (2H, т, ³*J*=5.9, CH₂); 1.56–1.62 (2H, m, CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.35(1H, c, CHO); 7.92 (1H, c, Ar); 7.80 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.72 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.42–7.75 (3H, м, Ar); 7.35 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar); 3.17 (3H, c, Me); 3.08 (3H, c, Me); 2.56 (2H, т, ³*J*=6.1, CH₂); 2.45 (2H, т, ³*J*=6.0, CH₂); 1.66–1.70 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃): δ, м. д.: 187.3; 162.5; 153.8; 149.9; 146.3; 134.4; 130.2; 128.4; 127.2; 126.9; 124.9; 123.6; 121.8; 113.6; 112.4; 110.8; 40.4; 34.5; 25.6; 21.5; 20.9. Мас-спектр (EV), *m/z* (*I*_{від}, %): 332 [M]⁺ (67). Знайдено, %: С 75.98; H 6.12; N 8.49. C₂₁H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: С 75.88; H 6.06; N 8.43.

N'-(7-Форміл-8,9,10,11-тетрагідробензо[g]циклогепта[b]хромен-12іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.85). Вихід 70%, жовтий порошок, T_{пл.}=180–183°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1642 (СНО). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.39 (1H, с, CHO); 7.92 (1H, с); 7.79 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.71(1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.42 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 7.39 (2H, с, Ar); 7.34 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 3.17 (3H, с, Mе); 3.09 (3H, с, Mе); 2.63–2.66 (4H, м, 2CH₂), 1.76–1.82 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 185.5; 166.5; 153.6; 150.0; 149.8; 134.6; 130.0; 128.5; 127.2; 126.9; 124.8; 123.9; 121.6; 117.9; 117.0; 110.5; 40.4; 34.6; 28.1; 26.1; 25.8; 20.0. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 346 [M]⁺ (77). Знайдено, %: С 76.40; H 6.52; N 8.18. C₂₂H₂₂N₂O₂. Розраховано, %: С 76.28; H 6.40; N 8.09.

N'-(4-Форміл-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-бензо[b]ксантен-12-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.86). Вихід 60%, жовтий порошок, T_{пл.}=217–220°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1639 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.34 (1H, c, CHO); 7.92 (1H, c); 7.81 (1H, д, ³*J*=8.1, Аг); 7.72(1Н, д, ³*J*=8.2, Аг); 7.41–7.46 (3Н, м, Аг); 7.36 (1Н, т, ³*J*=7.1, Аг); 3.19 (3H, с, Me); 3.10 (3H, с, Me); 2.70–2.77 (2H, м, CH₂); 2.02(1H, дд, ³*J*=15.6, ³*J*=11.2); 1.90 (1H, дд, ³*J*=16.2, ³*J*=10.2); 1.70–1.77 (1H, м, CH); 1.06 (3H, д, ³*J*=6.5, Me). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.3; 162.4; 153.7; 149.8; 145.6; 134.4; 130.1; 128.4; 127.2; 126.9; 124.9; 123.6; 121.7; 113.4; 111.7; 110.8; 40.4; 34.5; 33.5; 29.4; 27.0; 21.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 346 [M]⁺ (81). Знайдено, %: С 76.43; H 6.54; N 8.18. С₂₂H₂₂N₂O₂. Розраховано,%: С 76.28; H 6.40; N 8.09.

N'-(2-*трет***-Бутил-4-форміл-2,3-дигідро-1***Н***-бензо[b]ксантен-12-іл)-***N,N***-диметилімідоформамід (3.87). Вихід 78%, жовтий порошок, Т_{пл.}=215– 217°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1635 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 10.36 (1H, c, CHO); 7.91 (1H, c); 7.81 (1H, д, ³***J***=8.3, Ar); 7.74 (1H, д, ³***J***=8.1, Ar); 7.43–7.46 (3H, м, Ar); 7.35–7.39 (1H, м, Ar); 3.20 (3H, c, Me); 3.11 (3H, c, Me); 2.92 (1H, д,** *J***=15.2); 2.82 (1H, д,** *J***=15.9); 1.90– 1.99 (2H, м, CH₂); 1.66–1.73 (1H, м, CH); 0.97 (9H, c,** *t***-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.5; 162.4; 153.8; 149.9; 146.3; 134.4; 130.1; 128.4; 127.2; 126.9; 124.9; 123.5; 121.8; 114.7; 112.5; 110.9; 46.7; 40.4; 34.6; 32.4; 27.5; 26.5; 22.7. Мас-спектр (ЕУ),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 388 [M]⁺ (86). Знайдено, %: С 77.45; H 7.36; N 7.29. С₂₅H₂₈N₂O₂. Розраховано, %: С 77.29; H 7.26; N 7.21.**

N'-[2-(1,1-Диметилпропіл)-4-форміл-2,3-дигідро-1*Н*-

бензо[b]ксантен-12-іл]-*N,N*-диметилімідоформамід (3.88). Вихід 74%, жовтий порошок, T_{пл.}=190–193°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1635 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.35 (1H, c, CHO); 7.91 (1H, c); 7.81 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.73(1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.41–7.46 (3H, м, Ar); 7.37 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 3.19 (3H, c, Me); 3.11 (3H, c, Me); 2.83–2.88 (1H, м); 2.73–2.78 (1H, м); 1.91–1.98 (2H, м, CH₂); 1.26–1.45 (3H, м); 0.89 (6H, с); 0.83 (3H, т, ³*J*=7.5). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.4; 162.4; 153.8; 149.8; 146.4; 134.3; 130.1; 128.4; 127.2; 126.9; 124.9; 123.5; 121.8; 114.7; 112.6; 110.9; 40.4; 39.7; 34.7; 32.7; 26.0; 24.2; 24.1; 22.3; 8.3. Мас-спектр (ЕУ),

m/z (*I*_{від}, %): 402 [M]⁺ (75). Знайдено, %: С77.73; Н 7.62; N 7.06. С₂₆Н₃₀N₂O₂. Розраховано, %: С 77.58; Н 7.51; N6.96.

N'-(3-Форміл-6,8-діізопропіл-1,2-

дигідробензо[g]циклопента[b]хромен-11-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід

(3.89). Вихід 55%, жовтий порошок, Т_{пл.}=235–238°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1626 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.02 (1H, c, CHO); 8.07 (1H, c); 7.76 (1H, c, Ar); 7.69 (1H, c, Ar); 7.53 (1H, c, Ar); 7.36 (1H, c, Ar); 3.57–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.20(3H, c); 3.11 (3H, c); 3.02–3.04 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.83–2.87 (2H, м, CH₂); 2.55–2.58 (2H, м, CH₂); 1.34 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂), 1.28 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 402 [M]⁺ (83). Знайдено, %: С 77.71; Н 7.58; N 7.03. С₂₆H₃₀N₂O₂. Розраховано, %: С 77.58; Н 7.51; N 6.96.

N'-(4-Форміл-7,9-діїзопропіл-2,3-дигідро-1*Н***-бензо[b]ксантен-12-іл)-***N,N***-диметилімідоформамід (3.90). Вихід 70%, жовтий порошок, Т_{пл.}=218– 220°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1627 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 10.32 (1H, c, CHO); 8.01 (1H, c); 7.82 (1H, c, Ar); 7.77 (1H, c, Ar); 7.62 (1H, c, Ar); 7.33 (1H, c, Ar); 3.61–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.09 (3H, c, Me); 3.08 (3H, c, Me); 2.97–3.04 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.57 (2H, т, ³***J***=6.0, CH₂); 2.32 (2H, т, ³***J***=5.7, CH₂); 1.56–1.62 (2H, м, CH₂); 1.34 (6H, д, ³***J***=6.8, CH(CH₃)₂); 1.28 (6H, д, ³***J***=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д.: 187.3; 159.3; 157.3; 148.9; 146.1; 144.2; 131.6; 131.5; 131.1; 126.3; 124.7; 124.5; 123.1; 118.9; 116.5; 107.7; 44.1; 37.8; 34.2; 28.9; 25.6; 24.0; 23.6; 21.4; 20.2. Мас-спектр (БША),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 417 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 76.03; Н 7.80; N 6.76. С₂₇Н₃₂N₂O₂. Розраховано, %: С 77.85; Н 7.74; N 6.72.**

N'-(7-Форміл-2,4-діїзопропіл-8,9,10,11-тетрагідробензо[g]циклогепта[b]хромен-12-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.91). Вихід 65%, жовтий порошок, T_{пл.}=121–124°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1635 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.44 (1H, c, CHO); 7.88 (1H, c); 7.66 (1H, c, Ar); 7.48 (1H, c, Ar); 7.41 (1H, c, Ar); 7.29 (1H, с, Ar); 3.61–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.20 (3H, с, Me); 3.10 (3H, с, Me); 3.02–3.06 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.63–2.66 (4H, м, 2CH₂); 1.76–1.82 (4H, м, 2CH₂); 1.43 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.35 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.1; 162.6; 153.4; 149.4; 145.5; 144.9; 143.6; 131.0; 130.6; 124.0; 123.1; 122.5; 121.0; 113.4; 111.5; 107.0; 40.4; 34.5; 34.2; 33.5; 29.6; 29.3; 27.5; 24.0; 23.6; 22.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 430 [M]⁺ (73). Знайдено, %: C 78.33; H 8.09; N 6.61. C₂₈H₃₄N₂O₂. Розраховано, %: C 78.10; H 7.96; N 6.51.

N'-(4-Форміл-7,9-діїзопропіл-2-метил-2,3-дигідро-1*H***бензо[b]ксантен-12-іл)***-N,N-диметилімідоформамід* **(3.92)**. Вихід 55%, жовтий порошок, $T_{пл.}$ =191–194°С (MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1630 (СНО). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.40 (1H, с, CHO); 7.88 (1H, с), 7.70 (1H, с, Ar); 7.49 (1H, с, Ar); 7.42 (1H, с, Ar); 7.31 (1H, с, Ar); 3.61–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.20 (3H, с, Me); 3.10 (3H, с, Me); 3.02–3.06 (1H, м, CH(CH₃)₂), 2.74–2.80 (2H, м, CH₂); 2.05 (1H, дд, *J*=15.3, *J*=11.3); 1.93 (1H, дд, *J*=15.9, *J*=10.3); 1.70-1.77 (1H, м, CH); 1.43 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.35 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 1.08 (3H, д, ³*J*=6.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.3; 162.8; 153.6; 149.6; 145.8; 145.0; 143.8; 131.2; 130.9; 124.0; 123.4; 122.6; 121.0; 113.4; 111.5; 107.0; 40.4; 34.5; 34.3; 33.5; 29.5; 29.0; 27.1; 24.0; 23.6; 21.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 430 [M]⁺ (81). Знайдено, %: C 78.26; H 8.05; N 6.58. C₂₈H₃₄N₂O₂. Розраховано, %: C 78.10; H 7.96; N 6.51.

N'-(2-*трет*-Бутил-4-форміл-7,9-діїзопропіл-2,3-дигідро-1*H*бензо[b]ксантен-12-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.93). Вихід 50%, жовтий порошок, T_{пл.}=139–142°С (MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1633 (CHO). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.38 (1H, c, CHO); 7.85 (1H, c); 7.70 (1H, c, Ar); 7.48 (1H, c, Ar); 7.42 (1H, c, Ar); 7.30 (1H, c, Ar); 3.60–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.20 (3H, c, Me); 3.10 (3H, c, Me); 3.00–3.05 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.92–2.95 (1H, м); 2.81–2.85 (1H, м); 1.92–1.99 (3H, м); 1.43 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(CH₃)₂); 1.35 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(CH₃)₂); 0.95 (9H, c, *t*-Bu). Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 472 [M]⁺ (74). Знайдено,%: С 78.90; H 8.68; N 6.03. С₃₁Н₄₀N₂O₂. Розраховано, %: С 78.77; H8.53; N 5.93.

N'-(2-(1,1-Диметилпропіл)-4-форміл-7,9-діїзопропіл-2,3-дигідро-1*H*бензо[b]ксантен-12-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.94). Вихід 45%, жовтий порошок, T_{пл}=126–129°С (MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1634 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 10.39 (1Н, с, CHO); 7.85 (1H, c); 7.70 (1H, c, Ar); 7.48 (1H, c, Ar); 7.42 (1H, c, Ar); 7.30 (1H, c, Ar); 3.60–3.66 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.19 (3H, с, Me); 3.09 (3H, с, Me); 3.00–3.05 (1Н, м, СН(СН₃)₂); 2.87–2.90 (1Н, м); 2.76–2.81 (1Н, м), 1.94–1.98 (2Н, м); 1.54– 1.58 (1Н, м); 1.43 (6Н, д, ³*J*=6.8, СН(СН₃)₂); 1.35 (6Н, д, ³*J*=6.9, СН(СН₃)₂); 0.90 (6H, c); 0.85 (3H, д, ³*J*=6.5, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), б, м. д.: 186.7; 162.2; 153.0; 149.0; 145.9; 144.4; 143.2; 130.6; 129.3; 123.3; 122.0; 120.4; 120.0; 113.4; 111.5; 107.0; 40.4; 34.5; 34.3; 33.5; 29.5; 29.0; 27.1; 26.2; 24.0; 22.0; 23.6; 21.3; 7.7. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{віл}, %): 486 [M]⁺ (79). Знайдено, %: С 79.23; Н 8.88; N 5.90. С₃₁Н₄₀N₂O₂. Розраховано, %: С 78.97; Н 8.70; N 5.76.

N[•]-(7-Бромо-3-форміл-1,2-дигідроциклопента[*b*]хромен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.95). Вихід 67%, жовтий порошок, Т_{пл.}=173–175°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.21 (1H, с, CHO); 7.61 (1H, д, ⁴*J*=2.4, H-8 Ar); 7.38 (1H, с, CH); 7.37 (1H, дд, ³*J*=8.6, ⁴*J*=2.4, H-6 Ar); 6.95 (1H, д, ³*J*=8.6, H-5 Ar); 3.10 (3H, с, CH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 2.75–2.85 (2H, м, CH₂), 2.50–2.55 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.6; 162.7; 153.8; 151.4; 145.5; 132.5; 126.5; 123.1; 116.8; 115.7; 113.4; 111.1; 39.5, 33.5, 23.2, 22.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 348 [M (⁸¹Br)]⁺ (96), 346 [M(⁷⁹Br)]⁺ (94). Знайдено, %: С 55.45; H 4.40; N 8.05. C₁₆H₁₅BrN₂O₂. Розраховано, %: С 55.35; H 4.35; N 8.07.

N[•]-(7-Бромо-4-форміл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.96). Вихід 77%, жовтий порошок, Т_{пл.}=180–182°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.20 (1H, с, CHO); 7.61 (1H, д, ⁴*J*=2.4, H-8 Ar); 7.38 (1H, с, CH); 7.37 (1H, дд, ³*J*=8.6, ⁴*J*=2.4, H-6 Ar); 6.96 (1H, д, ³*J*=8.6, H-5 Ar); 3.11 (3H, с, CH₃); 3.08 (3H, с, CH₃); 2.51 (2H, т, ³*J*=6.1, CH₂); 2.41 (2H, т, ³*J*=6.0, CH₂); 1.67–1.61 (2H, m, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.4; 162.5; 153.6; 151.2; 145.3; 132.3; 126.5; 123.0; 116.8; 115.5; 113.2; 111.1; 40.5; 33.8; 25.3; 20.8; 20.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 362 [M(⁸¹Br)]⁺ (98), 360 [M(⁷⁹Br)]⁺ (100). Знайдено, %: С 56.65; H 4.80; N 7.61. С₁₇H₁₇BrN₂O₂. Розраховано, %: С 56.52; H 4.74; N 7.75.

N'-(2-Бромо-6-форміл-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[b]хромен-11іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.97). Вихід 55%, жовтий порошок, Т_{пл.}=168–171°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.23 (1H, c, CHO); 7.61 (1H, д, ⁴*J*=2.3, H-1 Ar); 7.37 (1H, дд, ³*J*=8.6, ⁴*J*=2.3, H-3 Ar); 7.34 (1H, c, CH); 6.94 (1H, д, ³*J*=8.6, H-4 Ar); 3.12 (3H, c, CH₃); 3.08 (3H, c, CH₃); 2.61–2.58 (4H, м, 2CH₂); 1.80–1.74 (4H, m, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.7; 166.8; 153.4; 151.5; 149.1; 132.8; 129.6; 127.8; 126.8; 122.9; 116.8; 116.7; 40.2; 34.5; 28.1; 25.8; 25.6; 19.8. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 376 [M(⁸¹Br)]⁺ (97), 374 [M(⁷⁹Br)]⁺ (100). Знайдено, %: С 57.70; H 5.12; N 7.51. C₁₈H₁₉BrN₂O₂. Розраховано, %: С 57.61; H 5.10; N 7.47.

N⁻(7-Бромо-4-формил-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.98). Вихід 70%, жовтий порошок, T_{пл.}=251–254°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.22 (1H, с, CHO); 7.62 (1H, д, ⁴*J*=2.3, H-8 Ar); 7.39 (1H, дд, ³*J*=8.6, ⁴*J*=2.3, H-6 Ar); 7.36 (1H, c, CH); 6.98 (1H, д, ³*J*=8.6, H-5 Ar); 3.13 (3H, c, CH₃); 3.09 (3H, c, CH₃); 2.72– 2.67 (2H, м, CH₂); 2.04–1.85 (2H, м, CH₂); 1.82–1.78 (1H, м, CH); 1.05 (3H, д, ³*J*=6.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.5; 162.4; 153.5; 151.2; 145.5; 132.4; 126.5; 123.0; 116.9; 115.6; 113.3; 110.4; 40.2; 33.1; 30.0; 29.0; 26.5; 20.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 376 [M(⁸¹Br)]⁺ (84), 374 [M(⁷⁹Br)]⁺ (82). Знайдено, %: C 57.81; H 5.18; N 7.55. C₁₈H₁₉BrN₂O₂. Розраховано, %: C 57.61; H 5.10; N 7.47.

N'-(7-Бромо-2-*трет*-бутил-4-форміл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.99). Вихід 80%, жовтий порошок, T_{пл.}=137– 140°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.22 (1H, c, CHO); 7.59 (1H, c, H-8 Ar); 7.38 (1H, д, ³*J*=8.6, H-6 Ar); 7.36 (1H, c, CH); 6.99 (1H, д, ³*J*=8.6, H-5 Ar); 3.13 (3H, c, CH₃); 3.08 (3H, c, CH₃); 2.84–2.77 (2H, м, CH₂); 1.94–1.88 (2H, м, CH₂); 1.70–1.65 (1H, м, CH); 0.94 (9H, c, т-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.7; 162.5; 153.6; 151.3; 145.3; 132.5; 126.5; 123.0; 117.1; 115.7; 114.5; 111.3; 41.8; 32.2; 27.5; 27.4; 23.7; 26.3; 22.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 418 [M(⁸¹Br)]⁺ (80), 416 [M(⁷⁹Br)]⁺ (77). Знайдено, %: С 60.59; H 6.12; N 6.80. C₂₁H₂₅BrN₂O₂. Розраховано, %: С 60.44; H 6.04; N 6.71.

N'-(5,7-Дибромо-4-форміл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.100). Вихід 48%, жовтий порошок, T_{пл.}=190–193°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.35 (1H, с, CHO); 7.59 (1H, с, H Ar); 7.56 (1H, с, H Ar); 7.37 (1H, с, CH); 3.10 (3H, с, CH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 2.52–2.49 (2H, м, CH₂); 2.43–2.40 (2H, м, CH₂); 1.66–1.63 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.4; 161.8; 153.8; 148.1; 144.6; 135.0; 125.9; 124.2; 115.5; 113.7; 112.1; 109.8; 40.3; 34.4; 25.4; 21.0; 20.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 440 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 46.50; H 3.71; N 6.45. C₁₇H₁₆Br₂N₂O₂. Розраховано, %: С 46.39; H 3.66; N 6.36.

N[•]-(5,7-Дибромо-4-форміл-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-N,N-диметилімідоформамід (3.101). Вихід 45%, жовтий порошок, T_{пл.}=145– 148°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.36 (1H, c, CHO); 7.61 (1H, д, ⁴*J*=2.3, H Ar); 7.57 (1H, д, ⁴*J*=2.3, H Ar); 7.36 (1H, c, CH); 3.12 (3H, c, CH₃); 3.09 (3H, c, CH₃); 2.71–2.65 (2H, м, CH₂); 2.05–1.87 (2H, м, CH₂); 1.72–1.69 (1H, м, CH); 1.05 (3H, д, ³*J*=6.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.2; 161.3; 153.6; 147.8; 144.5; 135.1; 125.7; 124.0; 115.4; 113.5; 111.7; 109.6; 40.3; 34.3; 33.8; 29.5; 26.7; 20.6. Мас-спектр (EУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 454 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 47.76; Н 4.06; N 6.25. C₁₈H₁₈Br₂N₂O₂. Розраховано, %: С 47.60; Н 3.99; N 6.17.

N'-(5,7-Дибромо-2-*трет*-бутил-4-форміл-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.102). Вихід 57%, жовтий порошок, T_{пл.}=184–186°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.33 (1H, c, CHO); 7.57 (1H, c, Ar); 7.54 (1H, c, Ar); 7.37 (1H, c, CH); 3.10 (3H, c, CH₃); 3.07 (3H, c, CH₃); 2.75–2.84 (2H, м, CH₂); 1.87–1.93 (2H, м, CH₂); 1.77– 1.80 (1H, м, CH); 0.94 (9H, c, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.2; 161.6; 153.6; 148.1; 144.4; 135.0; 125.7; 124.0; 115.5; 113.7; 112.0; 109.6; 41.5; 40.0; 34.0; 32.0; 27.2; 26.1; 22.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 496 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 51.02; Н 8.01; N 5.77. С₂₁Н₂₄Вг₂N₂O₂. Розраховано, %: С 50.83; Н 4.87; N 5.65.

N'-(3-Форміл-5,7-дійодо-1,2-дигідроциклопента[b]-хромен-9-іл)-*N,N*-диметилімідоформамід (3.103). Вихід 80%, рожевий порошок, T_{пл.}=300°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2924 (аліфат С-Н), 1615 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.74 (1H, c, CHO); 8.42 (1H, c, N=CH-N(CH₃)₂); 8.09 (1H, c, H Ar); 7.81 (1H, c, H Ar); 3.28 (3H, c, CH₃); 3.21 (3H, c, CH₃); 2.84–2.88 (2H, м, CH₂); 2.52–2.60 (2H, м, CHCH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 520 (100 M⁺). Знайдено, %: С 37.09; H 2.75; N 5.44. С₁₆H₁₄I₂N₂O₂. Розраховано, %: С 36.95; H 2.71; N 5.39.

N'-(4-Форміл-5,7-дийодо-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.104). Вихід 85%, жовтий порошок, Т_{пл.}=295–300°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2925 (аліфат С-Н), 1674 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.29 (1H, c, CHO); 8.05 (1H, c, N=CH-N(CH₃)₂); 7.73 (1H, c, H Ar); 7.72(1H, c, H Ar); 3.04 (3H, c, CH₃); 3.01 (3H, c, CH₃); 2.50–2.55 (2H, м, 3-CH₂ або 1-CH₂); 2.24–2.30 (2H, м, 1-CH₂ або 3-CH₂); 1.51–1.57 (2H, м, 2-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 185.1 (СНО); 166.0; 161.8; 155.1; 145.5; 144.8; 132.2; 123.6; 111.8; 110.2; 88.1 (С-І); 85.4 (С-І); 34.9; 33.9; 24.5; 20.8; 19.9. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 534 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 38.31; Н 3.05; N 5.29. С₁₇Н₁₆I₂N₂O₂. Розраховано, %: С 38.23; Н 3.02; N 5.24.

N'-(6-Форміл-2,4-дийодо-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[b]хромен-11-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.105). Вихід 48%, жовтий порошок, $T_{пл.}$ =151–155°C (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.52 (1H, c, CHO); 7.96 (1H, c, H Ar); 7.74 (1H, c, H Ar); 7.32 (1H, c, CH); 3.11 (3H, c, CH₃); 3.09 (3H, c, CH₃); 2.63–2.57 (4H, м, 2CH₂); 1.83–1.74 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 189.1; 165.9; 153.6; 151.6; 148.2; 146.4; 133.1; 123.9; 117.5; 116.9; 86.3; 83.3; 40.3; 34.5; 28.1; 25.9; 25.7; 19.6. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 548 [M]⁺ (75). Знайдено, %: С 39.61; Н 3.37; N 5.18. С₁₈Н₁₈I₂N₂O₂. Розраховано, %: С 39.44; Н 3.31; N 5.11.

N[•]-(4-Форміл-5,7-дийодо-2-метил-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл)-*N*,*N*диметилімідоформамід (3.106). Вихід 51%, жовтий порошок, Т_{пл.}=168–171°С (водн. МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.44 (1H, с, CHO); 7.98 (1H, с, H Ar); 7.74 (1H, с, H Ar); 7.34 (1H, с, CH); 3.12 (3H, с, CH₃); 3.08 (3H, с, CH₃); 2.71–2.64 (2H, м, CH₂); 2.03–1.87 (2H, м, CH₂); 1.73–1.65 (1H, м, CH); 1.04 (3H, д, ³*J*=6.3, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.8; 161.9; 153.7; 151.2; 146.2; 144.7; 132.9; 124.0; 113.5; 111.3; 86.5; 83.5; 40.4; 34.4; 33.2; 29.0; 26.6; 20.9. Мас-спектр (EV), *m/z* (*I*_{від}, %): 548 [M]⁺ (82). Знайдено, %: С 39.58; H 3.35; N 5.17. С₁₈Н₁₈I₂N₂O₂. Розраховано, %: С 39.44; H 3.31; N 5.11.

N⁻(2-*трет*-Бутил-4-форміл-5,7-дийодо-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-9іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.107). Вихід 48%, жовтий порошок, T_{пл.}=165–168°C (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.44 (1H, c, CHO); 7.98 (1H, c, Ar); 7.73 (1H, c, Ar); 7.34 (1H, c, CH); 3.12 (3H, c, CH₃); 3.08 (3H, c, CH₃); 2.77–2.85 (2H, м, CH₂); 1.87–1.95 (2H, м, CH₂); 1.77– 1.80 (1H, м, CH); 0.95 (9H, c, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.5; 161.6; 153.4; 150.8; 146.0; 144.4; 132.5; 123.7; 113.4; 111.0; 86.5; 83.5; 41.6; 40.0; 34.0; 32.1; 27.2; 26.0; 22.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 590 [M]⁺ (65). Знайдено, %: C 42.90; H 4.15; N 4.85. C₂₁H₂₄I₂N₂O₂. Розраховано, %: C 42.73; H 4.10; N 4.75.

N'-[2-(1,1-Диметилпропіл)-4-форміл-5,7-дийодо-2,3-дигідро-1*H*ксантен-9-іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.108). Вихід 60%, жовтий порошок, Т_{пл.}=155–158°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.43 (1H, с, CHO); 7.96 (1H, с, Ar); 7.72 (1H, с, Ar); 7.33 (1H, с, CH); 3.11 (3H, с, CH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 2.73–2.84 (2H, м, CH₂); 1.85–1.93 (2H, м, CH₂); 1.75–1.80 (1H, м, CH); 1.32–1.40 (2H, м, CH₂); 0.84 (6H, с, 2*Me*); 0.79 (3H, т, ³*J*=7.5, Me). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 187.4; 161.5; 153.3; 150.7; 146.0; 144.3; 132.4; 123.6; 113.3; 111.0; 86.4; 83.4; 40.1; 39.2; 34.6; 34.3; 32.5; 25.7; 24.2; 23.9; 22.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 604 [M]⁺ (95). Знайдено, %: С 43.95; Н 4.45; N 4.65. С₂₂Н₂₆I₂N₂O₂. Розраховано, %: С 43.73; Н 4.34; N 4.64.

N'-(4-Форміл-2-пропіл-2,3-дигідро-1*H*-хромено[3,2-*с*]піридин-10-іл)-*N*,*N*-диметилімідоформамід (3.109). Вихід 52%, жовтий порошок, Т_{пл.}=127– 130°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.23 (1H, с, CHO); 7.44 (1H, д, ³*J*=7.0, Ar); 7.33 (1H, с, CH); 7.27–7.30 (1H, м, Ar); 7.02–7.06 (2H, м, Ar); 3.16–3.19 (1H, м, CH); 3.12 (3H, с, CH₃); 3.09 (3H, с, CH₃); 2.91–2.94 (1H, м, CH); 2.82–2.89 (1H, м, CH); 2.60–2.65 (1H, м, CH); 2.55–2.59 (2H, м, CH₂); 1.48–1.58 (2H, м, CH₂), 0.91 (3H, т, ³*J*=7.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 185.2; 155.5; 153.5; 148.1; 144.2; 135.0; 125.5; 124.1; 115.3; 112.9; 112.1; 109.6; 45.5; 44.8; 43.8; 41.5; 40.0; 26.1; 22.4. Мас-спектр (EV), *m/z* (*I*_{від}, %): 325 [M]⁺ (5). Знайдено, %: С 70.28; Н 7.20; N 13.06. C₁₉H₂₃N₃O₂. Розраховано, %: С 70.33; Н 7.12; N 12.91.

Формілювання сполуки **3.50**. До реагенту Вільсмайєра-Хаака, який був приготовлений із 0.92 мл POCl₃ (0.01 моль) та 2.30 мл ДМФА (0.03 моль) додають 0.57 г (0.003 моль) спірану **3.50**. Реакційну суміш нагрівають при 100°С і перемішуванні 8 год. Після цього суміш охолоджують до кімнатної температури і нейтралізують 5%-вим розчином NaOH. Відфільтровують 0.50р г вихідної сполуки **3.50**.

2-Метил-4-оксо-2H-1,3-бензоксазин-3(4H)-карбальдегід (3.110). До реагенту Вільсмайєра-Хаака, який був приготовлений із 0.92 мл POCl₃ (0.01 моль) та 2.30 мл ДМФА (0.03 моль) додають 0.49 г (0.003 моль) сполуки **3.55**. Реакційну суміш нагрівають при 80°С і перемішуванні 1.5 год. Після цього суміш охолоджують до кімнатної температури та додають 10 мл води. Відфільтровують осад, що утворився. Вихід 0.52 г (90%), білий порошок, $T_{nn.}$ =60–62°С (MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.27 (1H, с, CHO), 7.93 (1H, д. ³*J*=7.8, H-8 Ar), 7.69 (1H, т. ³*J*=7.7, H-7 або H-6 Ar), 7.23 (1H, т. ³*J*=7.6, H-6 або H-7 Ar), 7.12 (1H, д. ³*J*=8.3, H-5 Ar), 6.37–6.44 (1H, кв. ³*J*=6.2, H-2), 1.42 (3H, д. ³*J*=6.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц,

CDCl₃), δ, м. д.: 160.0 (CHO); 159.8 (CO); 155.4; 137.1; 128.1; 123.0; 117.9; 115.5;
78.8 (C-2); 18.8 (CH₃). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 191 [M]⁺ (6). Знайдено, %:
C 62.98; H 4.82; N 7.39. C₁₀H₉NO₃. Розраховано, %: C 62.82; H 4.74; N 7.33.

Синтез перхлоратів 3.111-3.113 (загальний метод). Реагент Вільсмайєра-Хаака готують із POCl₃ (0.92 мл, 0.01 моль) та ДМФА (2.3 мл, 0.03 моль) при охолоджені льодом. Сполуку 3.52 (0.53 г, 0.003 моль) при перемішуванні та охолоджені льодом додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні на водяній бані при 80° С впродовж 1.5 год і залишають на 12 год за кімнатної температури. Після цього реакційну суміш охолоджують до 10°С та додають 15% водний розчин NaClO₄ (10 мл). Осад, що утворився фільтрують, сушать та очищають нагріванням в толуені з оборотнім холодильником.

N,N'-[2-(4-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2H-хромен-2іліден)пропан-1,3-дііліден]біс(N-метилметанамініум) диперхлорат (3.111). Вихід 90%, жовтий порошок, Т_{пл}=223–225°С (МеОН); ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2929 (аліфат С-Н), 1622, 1526 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.94 (1H, с, N=C<u>H</u>-N(CH₃)₂), 8.42–8.48 (3H, м, H Ar та C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂), 7.89–8.05 (2H, м, H Ar), 7.63–7.69 (1H, м, H Ar), 7.12 (1H, с, H-3), 3.61 (6H, с, C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂), 3.46 (3H, с, N=CH-N(C<u>H₃</u>)CH₃), 3.42 (3H, с, N=CH-N(CH₃)C<u>H₃</u>), 3.24 (6H, с, C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 164.7; 162.4; 160.5; 154.3; 135.6; 127.0; 125.7; 120.4; 118.2; 101.4; 92.1; 48.5; 42.9; 42.6; 36.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 427 [M+³⁷ClO₄]⁺ (14), 425 [M+³⁵ClO₄]⁺ (42). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

N,N'-[2-(4-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-6,8-діізопропіл-2Hхромен-2-іліден)пропан-1,3-дііліден]біс(N-метилметанамініум) диперхлорат (3.112). Вихід 90%, жовтий порошок (розрахований для запропонованої структури), Т_{пл.}=220–227°С. Цей проміжний диперхлорат був використаний на наступному етапі синтезу без подальшої очистки. N,N'-[2-(4-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2*Н*-бензо[*g*]хромен-2-іліден)пропан-1,3-дііліден]біс(N-метилметанамініум) диперхлорат (3.113). Вихід 63%, жовтий порошок (розрахований для запропонованої структури), Т_{пл.}=220–227°С. Цей проміжний диперхлорат був використаний на наступному етапі синтезу без подальшої очистки.

Синтез діальдегідів 3.114–3.116. Відповідну сіль 3.111–3.113 (0.002 моль) розчиняють в 5 мл гарячого ДМФА. До розчину, що утворився додають 1.5 мл 15%-го розчину NaOH та інтенсивно перемішують при 70°С протягом 5 хв. Відфільтровують осад, що утворився. Якщо осад не випадав, то реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду.

(4-Аміно-2*H*-хромен-2-іліден)малональдегід (3.114). Вихід 80%, рожевий порошок, Т_{пл.}=300–302°С (водн. ДМФА), Т_{пл. гідрату}=220–222°С (водн. MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3369; 3348 (NH₂); 1615 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.86 (2H, уш с, 2СНО); 9.14 (1H, уш с) та 8.85 (1H, уш с, NH₂); 8.20 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 7.79–7.86 (2H, м, H Ar); 7.69 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 7.53 (1H, т, ³*J*=7.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 185.8 (2СНО); 167.3; 156.5; 152.8; 134.4; 125.2; 123.2; 118.2; 114.5; 106.8; 91.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 216 [M+H]⁺ (83). Мас-спектр (БША+NaI) *m/z* (*I*_{від}, %): 238 [M+Na]⁺ (60). Знайдено, %: С 66.89; H 4.18; N 6.46. С₁₂Н₉NO₃. Розраховано, %: С 66.97; H 4.22; N 6.51.

(4-Аміно-6,8-діїзопропіл-2*H*-хромен-2-іліден)малональдегід (3.115). Вихід 84%, світло-сірий порошок, Т_{пл.}=295–296°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3323 (NH₂), 2959 (аліфат С-Н), 1692 (СНО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.77 (2H, уш с, 2СНО); 9.00 (1H, уш с) та 8.74 (1H, уш с, NH₂); 7.92 (1H, с, H Ar); 7.81 (1H, с, H Ar); 7.59 (1H, с, H-3); 3.65–3.69 (1H, м, С<u>Н</u>(СН₃)₂); 2.98–3.02 (1H, м, С<u>Н</u>(СН₃)₂); 1.24–1.30 (12H, м, 2СН(С<u>Н</u>₃)₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 186.1 (2СНО); 165.8; 157.4; 148.5; 145.2; 137.5; 129.9; 117.7; 113.9; 106.9; 91.7; 33.4; 26.4; 23.8; 22.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 299 [M]⁺ (8). Знайдено, %: С 72.08; H 6.97; N 4.62. С₁₈Н₂₁NO₃. Розраховано, %: С 72.22; H 7.07; N 4.68. (4-Аміно-2Н-бензо[g]хромен-2-іліден) малональдегід (3.116). Вихід 54%, жовтий порошок, Т_{пл.}=232–234°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3307 (NH₂); 3032; 2923–2865; 1649 (С=О); 1574. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, 20°С, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.95 (2H, с, СНО); 9.17 (1H, с) та 8.95 (1H, с, NH₂); 8.84 (1H, с, Ar); 8.15 (1H, с, Ar); 8.04 (1H, д, ³*J*=8.3, Ar); 7.98 (1H, д, ³*J*=8.4, Ar); 7.79 (1H, с, Ar); 7.68 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar); 7.59 (1H, т, ³*J*=8.0, Ar). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, 60°С, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.95 (2H, с, СНО); 9.00 (2H, уш с, NH₂); 8.85 (1H, с, Ar); 8.14 (1H, с, Ar); 8.04 (1H, д, ³*J*=8.3, Ar); 7.99 (1H, д, ³*J*=8.4, Ar); 7.79 (1H, с, Ar); 7.68 (1H, т, ³*J*=7.0, Ar); 7.59 (1H, т, ³*J*=8.0, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 186.1; 167.9; 156.3; 148.7; 135.2; 129.5; 129.0; 128.6; 127.2; 126.4; 124.1; 114.3; 114.0; 107.4; 90.8. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 266 [M+H]⁺ (14). Знайдено, %: С 72.51; H 4.25; N 5.34. C₁₆H₁₁NO₃. Розраховано, %: С 72.45; H 4.18; N 5.28.

N'-[2-(1-форміл-2-оксоетиліден)-6,8-діїзопропіл-2*H*-хромен-4-іл]-*N*,*N*диметилімідофорамід (3.117). Сіль 3.112 (1.22 г, 0.002 моль) розчиняють 15 мл метанолу та охолоджують до 0°С (охолодження льодом з NaCl). При інтенсивному перемішуванні повільно додають 20 мл 15%-вого розчину NaOH протягом 10 хв та фільтрують осад, що утворився. Вихід 0.4 г (57%), жовтий порошок, Т_{пл.}=183–185°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, 20°С, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 9.97 (2H, уш с, 2CHO); 7.90 (1H, с, H Ar); 7.83 (1H, с, H Ar); 7.67 (1H, с, H-3); 7.44 (1H, с, CH); 3.15 (3H, с, CH₃); 3.11 (3H, с, CH₃); 3.62–3.67 (1H, м, C<u>H</u>(CH₃)₂); 2.97–3.02 (1H, м, C<u>H</u>(CH₃)₂); 1.24–1.30 (12H, м, 2CH(C<u>H₃)₂).</u>

N-Метил-N-({[(4Z)-2-феніл-4Н-хромен-4-іліден]аміно}метилен)метанамініум перхлорат (3.118). Реагент Вільсмайєра-Хаака готують із POCl₃ (0.92 мл, 0.01 моль) та ДМФА (2.3 мл, 0.03 моль) при охолоджені льодом. Сполуку **3.56** (0.72 г, 0.003 моль) при перемішуванні та охолоджені льодом додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні на водяній бані при 80° С впродовж 1.5 год. Після цього реакційну суміш охолоджують до 10°С та додають 15% водний розчин NaClO₄ (10 мл). Осад, що утворився фільтрують, сушать та кристалізують з метанолу. Вихід 67%, жовтий порошок, Т_{пл.}=210–213°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 1630–1640 (С=N); 1614 (С=С); 1597. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.23 (1H, c, N-C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂), 8.51–8.58 (1H, м, H Ar), 8.29–8.35 (2H, м, H Ar), 8.07 (1H, c, H-3), 8.01–8.13 (2H, м, H Ar), 7.62–7.82 (4H, м, H Ar), 3.52 (3H, c, CH₃), 3.49 (3H, c, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 166.4; 164.7; 161.6; 155.0; 136.4; 133.5; 130.2; 129.3; 127.3; 127.2; 125.7; 121.2; 118.6; 101.1; 42.9; 36.7. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 277 [M]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

2-Феніл-4Н-хромен-4-імін (3.119). Сіль **3.118** (0.002 моль) розчиняють в 5 мл гарячого ДМФА. До розчину, що утворився додають 1.5 мл 15%-го розчину NaOH та інтенсивно перемішують при 70°С протягом 5 хв. Відфільтровують осад, що утворився. Якщо осад не випадав, то реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Вихід 78%, білий порошок, T_{nn} =68–70°С (T_{nn} =66–67°С [151]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.00 (1H, с, NH), 8.12–8.19 (1H, м, H Ar), 7.83–8.01 (2H, м, H Ar), 7.45–7.66 (5H, м, H Ph), 7.33–7.37 (1H, м, H Ar), 6.87 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 178.1; 155.9; 152.2; 133.1; 130.9; 129.4; 127.8; 126.2; 125.1; 121.1; 118.2; 117.3; 94.0. Мас-спектр (БША), *m/z* ($I_{від}$, %): 222 [M+H]⁺ (100). Мас-спектр (БША+NaI), *m/z* ($I_{від}$, %): 244 [M+Na]⁺ (36).

N-[(4-Хлор-3,5,6,7-тетрагідроспіро[1,3-бензоксазин-2,10-циклогексан]-8-іл)метилен]-N-метилметанамініум перхлорат (3.121). Реагент Вільсмайєра-Хаака готують із POCl₃ (2.76 мл, 0.03 моль) та ДМФА (6.9 мл, 0.09 моль) при охолоджені льодом. Сполуку **3.120** (2.0 г, 0.009 моль) при перемішуванні та охолоджені льодом додають до реагенту Вільсмайєра-Хаака. Реакційну суміш перемішують 0.5 год за кімнатної температури. Після цього реакційну суміш охолоджують до 10°С та додають 15% водний розчин NaClO₄ (10 мл). Осад, що утворився фільтрують, сушать та кристалізують з *i*-PrOH. Вихід 2.38 г (67%), жовті кубічні кристали, $T_{пл.}$ =180–182°С. ІЧ спектр (KBr таблетки, v, см⁻¹): 3263 (N-H), 2934–2862 (аліфат. С-H), 1637. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.05 (1H, уш с, NH), 7.95 (1H, с, C<u>H</u>=N⁺(CH₃)₂), 3.43 (6H, с, CH=N⁺(C<u>H</u>₃)₂), 2.64–2.68 (2H, м, CH₂), 2.40–2.44 (2H, м, CH₂), 1.47–1.99 (12H, м, 6CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСОd₆/CCl₄), δ, м. д.: 165.7; 157.2; 143.9; 100.6; 99.2; 21.4; 21.8; 23.5; 89.5 (C-2); 32.0; 24.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 297 [M(³⁷Cl)]⁺ (34), 295 [M(³⁵Cl)]⁺ (100). Мікроаналіз не проводився для того, щоб уникнути можливий вибух.

(Z)-1-(4-Хлор-6,7-дигідроспіро[1,3-бензоксазін-2,1'-циклогексан]-8(5H)-іліден)-N,N-диметилметанамін (3.122). Речовину 3.121 (1 г, 0.0025 моль) розчинять у 5 мл метанолу та додають 15%-вий водний розчин гідроксиду натрію. Перемішують 5 хвилин при помірному нагріві. Охолоджують до кімнатної температури та додають 3 мл води. відфільтровують осад. Вихід 0.65 г (87%), жовтий порошок, T_{пл}=91-93°C (водн. MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄), б, м. д. (*J*, Гц): 6.68 (1H, c, =CH-N(CH₃)₂), 2.50–2.54 (2H, м, CH₂), 2.98 (6H, с, N(CH₃)₂), 2.23–2.27 (2H, м, CH₂), 1.38–1.84 (12H, м, 6CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆/CCl₄), δ, м. д.: 157.1; 153.7; 140.4 (CH-N(CH₃)₂); 98.0; 96.8; 92.3 (C-2); 42.9 (2CH₃); 34.1 (CH₂); 24.9 (CH₂); 24.5 (CH₂); 23.7 (CH₂); 22.5 (CH₂); 21.5 (CH₂). Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 (100 МГц, ДМСО-d₆/ССl₄), б, м. д.: 140.0 (<u>С</u>Н-N(CH₃)₂); 42.5 (2CH₃); 33.7* (CH₂); 24.4* (CH₂); 24.0* (CH₂); 23.2* (CH₂); 22.0* (CH₂): 21.0* (CH₂). *сигнали в протифазі. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 296 [M(³⁷Cl)]⁺ (26), 294 [M(³⁵Cl)]⁺ (79). Знайдено, %: С 65.09; Н 7.80; N 9.45. C₁₆H₂₃ClN₂O. Розраховано, %: С 65.18; Н 7.86; N 9.50.

9-Хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридин (3.125). **Метод** А. Зміщують 2.17 г (0.01 моль) сполуки **3.62** з 1 мл ДМФА. До отриманої суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайєра-Хаака, отриманий з 6 мл ДМФА і 2.75 мл (0.03 моль) РОСІ₃ при охолодженні льодом. Через 10-15 хвилин з реакційної маси починає випадати жовтий осад. Реакція повністю закінчується через 1 год. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки **3.126**. Вихід 2.17 г (100%), жовтий осад, Т_{пл.}=68–70°С (Т_{пл.}=68–70°С [161]). Спектральні

характеристики відповідають літературним [161]. Аналогічно отримують сполуки **3.126** та **3.127** – виходи кількісні.

Метод Б. Змішують 1.99 г (0.01 моль) сполуки **1.63** з 1 мл ДМФА. До отриманої суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайєра-Хаака, отриманий з 4 мл ДМФА і 1.83 мл (0.02 моль) РОСІ₃ при охолодженні льодом. Через 10-15 хв з реакційної маси починає рясно випадати жовтий осад, реакція повністю закінчується через 30 хв. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки До отриманої. Вихід 2.17 г (100%), жовті кристали, Т_{пл.} 68–70°С. Аналогічно отримують сполуки **3.126** та **3.127** – виходи кількісні.

7-Бром-9-хлор-тетрагідроакридин (3.126). Вихід 2.97 г (100%), жовтий осад, Т_{пл.}=99–101°С (Т_{пл.}=99°С [162]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.04 (1H, д, *J*=8.3, H-5); 7.93 (1H, с, H-8); 7.77 (1H, д, *J*=8.3, H-6); 2.95–3.03 (2H, м, CH₂); 2.83–2.89 (2H, м, CH₂); 1.78–1.86 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 160.1; 148.3; 141.2; 130.1; 129.3; 127.2; 124.2; 123.6; 117.2; 34.1; 28.1; 23.3; 23.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 297 [M]⁺. Знайдено, %: С 52.76; Н 3.79; N 4.75. С₁₃Н₁₁ВгСІN. Розраховано, %: С 52.64; Н 3.74; N 4.72.

5,7-Дибром-9-хлор-тетрагідроакридин (3.127). Вихід 3,75 г (100%), жовтий осад, Т_{пл.}=170–172°С (Т_{пл.}=170–173°С [162]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.94 (1H, с, H-8); 7.81 (1H, с, H-6); 2.95–3.03 (2H, м, CH₂); 2.83–2.89 (2H, м, CH₂); 1.78–1.86 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), 161.7; 148.3; 144.3; 130.1; 129.8; 128.8; 123.3; 122.8; 114.2; 34.1; 28.1; 23.3; 23.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 375 [M]⁺. Знайдено, %: С 41.75; H 2.75; N 3.82. С₁₃H₁₁BrClN. Розраховано, %: С 41.58; H 2.68; N 3.73.

1,3,4,10-Тетрагідроакридин-9(2*H***)-он (1.63)**. Змішують 2.17 г (0.01 моль) сполуки **3.62** з 1 мл ДМФА. До отриманої суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайєра-Хаака, отриманий з 2 мл ДМФА і 0.92 мл (0.01 моль) РОСІ₃ при охолоджені льодом. Через 10-15 хв з реакційної маси починає рясно випадати жовтий осад, реакція повністю закінчується через 30

хв. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки **1.63**. Вихід 1.99 г (100%), безбарвні кристали, Т_{пл.}=358–360°С (Т_{пл.}=355–358°С [108]). Спектральні характеристики відповідають літературним [163]. Аналогічно отримують сполуки **3.123** та **3.124**.

7-Бром-1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2*H***)-он (3.123)**. Вихід 2.78 г (100%), безбарвний осад, Т_{пл.}=365–367°С (циклогексанон) (Т_{пл.}=367°С [162]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.03 (1H, с, H-8); 7.55 (1H, д, *J*=8.3, H-6); 7.45 (1H, д, *J*=8.3, H-5); 2.61–2.70 (2H, м, H-1); 2.31–2.40 (2H, м, H-4); 1.56–1.76 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), 179.1; 150.3; 140.2; 130.1; 129.3; 127.9; 123.2; 118.6; 117.1; 29.3; 26.1; 25.3; 22.2. Масспектр (ЕУ), *m/z*: 277 [M]⁺. Знайдено, %: С 56.25; H 4.43; N 5.09. C₁₃H₁₂BrNO. Розраховано, %: С 56.14; H 4.35; N 5.04.

5,7-Дибром-1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2*H***)-он (3.124)**. Вихід 3.57 г (100%), безбарвний осад, Т_{пл.}=288–289°С (циклогексанон) (Т_{пл.}=287°С [162]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.03 (1H, с, H-8); 7.58 (1H, с, H-6); 2.61–2.0 (2H, м, H-1); 2.31–2.40 (2H, м, H-4); 1.56–1.76 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆): 179.1; 150.3; 140.2; 130.1; 129.3; 127.9; 123.2; 118.6; 117.1; 29.3; 26.1; 25.3; 22.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 357 [M]⁺. Знайдено, %: С 43.86; Н 3.18; N 4.01. С₁₃Н₁₁Вг₂NO. Розраховано, %: С 43.73; Н 3.11; N 3.92.

Рентгеноструктурні дослідження.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.70** (C₁₇H₁₈N₂O₂, M_r=282.33) було проведено при 298 К на дифрактометрі "Xcalibur 3". Дані кристалів: моноклині *a*=14.610(2) Å, *b*=8.8414(8) Å, *c*=12.5150(19) Å, *β*=115.25(2)°, V=1462.2(4) Å³, просторова група $P2_1/c$, Z=4, d_{po3}=1.283 г/см³, µ(MoKα)=0.085 мм⁻¹, F(000)=600, 10870 відображень були зібрані до $2\theta_{макc}$ =58.3°(3477 незалежних, R_{int} =0.046). Структуру розшифровано прямим методом і уточнено на F^2 з програмним забезпеченням Shelx-2013. Положення атомів гідроґену уточнено за моделлю наїзника з U_{i30} = nU_{ek6} атома-носія (n=1.5 для молекули

води і n=2 для решти атомів гідрогену). Атоми гідрогену метильної групи С-17 невпорядковані по двом положенням із рівною заселеністю. Фактори розбіжності wR_2 =0.159 для всіх 3477 даних, R_1 =0.058 для 1720 відображень з $F>4\sigma$ (F). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1051305.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.75**. Кристали (C₂₁H₂₆N₂O₂, M_r 338.44) моноклинні, просторова група $P2_1/c$, при 120 К: a=11.2411(7), b=9.9313(6), c=17.2530(11) Å: $\beta=106.6430(10)^\circ$; V=845.4(2) Å³: Z=4, d_{роз}=1.283 г/см³: μ (МоК α)=0.078 мм⁻¹, F(000)=728. Інтенсивності 23262 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (CCD датчик) (λ (МоКа) 0.71073 Å, ω -scans, 2 θ <60°), і 5367 незалежних відображень (R_{int} 0.0400) були використані для подальшого уточнення. Структура була розшифрована прямим методом та уточнена методом повної матриці найменших квадратів проти F^2 в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (C) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **3.75** уточнення наблизилось до wR_2 0.1314 і *GOF* 1.024 для всіх незалежних відображень (R₁ 0.0461 було розраховано проти F для 3927 спостережуваних відображень І>2 σ (І)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDC 1866102.

Кристали сполуки **3.83** (С₂₀Н₁₈N₂O₂, M_r=318.36) моноклинні, просторова група *P2₁/c*, при 120 К: *a*=11.7875(6) Å, b=6.1475(3) Å, *c*=21.3522(11) Å, β 96.5170(10), *V*=1537.26(13) Å³, Z=4, d_{ро3}=1.376 г/см³: μ (МоК α)=0.090 мм⁻¹, F(000)=672. Інтенсивності 19768 відображень вимірювали на дифрактометрі Вгикег АРЕХ 2 Duo (ССD датчик) (І(Мо*K*а) 0.71073 Å, ω -scans, 2q<60°), і 4484 незалежних відображень [R_{int}=0.0592] були використані для подальшого уточнення. Структура була розшифрована прямим методом та уточнена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **3.83** уточнення наблизилось до *w*R₂ = 0.1348 і GOF=1.028 для всіх незалежних

відображень (R_1 =0.0487 було розраховано проти *F* для 3088 спостережуваних відображень I>2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1874393.

Кристали сполуки **3.84** (C₂₁H₂₀N₂O₂,M_r=332.39) моноклинні, просторова група *P2*₁/*c*, при 120 К: *a*=15.755(2) Å, b=9.0624(13) Å, *c*=12.5984(19) Å, *β* 107.711(4), *V*=1713.6(4) Å³, Z=4, d_{роз}=1.288г/см³: μ (МоК α)=0.084 мм⁻¹, F(000)=704. Інтенсивності 14127 відображень вимірювали на дифрактометрі Вгикег АРЕХ 2 Duo (CCD датчик) (l(MoKa) 0.71073 Å, ω -scans, 2q<61°), і 5069 незалежних відображень [R_{int} = 0.0559] були використані для подальшого уточнення. Структура була розшифрована прямим методом та уточнена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **3.84** уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **3.84** уточнения наблизилось до *w*R₂=0.1432 і GOF=0.986 для всіх незалежних відображень (R₁ = 0.0553 було розраховано проти *F* для 3048 спостережуваних відображень I > 2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування CCDC 1874392.

Кристали сполуки **3.85** (С₂₂Н₂₂N₂O₂, M_r=346.41) моноклинні, просторова група *P2*₁/*n*, при 120 К: *a*=8.1416(4) Å, b=16.8250(8) Å, *c*=13.0219(6) Å, β 93.2860(10), *V*=1780.84(15) Å³, Z=4, d_{po3}=1.292 г/см³: µ(МоКа)=0.083 мм⁻¹, F(000)=736. Інтенсивності 23554 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (ССD датчик) (l(МоКа) 0.71073 Å, ω -scans, 2q<60°), і 5202 незалежних відображень [R_{int}=0.0306] були використані для подальшого уточнення. Структура була розшифрована прямим методом та уточнена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (С) було розраховано та уточнена відображень (R₁=0.0440 було розраховано проти *F* для 3048 спостережуваних

відображень I > 2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1874394.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.114** (2(C₁₂H₉NO₃)·H₂O, M_r=448.42) було проведено при 298 К на дифрактометрі "Xcalibur 3". Дані кристалів: моноклині *a*=14.8086(8) Å, *b*=6.8292(4) Å, *c*=21.3683(10) Å, β =105.613(5)°, *V*=2081.2(2) Å³, просторова група *P2₁/n*, *Z*=4, d_{po3}=1.431 г/см³, μ (MoK α)=0.107 мм⁻¹, F(000)=936, 13830 відображень були зібрані до $2\theta_{макc}$ =57.2° (4255 незалежних, *R_{int}*=0.057). Структуру розшифровано прямим методом і уточнено на *F*² з програмним забезпеченням Shelx-2013 []. Положення атомів гідрогену уточнено за моделлю наїзника з *U_{i30}=nU_{еке}* атоманосія (n=1.5 для молекули води і n=2 для решти атомів гідрогену). Фактори розбіжності *wR*₂=0.131 для всіх 4255 даних, *R_I*=0.056 для 2239 відображень з *F*>4 σ (F). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування CCDC 1051306.

Кристали **3.121** моноклині, C₁₆H₂₄N₂OCl⁺·ClO₄⁻, при 120 К *a*=24.667(3) Å, b=14.1313(18) Å, c=20.611(3) Å, $\beta=93.473(3)^{\circ}$, V=7171.3(15) Å³, M_r=395.27, =16, просторова група C2/с, d_{po3} =1.464 г/см³, μ (МоК α)=0.392 мм⁻¹, F(000)=3328. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 17805 відображень (7319 незалежних, R_{int}=0.053) виміряні на автоматичному дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (MoKα, графітовий монохроматор, CCD детектор, *ω*-сканування, 2_{θмакс}=52.792°). Структуру розшифровано прямим методом і уточнено на F^2 з програмним забезпеченням Shelx-2013 []. Положення атомів гідрогену уточнено за моделлю наїзника з $U_{i30}=nU_{e\kappa\theta}$ атоманосія (n=1.5 для молекули води і n=2 для решти атомів гідрогену). Структура уточнена по F² повноматричним МНК в анізотропоному наближені для негідрогених атомів до wR₂=0.161 по 7319 відображенням (R₁=0.065 по 5138 відображенням з F>4σ(F), S=1.10). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDC 1051304. Усі кристалографічні розрахунки було виконано із використанням програмного забезпечення SHELX [164, 165].

РОЗДІЛ 4 ПЕРЕГРУПУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ХІНАЗОЛОН-4-ОНІВ ТА 1,3-БЕНЗОДІОКСИН-4-ОНІВ В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА

В попередньому розділі розглянуто перегрупування заміщених 1,3бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, яке приводить до утворення (бензо)ксантенів та акридинів, відповідно. На прикладі цих двох гемінальних систем з варіюванням положень атомів окситену та нітрогену було відкрито дві нові реакції – одна з яких виявилася абсолютно новою, а друга дозволяє отримувати заміщені акридони з кількісним виходом, що до цього було невідомо. Положення атомів оксиґену та нітрогену в гемінальних системах 1,3- та 3,1-бензоксазинів критичним чином впливає не лише на утворення ксантенової або акридинової гетероциклічних систем, відповідно, а й на умови проведення реакцій. В інших рівних умовах, утворення заміщених ксантенів потребує нетривалого нагріву при 80°С 1,3-бензоксазину, а для 3,1-бензоксазину достатньо кімнатної температури впродовж 1 години. Ця різниця обумовлена двома факторами: гетероатомом, стабілізуючим карбокатіон (див. Схема 3.16 та 3.30) та гетероатомом, безпосередньо зв'язаним з карбонільною групою. В обох цих гемінальних системах присутні різні гетероатоми, тому для цілосності картини дослідження необхідно було вивчити гемінальні системи, які мають однакові гетероатоми. Саме дослідженню цього питання і присвячено цей розділ. В ньому розглянуто реакційну здатність заміщених хіназолон-4-онів та 1,3бензодіоксин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака.

4.1. Синтез заміщених хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів

Синтезу та вивченню біологічної активності заміщених хіназолон-4-онів присвячено багато робіт [104, 166, 167, 168]. Їх синтезують з нітрилу [103, 169– 175] та аміду [176–178] антранілової кислоти, за допомогою протонних [179– 196] та кислот Льюїса [197–201], лугів [191, 192, 202], а також без каталізатору [203, 204]. Реакцію проводять у воді [205–209] та органічних розчинниках [210–214], а також без розчинника [215–220], при кімнатній температурі та при нагріванні [221–226], а також за допомогою ультразвуку [227–229]. Мною синтез хіназолон-4-онів проводився з комерційно доступного ізатину, який спочатку окислювався перекисом водню в оцтовій кислоті до ізатового ангідриду [230], а далі оброблявся концентрованим розчином амоніаку з утворенням аміду антранілової кислоти **4.1**. Останній при конденсації з кетонами в присутності *p*-TsOH утворює заміщені хіназолон-4-они з високими виходами (Схема 4.1) [231].

Схема 4.1



1.56, 4.2, 4.3

4.2 – R=R'=Me (93%); **1.56** – R+R'=(CH₂)₅ (95%); **4.3** – R+R'=(CH₂)₄ (85%)

Константи синтезованих сполук **1.56**, **4.2**, **4.3** співпадають з літературними даними [167, 204].

Похідні 1,3-бензодіоксин-4-онів було синтезовано з саліцилату натрію через відповідний хлорангідрид [232], який при взаємодії з циклічними кетонами утворює похідні **4.4–4.6** з помірними виходами (Схема 4.2). Сполука **4.5** описана в літературі [233], а сполуки **4.4** та **4.6** синтезовано аналогічним способом.

Схема 4.2



4.4 – n=1 (54%); **4.5** – n=2 (52%); **4.6** – n=3 (65%)

Будову сполук **4.5–4.6** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹³С цих сполук характерним є сигнал вузлового атому карбону, зміщеного в слабке поле до ~106 м. д., що свідчить про зв'язок цього атому карбону з двома атомами оксиґену.

4.2. Формілювання заміщених піримідин-4-онів

Під час дослідження формілювання сполуки **4.2** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака було виділено сполуку **4.7**, яка утворилася в результаті розкриття піримідинового циклу з подальшим формілюванням проміжного інтермедіату (Схема 4.3). Структуру сполуки 4.7 встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В мас-спектрі з іонізацією електронами присутній пік молекулярних іонів з m/z 259 [M]⁺ (35%).

Схема 4.3



Згідно даних ЯМР ¹Н сполуки **4.7**, які було отримано в CDCl₃, атом гідрогену формільної групи проявляється у вигляді дублету при 9.96 м. д. (КССВ ${}^{3}J$ =7.0 Гц), а сигнал сусідньої групи CH має хімічний зсув 6.77 м. д. (КССВ ${}^{3}J$ =7.0 Гц). Атом гідрогену NH за рахунок спряження з формільною групою та утворення водневих зв'язків з атомом нітрогену амідину та атомом оксигену формільної групи сильно дезекранований і резонує в слабкому полі у вигляді синглету при 12.26 м. д. Саме цей сигнал вказує на утворення Z-конфігурації єнамінформільного фрагменту, в противному випадку сигнал NH мав би не такий великий хімічний зсув. Про наявність диметиламідинового фрагменту свідчать синглетний сигнал при 3.15 м. д., що відповідає двом метильним групам NMe₂ та сигнал CH цього фрагменту при 7.57 м. д. у вигляді синглету. Атоми гідрогену метильної групи біля подвійного зв'язку мають хімічний зсув 2.53 м. д. Чотири ароматичні атоми гідрогену резонують в діапазоні 6.82–8.20 м. д.

Механізм даної взаємодії можна представити наступним чином (Схема 4.4). На схемі 4.4 представлені межові структури, які на погляд автора, слід було навести для більшої наочності. На першій стадії, при взаємодії сполуки **4.2** з реагентом Вільсмайєра-Хаака, утворюється сіль імідоїлхлориду, яка за рахунок сусіднього атому нітроґену розкривається за зв'язком C-N⁺, і після

відщеплення протону утворюється інтермедіат **А**. Цей інтермедіат формілюється хлорімінієвою сіллю за двома положеннями до інтермедіату **Б**, який після лужного гідролізу утворює кінцевий продукт **4.8**. На схемі 4.4 наведені межові структури, щоб пояснити чому гідроліз відбувається саме таким чином, що біля амідної групи залишається амідиновий фрагмент, а в єнаміновому фрагменті відбувається гідроліз до формільної групи.

Схема 4.4



Для інтермедіату **Б** можна записати межові структури, в яких позитивний заряд амідинового фрагменту стабілізується атомом хлору (межова структура **Б'**) та ароматичною системою, особливо атомом нітрогену в *орто*-положені (межова структура **Б''**). Саме таке розподілення заряду приводить до гідролізу імідоїлхлоридної та диметиламінної груп з утворенням сполуки **4.8**. Вагомий внесок межової структури **Б'** доводиться результатом гідролізу цієї групи, оскільки в даному випадку диметиламідиновий фрагмент залишається в структурі продукту **4.7** на відмінну від сполуки **2.51**, де таке угрупування гідролізується до іміду (Схема 2.23).
Збільшення часу реакції до 10 днів, а також підвищення температури до 60°С впродовж двох годин не змінює напрямок реакції, і утворюється сполука **4.7**.

Взаємодією спірану **1.56** з реагентом Вільсмайєра-Хаака протягом однієї доби за кімнатної температури, після нейтралізації розчином амоніаку, було виділено імідоїлхлорид **4.8** з високим виходом (Схема 4.5).

Схема 4.5



Будову сполуки **4.8** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Сполука **4.8** виявилася нестійкою, і через 2 доби вона червоніє, а через 4 доби осмолюється. У зв'язку з цим було вирішено встановити, що відбудеться зі сполукою **4.8** при нагріванні. Сполуку **4.8** нагрівав у відкритому тиглі без розчинника при 120°C впродовж 20 хв, в результаті такої маніпуляції утворюється гідрохлорид нітрилу антранілової кислоти **4.9** з високим виходом (Схема 4.6).

Схема 4.6



Утворення гідрохлориду нітрилу антранілової кислоти доведено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Температура плавлення та спектри ЯМР (у вигляді основи) співпадають з літературними даними [234, 235]. Очевидно, що реакція перебігає через інтермедіат **A**, який гідролізується вологою повітря до сполуки **4.9** та циклогексанону.

З урахуванням вище наведених фактів, вирішено було провести реакцію формілювання сполуки **1.56** при підвищеній температурі (100°С). Результатом такої взаємодії виявилась сполука **4.10**, яку вдалось виділити із задовільним виходом (Схема 4.7).

Схема 4.7



Згідно даних ЯМР ¹Н, отриманих в ДМСО, сигнал амідного атому гідроґену через спряження з карбонільною групою та подвійним зв'язком, а також за рахунок утворення водневого зв'язку з імінним атомом нітроґену має хімічний зсув 12.17 м. д. Іншим характеристичним сигналом є пік атому гідроґену алкенового СН, який резонує у вигляді синглету при 5.30 м. д. Також в спектрі ЯМР ¹Н присутні сигнали чотирьох ароматичних атомів гідроґену в слабкому полі та складний масив піків аліфатичних атомів гідроґену в сильному полі. В мас-спектрі (іонізація в режимі БША) присутній пік протонованих молекул з m/z 297 [М+Н]⁺ (100%).

Механізм перетворення **1.56**→**4.10** при 100°С представлений на схемі 4.8. Першою стадією реакції є утворення солі імідоїлхлориду, яка потім розкривається за зв'язком С-N до інтермедіату А. Цей інтермедіат, після відщеплення протону, переходить в інтермедіат Б. Після цього відбувається міжмолекулярна взаємодія між цими інтермедіатами за рахунок атаки неподіленої електронної пари імідоїлхлоридного атому нітрогену (інтермедіат **Б**) по π^* -орбіталі C-N⁺ (інтермедіат **A**), в результаті якої утворюється проміжна сполука **B**. В результаті переносу протону від атому нітрогену імідоїлхлоридного фрагменту до атому нітрогену в ариламіні реалізується можливість взаємодії lp(N)_{імідхлорид} $\rightarrow \sigma^*_{C-N^+}$ амін, яка приводить до розриву зв'язку C-N⁺ та утворенню продукту **4.10**, а також нітрилу антранілової кислоти.

Схема 4.8



Зменшенням температури реакції до 40°С для сполук **1.56** та **4.3**, а також збільшенням кількості реагенту Вільсмайєра-Хаака було синтезовано очікувані заміщені хіназолони **4.11** та **4.12** з хорошими виходами (Схема 4.9).

Схема 4.9



Структура сполук **4.11** та **4.12** доведена за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. Характеристичним в спектрах ЯМР ¹Н цих сполук, записаних в ДМСО, є сигнал атому гідрогену СН хіназолонового циклу у вигляді синглету при 8 м. д., а також сигнал алкенового СН у вигляді мультиплету з хімічним зсувом 6 м. д. В мас-спектрі цих сполук (іонізація в режимі БША) присутні піки протованих молекул зі 100% інтенсивністю.

Неможливість міграції подвійного зв'язку, після утворення імідоїлхлориду в сполуці **2.12** (як це відбувається на схемі 146, ст. 71), робить її структурно дуже схожою з ароматичним хіназолоном **1.56**. При формілювані сполуки **2.12** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури впродовж 4 днів з низьким виходом була виділена сполука **4.13** (Схема 4.10). Тобто реакція відбувається аналогічно вищенаведеній (Схема 4.9).

Схема 4.10



Будову сполуки **4.13** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Додатково було виконано ЯМР експеримент DEPT-135 та рентгеноструктурне дослідження (рис. 4.1). В спектрі ЯМР ¹Н (в ДМСО) сигнал хіназолонового атому гідрогену СН проявляється при 8.11 м. д., а алкеновий СН у вигляді мультиплету – при 6.08– 6.13 м. д. В спектрі ЯМР ¹³С ці атоми карбону мають хімічні зсуви 151.1 та 130.9 м. д., відповідно (віднесення зроблені за допомогою ЯМР експерименту DEPT-135). В мас-спектрі цієї сполуки (іонізація в режимі БША) присутній пік протованих молекул з m/z 260 [М+Н]⁺ (100%).

Згідно даних рентгеноструктурного дослідження, кристал 4.13 являє собою кристалогідрат складу 1:1. Циклогексеновий замісник сильно

розвернутий відносно піримідинового циклу, про що свідчить значення торсійного кута C2-N2-C10-C11 -95.9 (4)°, а також розпорядкований за двома конформаціями твіст-ванна A і B. Таке значення торсійного кута C2-N2-C10-C11 викликано міжатомним відштовхуванням атомів гідрогену метильних груп з одного боку та атомів гідрогену циклогексенового циклу з другого боку. Майже перпендикулярним розташуванням піримідинового та циклогексенового циклів пояснюється те, що єнаміновий фрагмент в сполуці 4.13 в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака не формілюється, так як неподілена електронна пара атому нітрогену не може спрягатись з подвійним зв'язком.



Рис. 4.1. Будова сполуки **4.13** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Скоріше за все, відсутність формілювання за єнаміновим фрагментом в сполуках **4.11** та **4.12** пояснюється аналогічним чином, але в них відштовхування замісників відбувається за рахунок атомів гідроґену ароматичного та циклогексенового циклів, хоча і в меншому ступені.

На прикладі утворення сполуки **4.11** розглянемо механізм цієї реакції (Схема 4.11). На першій стадії взаємодії реагенту Вільсмайєра-Хаака зі сполукою **1.56** утворюється сіль імідоїлхлориду, яка розкривається за зв'язком С-N до інтермедіату **A**. Після відщеплення протону і формілювання за атомом

нітрогену імідоїлхлориду утворюється інтермедіат **Б**. Просторова близькість неподіленої електронної пари імінного атому нітрогену та позитивно зарядженого амідинового фрагменту приводить до циклізації, і після переносу протону утворюється проміжна сполука **В**. При нейтралізації реакційної суміші розчином соди відбувається гідроліз лабільних груп з утворенням кінцевого продукту **4.11**.

Схема 4.11



Аналізуючи механізм реакції, представлений вище (Схема 4.11), становиться ще більш зрозумілішим інертність єнамінового фрагменту до дії хлорімінієвої солі. Це знову же пояснюється розташуванням циклогексенового циклу відносно біциклічного фрагменту. Відштовхування між атомами гідрогену циклогексенового циклу та диметиламіногрупи розвертає циклогексеновий цикл із планарного розташування з біциклічним фрагментом, тим самим порушує спряження між неподіленою електронною парою атому нітроґену та подвійним зв'язком.

В літературі є відомості про дуже схожу реакцію між спіраном **1.56** та оцтовим ангідридом в піридині, в результаті якої утворюється аналогічна гетероциклічна система (Схема 1.38) [112, 113]. Крім того, в статях описано багато трансформацій гемінальної системи хіназолон-4-онів під дією оцтового ангідриду [114], що доводить багатовекторність реакцій на основі гемінального азину **1.56** та подібних, що показано і в моїй дисертації.

При взаємодії спірану 1.56 з реагентом Вільсмайєра-Хаака при кімнатній температурі протягом однієї доби утворюється імідоїлхлорид 4.8 (після нейтралізації водним амоніаком). Сполука 4.8 при температурі 120°С впродовж 20 хв утворює гідрохлорид нітрилу антранілової кислоти. Спіран **1.56** при реакції з реагентом Вільсмайєра-Хаака при 40°С зазнає внутрішньомолекулярне перегрупування з утворенням сполуки 4.11. Таке перегрупування не відбувається для сполуки 4.2 через можливість формілювання єнамінового фрагменту, так як підхід формілюючого агенту до алкенового фрагменту в її структурі просторово не ускладнений (Схема 4.4, інтермедіат Б). Після формілювання цього фрагменту, за рахунок спряження з електроноакцепторною групою, енергії неподіленої пари електронів атому нітрогену не достатньо для циклізації з амідиновим фрагментом.

4.3. Перегрупування заміщених 1,3-бензодіоксин-4-онів в умовах реакціїВільсмайєра-Хаака

Взаємодією 1,3-бензодіоксин-4-онів **4.4–4.6** з 3-х кратним надлишком реагенту Вільсмайєра-Хаака при 110°С впродовж 5 год з подальшим додаванням перхлорату натрію синтезовано очікувані заміщені ксантени **4.14– 4.16** з помірними виходами (Схема 4.12).

Схема 4.12



4.14 – n=1 (57%); **4.15** – n=2 (43%); **4.16** – n=3 (55%)

Згідно даних ЯМР ¹Н, отриманих в ДМСО, характеристичним для сполук **4.14–4.16** є поява сигналу при 8.7 м. д., який відповідає азометиновій групі СН, та сигнали атомів гідрогену двох метильних груп при 3.6 та 3.5 м. д. Характеристичним в спектрі ЯМР ¹³С цих сполук є відсутність сигналу вузлового атому карбону, що вказує на перебудову карбонового остову. В масспектрі сполук **4.14–4.16** (іонізація в режимі БША) присутні піки молекулярних іонів катіонної частини молекул зі 100%-вою інтенсивністю.

Механізм даної реакції представлений на схемі 4.13. При взаємодії спіранів 4.4–4.6 з реагентом Вільсмайєра-Хаака утворюються проміжні сполуки **A**, які є дуже нестійкими сполуками і при високій температурі зазнають перетворення до інтермедіатів **Б**. Перехід $A \rightarrow F$, скоріше за все, це лімітуюча стадія цієї реакції, який обумовлений атакою неподіленої пари електронів атому оксигену по σ^* -орбіталі C-O⁺. Після відщеплення протону від позитивно заряджених інтермедіатів **Б** відбувається циклізація до хромононів **B**, які в умовах реакції хлоруються до пірилієвих солей **Г**. Відщеплення протону з подальшим формілюванням приводить до утворення кінцевих продуктів **4.14–4.16**, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів.

Схема 4.13



Таким чином, відкрито нову реакцію 1,3-бензодіоксин-4-онів, яка в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака приводить до глибокої перебудови карбонового скелету з утворенням раніше невідомих похідних ксантенів.

4.4. Порівняльний аналіз поведінки чотирьох гетероциклічних систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака

В цьому та попередньому розділах було розглянуто взаємодію реагенту Вільсмайєра-Хаака з чотирма гемінальними системами з варіюванням атомів оксиґену та нітроґену. Встановлено, що кожна з цих гемінальних систем веде себе по різному в умовах реакції формілювання.

Розглянемо ці реакції на прикладі сполук **3.11**, **3.62**, **1.56** та **4.5** (Схема 4.14). Необхідно зазначити, що для сполуки **1.56** буде розглянуто лише

перегрупування, оскільки ця система, як було наголошено раніше, має багато точок варіації.



 $X = OCHNMe_2 \text{ or } OPOCl_2 \text{ or } Cl$



Необхідною умовою для перебігу рециклізацій є наявність гемінальної дигетероатомної системи. Ця умова є необхідною, але не достатньою для протікання перегрупувань – також необхідна карбонільна група, яка входить до складу лактонної чи лактамної груп з одним із гетероатомів гемінальної системи. Саме за цієї функціональною групою відбувається перша атака хлорімінієвою сіллю з утворенням імідоїлхлориду (інтермедіати **3.11A** та **1.56A**) або оксонієвого іону (інтермедіати **3.62A** та **4.5A**). Безсумнівно, утворення оксонієвих іонів відбувається значно гірше, ніж утворення імідоїлхлоридів, через значно слабшу донорність електронів атому оксигену. Далі відбувається розкриття гетероциклічного циклу за рахунок впливу електронів другого гетероатому. Найлегше всього розкриваються цикли 3,1-бензоксазину **3.62A** та хіназолон-4-ону **1.56A** за рахунок більш сильного донору електронів (атому нітрогену). Далі слідує розкриття 1,3-бензоксазину **3.11A** і складніше всього розкривається гемінальна система в 1,3-діоксані

4.5А. Відмінність в розкритті гетероциклічних циклів 1,3-бензоксазину 3.11А та 1,3-діоксану 4.5А полягає в легкості утворення оксонієвого іону – імідоїлхлорид 3.11А утворюється набагато легше. Після відщеплення протону утворюються проміжні сполуки 3.11В, 3.62В, 1.56В та 4.5В. Інтермедіати 3.11В та 1.56В формілюються за імінним атомом нітрогену хлорімінної групи з утворенням проміжних сполук 3.11Г та 1.56Г. У випадку інтермедіатів 3.62В та 4.5В (де відсутня хлорімінієва група) відбувається внутрішньомолекулярне ацилювання з утворенням сполуки 1.63 та інтермідіату 4.5Г. Інтермедіати 3.11Г та 1.56Г циклізуються по різному через наявність в них різних гетероатомів. У випадку 3.11Г циклізація позитивно зарядженого амідину неможлива за атомом оксигену, тому відбувається взаємодія вінілового етеру з хлорімідним угрупуванням, і через декілька стадій (формілювання в том числі) утворюється кінцевий продукт 3.66. У випадку 1.56Г відбувається циклізація між імінним атомом нітроґену та позитивно зарядженим амідином, і, після нейтралізації з елімінуванням диметиламіну, утворюється кінцевий продукт 4.11. Сполука 1.63 та інтермедіат 4.5Г після хлорування та формілювання утворюють кінцеві продукти 3.125 та 4.15, відповідно.

Таким чином, було встановлено, що ароматичні гемінальні дигетероатомні системи з варіюванням атомів нітроґену та оксиґену абсолютно по різному ведуть себе в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Так, похідні 1,3-бензоксазинів та 1,3-діоксанів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака трансформуються до похідних ксантенів, а заміщені 3,1-бензоксазини та бензопіримідони, в подібних умовах, зазнають перетворень до похідних акридинів та хіназолонів, відповідно.

Експериментальна частина до розділу 4

Спектри ЯМР¹Н та ¹³С записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) у ДМСО-d₆ або CDCl₃, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (б=2.50 м. д. та 7.26 м. д.; 39.50 м. д. та 77.16 м. д. для ¹Н та ¹³С, відповідно). Мас-спектри отримано на приборі МХ1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Kratos MS 30 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз проводили на приладі LECO СНN-900. Точки плавлення замірювали за допомогою цифрового апарату Electrothermal 9100 Digital Melting Point або приладу Тіле. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, CHCl₃/MeOH, або CHCl₃/*i*-PrOH, в якості елюентів.

4*H***-Спіро**[**1,3-бензодіоксін-2,1'-циклопентан**]**-4-он** (4.4). Хлорангідрид саліцилової кислоти 6.4 г (0.041 моль) змішують з 3.43 г (0.041 моль) циклопентанону та кип'ятять впродовж 5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш затирають невеликою кількістю етанолу, і відділяють смолистий залишок. Смолу розчиняють в мінімальній кількості CH₂Cl₂ і проводять флеш-хроматографію на сілікагелі. Отриманий розчин випаровують на роторному випарнику, а залишок кристалізують із легкого петролейного ефіру. Вихід 4.5 г (54%), білий порошок. $T_{nn}\approx35^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.86 (1H, д. ³*J*=7.3, H Ar); 7.69 (1H, т., ³*J*=7.3, H Ar); 7.22 (1H, т., ³*J*=7.3, H Ar); 7.15 (1H, д., ³*J*=8.3 H Ar); 2.02–2.14 (4H, м., 2CH₂); 1.70–1.83 (4H, м., 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 160.7; 156.2; 136.8; 129.3; 123.2; 117.3; 115.8; 113.2; 36.4; 22.7. Мас-спектр

(БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 205 [M+H]⁺ (14). Знайдено, %: С 70.74; Н 6.15. С₁₂H₁₂O₃. Розраховано, %: С 70.53; Н 5.93.

Аналогічно отримують сполуки 4.5 та 4.6.

4*H***-**Спіро[1,3-бензодіоксін-2,1'-циклогексан]-4-он (4.5). Вихід 52%, білий порошок. Т_{пл.}=75–76°С (Т_{пл.}=75°С [233]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.84 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.68 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 7.20 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 7.13 (1H, д, ³*J*=8.3, H Ar); 1.87–2.00 (4H, м, 2CH₂); 1.55–1.60 (4H, м, 2CH₂); 1.38–1.51 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 159.9; 155.0; 136.9; 129.0; 122.9; 117.2; 113.6; 106.4; 33.7; 23.8; 21.8. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 219 [M+H]⁺ (59).

4*H*-Спіро[1,3-бензодіоксін-2,1'-циклогептан]-4-он (4.6). Вихід 65%, білий порошок. Т_{пл.}=70–72°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.79 (1H, д, ³*J*=7.7, H Ar); 7.65 (1H, т, ³*J*=7.4, H Ar); 7.20 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 7.15 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 2.11–2.19 (4H, м, 2CH₂); 1.53–1.60 (8H, м, 4CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 160.1; 155.1; 136.8; 129.1; 122.8; 117.1; 113.5; 106.0; 33.5; 23.4; 22.0. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 233 [M+H]⁺ (12).

N-[(1E)-(Диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1іл]аміно}бензамід (4.7). При охолоджені льодом до 4 мл (0.05 моль) ДМФА повільно додають по краплям 1.55 мл (0.017 моль) POCl₃. До утвореного реагенту Вільсмайєра-Хаака додають 1 г (0.006 моль) сполуки 4.2 і перемішують 8 год; залишають на 5 діб при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш виливають на лід, нейтралізують розчином соди до лужного середовища і відфільтровують продукт 4.7. Вихід 0.7 г (45%), $T_{пл.}=156-158$ °C, білий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 12.26 (1H, с, NH); 9.92 (1H, д. ³*J*=7.0, CHO); 8.20 (1H, д. ³*J*=7.1, H Ar); 7.57 (1H, с, CH), 7.39 (1H, т. ³*J*=7.3, H Ar); 7.13 (1H, т. ³*J*=7.6, H Ar); 6.82 (1H, д. ³*J*=7.4, H Ar); 6.77 (1H, д. ³*J*=7.0, CH); 3.15 (6H, с, 2Mе); 2.53 (3H, с, Mе). Масспектр (ЕУ), m/z (*I*, %): 259 [M]⁺ (35). Знайдено, %: C 65.03; H 6.75; N 16.33. C₁₄H₁₇N₃O₂. Розраховано, %: C 64.85; H 6.61; N 16.21. **4'-Хлоро-1'***H***-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін] (4.8**). При охолоджені льодом до 4 мл (0.05 моль) ДМФА повільно додають по краплям 1.55 мл (0.017 моль) РОСІ₃. До утвореного реагенту Вільсмайєра-Хаака додають 1.3 г (0.006 моль) сполуки **1.56** і залишають на 1 день при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш виливають на лід, нейтралізують розчином амоніаку і відфільтровують продукт **4.8**. Вихід 1.3 г (95%), $T_{nл.}=75-77^{\circ}C$ ($T_{nл.}=75-77^{\circ}C$ [236]), жовтий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.31 (1H, д. ³*J*=7.8, H Ar); 7.20 (1H, т. ³*J*=7.3, H Ar); 6.67 (1H, д. ³*J*=7.8, H Ar); 6.57 (1H, т. ³*J*=7.3, H Ar); 6.50 (1H, с. NH); 1.78–1.86 (2H, м. спіроцикл); 1.45–1.63 (8H, м. спіроцикл). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 151.0; 146.3; 134.1, 126.9; 116.2; 113.7; 113.4; 73.7; 37.8; 24.9; 20.8. Мас-спектр (БША), *m/z* ($I_{від,}$ %): 237 [M(³⁷Cl)+H]⁺ (32); 235 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (100).

Гідрохлорид нітрилу антранілової кислоти (4.9). Сполуку 4.8 (1 г, 0.004 моль) нагрівають у відкритому тиглі без розчинника при 120°С впродовж 20 хв. Після охолодження очищають киплячим *i*-PrOH. Вихід 0.6 г (90%). $T_{nn.}=135-137$ °С ($T_{nn.}=46-48$ °С (основи), $T_{nn.}=50$ °С [234]), сірий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.36 (1Н, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.29 (1H, т, ³*J*=8.3, H Ar); 6.92–7.24 (3H, уш с, ⁺NH₃); 6.79 (1H, д, ³*J*=8.8, H Ar); 6.58 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 137.7; 133.4; 132.5; 130.5; 121.0; 118.4; 104.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 118 [M]⁺ (100).

N-Циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)бензамід (4.10). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 мл (0.01 моль) РОСІ₃. До отриманого реагенту додають 2.16 г (0.01 моль) сполуки **1.56** та нагрівають при температурі масляної бані 80–100°С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, фільтрують та кристалізують із ацетонітрилу. Вихід 43%, $T_{nл.}$ =170–172°С, біла речовина. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.17 (1H, с, NH); 8.05 (1H, д. ³*J*=7.8, H Ar); 7.75 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 7.51 (1H, д. ³*J*=7.8, H Ar); 7.41 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar);

5.30 (1H, м, CH); 1.62–1.83 (8H, м, 4CH₂); 1.01–1.42 (10H, м, 5CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 297 [M+H]⁺ (100).

1-Циклогексен-1-ен-1-ілхіназолін-4(1*H***)-он (4.11)**. При охолоджені льодом до 4 мл (0.05 моль) ДМФА повільно додають по краплям 1.55 мл (0.017 моль) РОСІ₃. До утвореного реагенту Вільсмайєра-Хаака додають 1 г (0.006 моль) сполуки **1.56** і перемішують 2 год при 40°С. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури виливають її на лід, нейтралізують розчином соди до лужного середовища і відфільтровують продукт **4.11**. Вихід 0.88 г (65%), $T_{пл.}=170-172$ °С, біла речовина. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.14 (1H, д. ³*J*=7.3, H Ar); 8.05 (1H, с, CH); 7.85 (1H, т. ³*J*=7.3, H Ar); 7.69 (1H, д. ³*J*=7.8, H Ar); 7.58 (1H, т. ³*J*=7.3, H Ar); 5.65 (1H, м, CH); 2.18–2.32 (4H, м, 2CH₂); 1.60–1.77(4H, м, 2CH₂). Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 227 [M+H]⁺ (100).

Аналогічно отримують сполуку 4.12.

1-Циклопетен-1-ен-1-ілхіназолін-4(1*H***)-он (4.12)**. Вихід 0.88 г (65%), Т_{пл.}=156–159°С, біла речовина. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.15 (1H, д, ³*J*=7.2, H Ar); 8.07 (1H, с, CH); 7.81 (1H, т, ³*J*=7.4, H Ar); 7.70 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.58 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 5.61 (1H, м, CH); 2.22–2.32 (4H, м, 2CH₂); 1.63–1.70 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 213 [M+H]⁺ (100).

1-Циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Hпіроло[3,4-d]піримідин-4-он (4.13). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 мл (0.01) РОСІ₃. До отриманого реагенту додають 2.50 г (0.01 моль) речовини **2.12** та залишають при кімнатній температурі на 5–6 днів. Реакційну суміш виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди до лужного середовища. Отриманий розчин екстрагують хлороформом (3х20 мл). Об'єднані витяжки сушать сульфатом натрію та випаровують на роторному випарнику. Маслянистий залишок кристалізують з бензену. Вихід 0.52 г (20%), Т_{пл.}=97–100°С, білий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, CH); 6.08–6.13 (1H, м, CH); 3.39 (2H, с, 5-CH₂); 2.25 (6H, с, 2Me); 2.18 (3H, с, NMe); 1.14–1.25 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 260 [M+H]⁺ (55).

N-**[(9-Хлоро-1,2-дигідроциклопента[***b***]хромен-3-іл)метилен]-***N***метилметанамініум перхлорат (4.14). При охолоджені льодом готують реагент Вільсмайєра-Хаака з 2.3 мл (0.03 моль) ДМФА та 0.92 мл (0.01) POCl₃. До отриманого реагенту додають 1.22 г (0.006 моль) речовини 4.4 та гріють при 110°С протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури додають 15 мл 15%-го водного розчину перхлорату натрію та фільтрують оса**д, що утворився. Вихід 1.23 г (57%), Т_{пл}=265–266°С (MeCN), червоні кристали. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.44 (1H, с, CH); 7.74 (1H, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.66 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 7.45–7.48 (2H, м, 2H Ar); 3.57 (3H, с, Me); 3.51 (3H, с, Me); 3.10–3.16 (2H, м, CH₂); 2.95–3.02 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 168.3; 156.1; 151.9; 135.6; 132.3; 132.2; 126.3; 123.9; 119.8; 116.5; 107.8; 49.0; 41.1; 25.5; 25.3. Мас-спектр (БША), *m*/*z* (*I*_{від}, %): 262 [M (Cl³⁷)]⁺ (32); 260 [M (Cl³⁵)]⁺ (100).

Аналогічно отримують сполуки 4.15 та 4.16.

N-[(9-Хлоро-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-

метилметанамініум перхлорат (4.15). Вихід 43%, Т_{пл.}=202–205°С (MeCN), помаранчевий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.73 (1H, c, CH); 7.77 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.68 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 7.56 (1H, д, ³*J*=8.3, H Ar); 7.42 (1H, т, ³*J*=7.3, H Ar); 3.64 (3H, c, Me); 3.54 (3H, c, Me); 2.77–2.80 (2H, м, CH₂); 2.72–2.75 (2H, м, CH₂); 1.77–1.80 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 162.3; 161.6; 151.3; 136.4; 132.7; 126.4; 125.6; 124.6; 119.1; 116.3; 104.2; 50.0; 42.7; 26.3; 24.6; 19.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 276 [M (Cl³⁷)]⁺ (34); 274 [M (Cl³⁵)]⁺ (100).

N-[(11-Хлоро-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[*b*]хромен-6іл)метилен]-*N*-метилметанамініум перхлорат (4.16). Вихід 55%, Т_{пл.}=135– 138°С (MeCN), помаранчевий порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.77 (1H, c, CH); 7.75 (1H, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.62 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 7.54 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.38 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 3.67 (3H, c, Me); 3.49

(3H, с, Ме); 2.94–3.02 (2H, м, CH₂); 2.62–2.71 (2H, м, CH₂); 1.77–1.91 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 167.0; 166.2; 151.9; 141.2; 133.0; 128.7; 125.4; 125.1; 119.7; 116.8; 108.1; 50.3; 43.8; 27.9; 26.1; 25.9; 23.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 290 [M (Cl³⁷)]⁺ (34); 288 [M (Cl³⁵)]⁺ (100).

Рентгеноструктурне дослідження.

Кристали **4.13** моноклінні, C₁₅H₂₃N₃O·H₂O, при 120 К a = 29.257(3) Å, b = 6.7529(7) Å, c = 16.6468(17) Å, $\beta = 118.305(3)^\circ$, V = 2895.7(5) Å³, M_r = 277.36, Z = 8, просторова група C2/c, d_{po3}= 1.272 г/см³, μ (MoK_{α}) = 0.086 мм⁻¹, F(000) = 1200. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 5959 відображень (2937 незалежних, R_{int} = 0.062) виміряно на автоматичному чотирьохколовому дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (МоК α , графітовий монохроматор, CCD детектор, ω -сканування, 2 $\theta_{\text{макс}}$ = 52.7°).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELX-2013 [164, 165]. Положення атомів водню розраховано геометрично та уточнено по моделі наїздника з U_{i30} =n U_{ekB} несучого атому (n = 1.5 для метильних груп та води, n = 1.2 для інших атомів водню). Структура уточнена по F² повноматричним МНК в анізотропному наближені для неводневих атомів до wR₂ = 0.235 по 2937 відображень (R₁ = 0.078 по 1421 відображень з F>4 σ (F), S = 0.98).

РОЗДІЛ 5

БАРВНИКИ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ПЕРЕГРУПУВАННЯ 1,3-БЕНЗ(НАФТ)ОКСАЗИНІВ: СИНТЕЗ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

Ксантени, включаючи похідні бензоксантену, представляють значний інтерес для біохімії [237]. Це важливий клас гетероциклічних сполук, як для фотофізичної, так і для медичної хімії [238–243]. Бензоксантени використовують в якості флуоресцентних матеріалів для розпізнавання біологічно важливих молекул [244, 245]. Їх здатність до світлоперетворення дозволяє використовувати їх від оптичних волокон до світлофільтрів [246].

5.1. Оптичні властивості ксантенових альдегідів та продукти конденсації Кньовенагеля на їх основі

У третьому розділі було розглянуто синтез ряду нових похідних ксантену, які містять формільну групу та диметиламідиновий фрагмент. Подібні похідні формілксантенів використовують для синтезу флуоресцентних барвників в ближній ІЧ області [247–252]. Необхідно було встановити чи володіють синтезовані похідні ксантену флуоресценцією і визначити роль амідинового фрагменту на спектральні властивості ксантенів, так як до цього часу в літературі були невідомі такі похідні. Для цього було синтезовано модельну сполуку **5.1**, в якій диметиламідиновий замісник замінений на атом гідрогену, і проведено порівняльний аналіз спектральних характеристик зі сполукою **3.70** (Схема 5.1).

Схема 5.1



Згідно даних спектрів ЯМР ¹Н та ¹³С в CDCl₃ сигнали формільних груп в обох сполуках мають приблизно один і той же хімічний зсув – ~10.30 м. д. та ~188 м. д., відповідно. В ІЧ спектрах полоси поглинання формільних груп теж майже однакові і складають ~1630 см⁻¹, що по значенню хвильового числа ближче до карбонільної групи аміду, ніж до альдегідної.

Для сполук **3.70** та **5.1** було записано спектри поглинання і випромінювання в ацетонітрилі (рис. 5.1). Максимум поглинання сполуки **3.70** знаходиться в більш довгохвильовій області спектра, ніж сполуки **5.1**, і складає 423 нм (382 нм для сполуки **5.1**). Значення енергетичних щілин для сполук **3.70** та **5.1** складає 2.49 та 2.77 еВ, відповідно (ширина забороненої зони переходу ВЗМО–НВМО, розрахована на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [253]). Максимуми випромінювання і квантові виходи, розраховані відносно сульфату хініну [254], складають 552 нм (5.59%) та 500 нм (4.16%) для сполук **3.70** і **5.1**, відповідно. Обидві сполуки мають великі Стоксові зсуви флуоресценції 129 нм і 118 нм, відповідно для сполук **3.70** та **5.1**. Із наведених вище даних слідує, що амідиновий фрагмент в основному впливає на максимум поглинання, що, вірогідно, пов'язано з π -донорністю даного замісника.



Рис. 5.1. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.70** та **5.1**

Однак, числені дані РСД, отримані для сполуки 3.70 і подібних (рис. 3.7-3.11) [140, 141, 255], демонструють, що амідиновий замісник завжди сильно розвернутий відносно ксантенового фрагменту (для сполуки 3.70 кут С=С-N=C складає 61.0(2)°). DFT розрахунки (PBE0/6-311+G(d,p)), виконані для сполуки 3.70, демонструють, що цей кут також доволі великий в основному ізольованому стані (53°) і не схильний до потенціальної неспецифічної сольватації в полярному середовищі ацетонітрилу (SCRF-PCM модель). Виходячи із проміжного значення кута повороту, можна припустити, що відповідна конформація основного стану стабілізується, як π-спряженням між диметиламідиновим та ксантеновим фрагментами, так і стереоелектронним переносом заряду від неподіленої електронної пари імінного атому нітроґену до π^* -орбіталі ксантенового фрагменту. Можливий вплив π -спряження між фрагментами спектри поглинання також підтверджується на досить невеликими значеннями бар'єрів обертання амідинової групи відносно площини ксантену. Зокрема, розрахунки оптимізованої молекули 3.70 показали, що обертання диметиламідинового фрагменту не супроводжується конформаційними змінами гідрогенізованого циклу в ксантеновому фрагменті та має два енергетичних бар'єри 5.3 та 6.2 ккал/моль для C=C-N=C торсійного кута, який дорівнює 180° та 0°, відповідно. Таким чином, у той час, як максимум поглинання **3.70**, вірогідно, залежить в основному від стереоелектронної передачі заряду, роль π -спряження повністю ігнорувати не можна опираючись на ці дані.

Спектри поглинання і випромінювання було записано і для сполук **3.69**, **3.77**, **3.78** та **3.104** з концентрацією 2.8·10⁻⁵ моль/л в ацетонітрилі (Схема 5.2, рис. 5.2).

Схема 5.2



Рис. 5.2. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук 3.69, 3.77, 3.78 та 3.104 в МеСN

Ці сполуки мають слабко структуровані спектри поглинання з максимумами між 423 та 433 нм (рис. 5.2). Розмір циклу та замісників в бензольному кільці хроменового залишку не впливає значною мірою на коефіцієнт або положення поглинання. Максимуми люмінесценції знаходяться в діапазоні 540–564 нм, тому сполуки **3.69**, **3.77**, **3.78** та **3.104** характеризуються доволі великими Стоксовими зсувами 4700–5700 см⁻¹ (рис.

5.2 та Таблиця 5.1). Циклопентенові похідні **3.69** та **3.77** демонструють більш виражені коливальні структури та мають спектри випромінювання з невеликим гіпсохромовим зсувом у порівняні з циклогексеновими похідними **3.70** та **3.78**. Доведено, що сплощення в молекулах **3.69** та **3.77** відбувається в збудженому стані, у той час, як коливальний рух більш гнучкого циклогексенового кільця запобігає сплощуванню молекули. Рух більш гнучкого циклогексенового кільця у збудженому стані приводить до збільшення безвипромінюваної дисипації енергії, і як наслідок, зменшення квантових виходів флуоресценції. Слід зазначити, що сполуки **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104** мають люмінесценцію виключно в розчинах органічних розчинників, а випромінювання у твердій формі не було відмічене.

Таблиця 5.1

1			,	· ·			
Сполука	$\lambda_{Abs-max}$	λ_{Em-max}	$\epsilon_{max} \ge 10^4$	λ_{Ex}	$\Phi_{\mathrm{F}}{}^{b}$, %	Стоксов зсув	
	(нм)	(HM)	$(M^{-1} \cdot cm^{-1})$	(нм)		(нм)	(cm ⁻¹)
3.70	423	552	4.16	423	5.6	129	5500
3.69	427	540	4.11	427	8.6	113	4900
3.78	433	554	4.14	433	9.8	121	5000
3.77	433	544	4.12	433	13.5	111	4700
3.104	427	564	4.20	427	7.1	137	5700
3.78 3.77 3.104	433 433 427	554 544 564	4.14 4.12 4.20	433 433 427	9.8 13.5 7.1	121 111 137	5000 4700 5700

Спектральні властивості^а сполук **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104** в МеСМ

^{*а*}Поглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 25°С, використовуючи хінін в 0.1 М H_2SO_4 (Φ_F =0.55), як стандарт [256]. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

Для проведення порівняльного аналізу спектральних характеристик сполук **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104** з бензанельованими похідними ксантену були записані оптичні спектри для сполук **3.83–3.94** (Схема 5.3).





Спектри поглинання та випромінювання барвників **3.83–3.85** було одержано в п'яти розчинниках різної полярності для оцінки розміру анельованих аліфатичних циклів в ксантеноподібному фрагменті на їх спектральні властивості. Нормовані спектри цих барвників представлено нижче (рис. 5.3–5.7).



Рис. 5.3. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.83–3.85** в MeCN



Рис. 5.4. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.83–3.85** в ДМФА



Рис. 5.5. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.83–3.85** в МеОН



Рис. 5.6. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.83–3.85** в CH₂Cl₂

Оптичні спектри для сполук **3.83–3.85** було записано для розчинів з концентрацією 2.5[.]10⁻⁵ моль/л. Синтезовані барвники **3.83–3.85** показали поглинання та випромінювання в діапазоні 424–435 нм та 524–529 нм, відповідно у розчинниках різної полярності (Таблиця 5.2) так, що сполуки **3.83–3.85** характеризуються доволі великими Стоксовими зсувами 4300–5590 см⁻¹.

Таблиця 5.2

Розчин	Полярність	Сполука	λ _{Abs-}	λ_{Em-}	$\epsilon_{max} x 10^4$	$\lambda_{Ex}(HM)$	$\Phi_{\text{F}}{}^{b}$, %	Стоксов
ник	розчинника,	-	max	max	(М-1 см-1)			зсув,
	$E_{\pi}^{N c}$		(нм)	(нм)				HM/CM^{-1}
	-1	3.83	424	540	1.27	424	1.89	116/5070
PhMe	0.099	3.84	425	555	1.85	425	1.87	130/5510
		3.85	424	524	1.89	424	0.14	100/4500
CH ₂ Cl ₂ 0.		3.83	426	550	2.43	426	12.77	124/5290
	0.309	3.84	430	550	2.31	430	3.74	120/5070
		3.85	426	550	2.58	426	0.10	124/5290
МеОН		3.83	435	535	2.85	435	28.94	100/4300
	0.762	3.84	435	550	2.52	435	7.21	115/4810
		3.85	430	550	2.15	430	0.07	120/5070
MeCN		3.83	424	530	2.62	424	16.52	106/4720
	0.460	3.84	430	555	2.31	430	2.95	125/5210
		3.85	425	555	2.20	425	0.04	130/5510
		3.83	427	548	2.80	427	24.42	121/5170
ДМФА	0.386	3.84	430	559	2.24	430	4.90	129/5590
		3.85	426	559	2.44	426	0.07	133/5590

Спектральні властивості^а сполук **3.83–3.85**

^{*a*}Поглинання (λ_{Abs-max}), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ε_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи хінін в 0.1 М H₂SO₄ (Φ_F =0.55), як стандарт [256]. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

^сНормовані значення полярності розчинників було взято з [257].

Розмір аліфатичного циклу хроменового фрагменту не сильно впливає на коефіцієнт або положення поглинання та випромінювання. Необхідно відмітити, що самі низькі коефіцієнти екстинкції для цих барвників спостерігаються для розчинів в толуені. Позиції довгохвильової полоси поглинання та максимуми випромінювання всіх сполук практично не залежать від фізико-хімічних характеристик розчинника, що вказує на невеликі значення дипольних моментів цих сполук в основному та збудженому станах.



Рис. 5.7. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.83–3.85** в PhMe

В той самий час, великі Стоксові зсуви свідчать про значний перерозподіл електронної густини в молекулах в структурно та сольваторелаксованому електронно збудженому стані. Найбільші квантові виходи флуоресценції спостерігаються для сполуки 3.83, а найнижчі – для сполуки 3.85 у всіх досліджених розчинниках. Циклопентенове похідне 3.83 проявляє більш виражену коливальну структуру в спектрах випромінювання у порівнянні з циклогексеновим та циклогептеновим похідними 3.84 та 3.85, відповідно. Це доводить, що сплощення молекули 3.83 відбувається в збудженому стані, у той час, як коливальний рух більш гнучкого циклогексенового та циклогептенового циклів запобігає сплощенню молекул. Рух більш гнучкого циклогексенового (а тим більше циклогептенового) фрагменту В збудженому стані також приводить збільшення ДО безвипромінюваного розсіювання енергії і, як наслідок, зменшення квантових виходів флуоресценції. Отже, анельований 5-ти членний аліфатичний цикл у 3.83 більш жорсткий і робить хромофорну систему більш пласкою, у порівняні з 6-ти та 7-ми аліфатичними циклами у 3.84 та 3.85, відповідно. Більш виражені коливальні полоси в спектрах флуоресценції сполуки 3.83 вказують

на більш жорстку структуру цієї молекули у збудженому стані. Найвищі квантові виходи флуоресценції для сполук **3.83–3.85** спостерігаються для розчинів в метанолі (Таблиця 5.2). Слід відмітити, що в цьому розчиннику спостерігаються найнижчі Стоксови зсуви. Це означає, що метанол приводить до меншої втрати енергії під час перерозподілу електронної густини у збудженому стані. Імовірно, реконфігурація сольватаційної оболонки у збудженому стані вимагає менше енергії на релаксацію з метанолом, що приводить до стабілізації збудженого стану і збільшення квантового виходу флуоресценції. На рис. 5.8 представлені фотографії сполук **3.83–3.85** в метанолі при опромінюванні видимим та УФ (365 нм) світлом.



Рис. 5.8. Розчини сполук **3.83–3.85** в метанолі при опромінюванні видимим та УФ (365 нм) світлом

У зв'язку з тим, що найкращі оптичні характеристики для сполук **3.83**– **3.85** було одержано в метанолі, то останні сполуки досліджувались також в цьому розчиннику. Спектри поглинання та випромінювання сполук **3.86–3.94** були записані в метанолі з концентрацією 2.5·10⁻⁵ моль/л. Нормовані спектри цих дев'яти барвників представлені нижче (рис. 5.9 та 5.10).



Рис. 5.9. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.86–3.90** в МеОН



Рис. 5.10. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **3.91–3.94** в МеОН

Фотофізичні параметри такі, як молярні коефіцієнти екстинкції, Стоксові зсуви, квантові виходи флуоресценції для сполук **3.86–3.94** в розчині метанолу були заміряні і представлені в Таблиці 5.3.

Було показано, що введення алкільної групи в ароматичну та аліфатичну частини барвників **3.86–3.94** суттєво не впливає на максимуми поглинання та випромінювання, а також на Стоксові зсуви і квантові виходи флуоресценції. У той самий час, необхідно відмітити зниження коефіцієнту поглинання для сполук **3.86–3.94** у порівняні з **3.83–3.85**.

Сполука	$\lambda_{ m Abs-max}$	$\lambda_{ ext{Em-max}}$	$\epsilon_{max} x 10^4$	$\lambda_{Ex}(HM)$	$\Phi_{\mathrm{F}}{}^{b}$,	Стоксов
	(нм)	(нм)	(М-1 см-1)		%	зсув, нм/см ⁻¹
3.86	428	555	1.92	428	8.14	127/5350
3.87	430	555	1.87	430	6.52	125/5240
3.88	430	555	1.57	430	6.11	125/5240
3.89	432	538	2.02	432	28.36	106/4560
3.90	435	556	1.14	435	7.33	121/5000
3.91	429	553	1.23	429	0.05	124/5230
3.92	433	556	1.68	433	8.22	123/5110
3.93	429	558	1.33	429	6.22	129/5390
3.94	430	558	1.14	430	6.14	128/5330

Спектральні властивості^а сполук **3.86–3.94**

^{*а*}Поглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи хінін в 0.1 М H₂SO₄ (Φ_F =0.55), як стандарт [256]. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

Оптичні характеристики сполук **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104** майже нічим не відрізняються від їх бензанельованих аналогів **3.83–3.94**. Але слід зазначити, що барвники **3.83–3.94** мають значно нижчі коефіцієнти поглинання, ніж сполуки **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104**.

Як було зазначено вище, похідні **3.69**, **3.70**, **3.77**, **3.78** та **3.104** здатні до флуоресценції лише в розчинах, а у випадку 4-амінохромен-2-іліденмалональдегідів **3.114** та **3.115** спостерігається протилежне – вони мають світіння у твердій формі, а в розчині повністю втрачають цю здатність.

Схема 5.4



Таблиця 5.3



Рис. 5.11. Нормовані спектри збудження та випромінювання сполуки **3.114**. Спектр збудження записували з реєстрацією сигналу при 620 нм. Довжина хвилі збудження для спектру випромінювання 380 нм



Рис. 5.12. Нормовані спектри збудження та випромінювання сполуки **3.115**. Спектр збудження записували з реєстрацією сигналу при 620 нм. Довжина хвилі збудження для спектру випромінювання 380 нм

Малональдегіди **3.114** та **3.115** майже безкольорові та сильно збуджуються ультрафіолетовим світлом з флуоресценцією в червоній області

спектру (рис. 5.11 та 5.12). Отримані фотофізичні характеристики сполук **3.114** та **3.115** зведені в Таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Сполука	λ_{Em-max}	λ_{Ex}	Стоксов зсув	
	(нм)	(нм)	(нм)	(cm ⁻¹)
3.114	613	570	43	1230
3.115	629	562	67	1900

Фотофізичні характеристики^а сполук **3.114** та **3.115** в твердій формі

^{*а*}Максимуми випромінювання (λ_{Em-max}) та збудження (λ_{Ex}) було визначено експериментально.

Електрофільність карбонільної групи в альдегідах **3.69–3.108** значно знижена через спряження з електронодонорним атомом оксиґену. Про це свідчать дані ІЧ спектроскопії (полоса поглинання ~1630 см⁻¹) та рентгеноструктурного дослідження, згідного якого довжина подвійного зв'язку С=О 1.227 (3) Å значно подовжена у порівнянні зі середнім значенням довжин зв'язків С=О у альдегідах 1.192 Å [149]. Не дивлячись на знижену реакційну здатність карбонільної групи в цих альдегідах, вони реагують з активними СН кислотами (малононітрил, ціанооцтовий естер, димер малонітрилу, кислота Мельдрума) при основному каталізі (Схема 5.5 та 5.6).

Схема 5.5



Схема 5.5 (продовження)



Схема 5.6



Будову синтезованих сполук **5.2–5.15** встановлено за допомогою ЯМР ¹Н, ¹³С та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Додатково для сполуки було проведено двовимірний ЯМР експеримент NOESY (рис. 5.13–5.15), а для сполук **5.3**, **5.6**, **5.8** та **5.12** – рентгеноструктурне дослідження (рис. 5.16–5.18 та 5.30).



Рис. 5.13. Спектр NOESY (600 МГц, ДМСО-d₆) сполуки 5.6. <u>Фрагмент</u>

Відсутність крос-піку між атомом гідрогену СН та протонами ароматичного або циклогексенового циклів вказує на просторову віддаленість цих груп. З цього витікає висновок, що амідиновий фрагмент сильно розвернуто відносно площини дигідропіранового та бензольного циклів. Цей висновок підтверджується даними рентгеноструктурного дослідження, що вказує на однакові конформації диметиламідинового замісника в розчині і в кристалічному стані.



Рис. 5.14. Спектр NOESY (600 МГц, ДМСО-d₆) сполуки 5.6. <u>Фрагмент</u>



Рис. 5.15. Кореляції в спектрі NOESY для сполуки 5.6

За даними рентгеноструктурного дослідження кристалів **5.3**, **5.6** та **5.8** (рис. 5.16–5.18), молекули барвників мають схожі структури з єдиним значущим винятком, а саме орієнтацією амідинового фрагменту відносно тригідроксантенової частини. Частково гідрований цикл ксантену завжди

знаходиться в конформації "напівкрісло" з виходом атому C3 із середньоквадратичної площини, яка складається із залишкових атомів циклу, приблизно на 0.65 Å.



Рис. 5.16. Два ортогональних види сполуки **5.3** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Замісник у атома C1 завжди сильно спряжений з ксантеновим каркасом: це зрозуміло через існуючу копланарність цих двох фрагментів і розподілу довжин зв'язків. В Таблиці 5.5 наведені значення торсійного кута C9B-C1-C13-C14 і довжини зв'язку C1-C13. Хоча торсійний кут C9B-C1-C13-C14 завжди близький до 180°, його значення контрастує з довжиною зв'язку C1-C13 в молекулі **5.8**: замісник трохи розвернутий відносно площини ксантенового фрагменту, у той час, як довжина зв'язку C1-C13 є самою короткою серед усіх трьох сполук. Це протиріччя легко пояснюється просторовим відштовхуванням між функціональними групами C13(H) та C19-N6, яке порушує спряження усередині замісника та приводить до обертання замісника (торсійний кут C13-C14-C16-C17 24.1(2)°).
253

Сполука	Торсійний кут (°) C10-N1-C5-C4A	Довжина зв'язку (Å) N1-C5	Торсійний кут (°) С9В-С1-С13-С14	Довжина зв'язку (Å) C1-C13
5.3	40.7(2)	1.3606(14)	177.8(1)	1.3942(16)
5.6	74.9(4)	1.391(4)	177.2(3)	1.403(4)
5.8	142.94(15)	1.3631(19)	175.81(16)	1.382(2)





Рис. 5.17. Два ортогональних види сполуки **5.6** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Як було показано раніше [258], порушення π-спряження в межах одного структурного фрагменту приводить до збільшення спряження між цим та іншими фрагментами молекули; скорочення зв'язку C1-C13 узгоджується з цим спостереженням.



Рис. 5.18. Два ортогональних види сполуки **5.8** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Навпаки, торсійний кут C10-N1-C5-C4A варіюється в широких межах (Таблиця 5.5). Це може бути викликано, як внутрішньо-, так і міжмолекулярними взаємодіями, а саме: а) π -спряженням між амідиновим фрагментом, ксантеновим циклом та замісником біля атому C1, б) внутрішньомолекулярними нековалентними взаємодіями, в) неспецифічною сольватацією, яка обумовлена кристалічним полем та г) міжмолекулярними нековалентними взаємодіями, а саме та г) міжмолекулярними молекулярними взаємодіями. Щоб з'ясувати всі ці причини, аналіз структури молекул було виконано за допомогою DFT розрахунків з використанням PBE0 функціоналу [259] та базису 6-311++G(d,p) в програмі Gaussian 09 [260].

Загалом, два ідеальні випадки спряження амідинового та ксантенового фрагментів можуть бути розглянуті. А саме, неподілена електронна пара атому нітрогену N1 та π -орбіталь зв'язку N1-C10, як канали для передачі заряду. Без будь-яких інших ефектів ці типи спряження повинні утворювати дві граничні структури з торсійним кутом C10-N1-C5-C4A 90° та 0° (180°), відповідно. Із Таблиці 5.5 видно, що торсійний кут C10-N1-C5-C4A завжди відповідає

комбінації цих типів кон'югації. Примітно, що структура **5.6**, в якій торсійний кут C10-N1-C5-C4A найближчий до 90° (74.9(4)°), характеризується найдовшою довжиною зв'язку N1-C5 (1.391(4)Å). Порівняння кристалічних структур **5.3**, **5.6** та **5.8** дозволяє запропонувати простий механізм впливу замісника біля атому C1 на орієнтацію амідинового замісника та його спряження з ксантеновим фрагментом. Менше спряження між замісником та ксантеновим фрагментом в **5.6** (C1-C13 1.403(4)Å) приводить до більшої довжини зв'язку N1-C5 і більш перпендикулярної орієнтації амідинового фрагменту.

Для кращого розуміння цього спряження без впливу будь-якого замісника біля атому C1, торсійний кут C10-N1-C5-C4A було відскановано за допомогою DFT розрахунків часткового оптимізованої моделі молекулярної структури амідин-ксантенового агрегату з атомом гідроґену у атома С1. Було встановлено, що рівновага структурної моделі відповідає торсійному куту, який дорівнює приблизно до 60° (або -60°). У той час, як копланарні структури менш вигідні (на 7 ккал/моль). Довжина зв'язку N1-C5 варіюється від 1.3822 до 1.3961 Å; не дивлячись на цей дуже вузький діапазон, можна відмітити, що найкоротша довжина зв'язку N1-C5 спостерігається для однієї із копланарних структур. Іншими словами, збільшення спряження між неподіленою електронною парою атому N1 та ксантеновим циклом приводить до збільшення довжини зв'язку N1-C5, що узгоджується з даними рентгенівської дифракції. У той самий час, значення торсійного кута C10-N1-C5-C4A може не тільки відповідати комбінації різних типів спряження, але і бути схильним до неспецифічних сольватних ефектів та особливостям нековалентної взаємодії.

Молекулярні структури **5.3**, **5.6** та **5.8** було розраховано в ізольованому стані для вивчення можливої ролі внутрішньомолекулярних нековалентних взаємодій та впливу кристалічного поля. Оптимізовані геометрії для **5.3** та **5.8** знаходяться в дуже хорошій відповідності з експериментальними даними (середні відхилення між розрахованими та експериментальними структурами складали 0.0087 та 0.0061 Å, відповідно). Крім того, нековалентні взаємодії між атомом C10 та групою C6(H) спостерігались в **5.8** з використання теорії "Atoms in Molecules" [150]. Оптимізована структура **5.6**, навпаки значно більше суперечить експериментальним даним рентгенівської дифракції (середнє відхилення складає 0.0111 Å), особливо в області амідинового фрагменту. А саме, торсійний кут C10-N1-C5-C4A складає всього 47.8°, хоча довжина зв'язку N1-C5 знову найдовша у порівняні з **5.3** та **5.8**. Враховуючи неспецифічну сольватацію з використанням моделі SCRF/PCM незначною мірою змінила усі три структури: наприклад, торсійний кут C10-N1-C5-C4A змінився не більше ніж на 2° , також було встановлено внутрішньомолекулярну нековалентну взаємодію в **5.8**.

Із результатів DFT розрахунків видно, що більш перпендикулярна орієнтація амідинового заміснику до ксантенового фрагменту в 5.6 менш специфічних вигідна без міжмолекулярних впливу взаємодій. Використовуючи геометричні критерії упаковки кристалів, аналіз усіх трьох сполук показав, що амідиновий фрагмент завжди приймає участь в ряді міжмолекулярних взаємодій, в основному з замісником у атома С1. Таблиця 5.6 підсумовує геометричні особливості відповідних скорочених міжатомних контактів. Навіть виключаючи контакти Н...Н (не представлені в Таблиці 5.6), утворює більшу кількість амідиновий фрагмент в 5.6 скорочених міжмолекулярних контактів (порівняно з 5.3 та 5.8), які в основному можна віднести до слабких водневих зв'язків.

Примітно, що згідно аналізу міжатомних відстаней та значень кутів ХНҮ, ці взаємодії сильніші та мають більш направлений характер в **5.6**. Одне можна стверджувати, що ефекти специфічної сольватації взаємодіють з ефектами спряження, які виконують вирішальну роль в стабілізації молекулярної структури амідин-ксантенових барвників, зокрема, впливають на орієнтацію амідину відносно ксантенового фрагменту.

Таблиця 5.6

(Эсновні	міжмолекуля	рні контакти	амідинового	фрагменту і	в кристалах
-		,	r · ··	·· / · · ·	TF - J	r

Сполука	Взаємодія	ХҮ відстань (Å)	НҮ відстань (Å)	ХНҮ кут (°)
	C12-H12AN4	3.175	2.418	125.3
5.3	С12-Н12ВС15	3.596	2.566	157.4
	C11-H11BC16	3.457	2.886	112.8
	C11C15	3.302	-	-
	C10-H10N3	3.430	2.363	166.2
	C12-H12BN3	3.662	2.649	154.6
5 (C12-H12AO2	3.574	2.636	143.8
5.0	C11-H11CO2	3.387	2.496	138.3
	C11-H11BN3	3.438	2.639	129.6
	C12-H12CC15	3.618	2.899	123.6
	C12-H12BN6	3.662	2.665	151.8
	C10-H10N3	3.126	2.433	120.2
5.8	N2H4NB-N4	3.497	2.671	138.6
	C11-H11AN3	3.431	2.584	133.9
	C11-H11C8	3.784	2.832	146.0

5.3, 5.6 та 5.8 (відстань С-Н та N-Н нормовані на ідеальне значення)

Продовжуючи вивчення впливу амідинового фрагменту на спектральні характеристики барвників було синтезовано сполуку **5.16** (Схема 5.7) та проведено порівняльний аналіз оптичних властивостей зі сполукою **5.6**.

Схема 5.7



Сполука **5.16** була охарактеризована за допомогою IЧ, мультиядерної спектроскопії (¹Н та ¹³С), а також мас-спектрометрії. Додатково структуру сполуки **5.16** підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 5.19).



Рис. 5.19. Будова сполуки **5.16** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

Циклогексеновий цикл знаходиться в конформації софа. Атом C3 відхиляється на 0.623 Å від площини решти атомів циклу, які в свою чергу, лежать в одній площини з атомами дигідропіранового та бензольного циклів. Замісник у атома C1 сильно спряженний з ксантеновим фрагментом, на це вказує їх копланарність (торсійний кут C13-C1-C14-C14 176.42°). Положення замісника у атома C1 додатково стабілізується утворенням внутрішньомолекулярного атрактивного скороченого контакту O1...H14 2.263 Å (сума вандерваальсових радіусів 2.46 Å [149]).

259

	, ,	, ,	1						
	Довжина зв'язку (Å)								
Сполука	O1-C13	C13-C1	C6-C5	C5-C13	C1-C14	C14-C15			
	(O1-C9B)*	(C9B-C1)*	(C5-C4A)*	(C4A-C9B)*	(C1-C13)*	(C13-C14)*			
5.6*	1.359	1.392	1.372	1.430	1.403	1.385			
5.16	1.381	1.376	1.352	1.438	1.425	1.369			

Деякі довжини зв'язків в кристалах 5.6 та 5.16

Із аналізу довжин зв'язків в кристалах **5.6** та **5.16** (Таблиця 5.7) стає очевидним, що спряження між ксантеновим фрагментом та замісником у атома C1 сильніше в молекулі **5.6**, наприклад довжина зв'язку C1-C14 (1.425 Å) в **5.16** довша, ніж C1-C13 (1.403 Å) в **5.6**. Цей факт можливо пояснити лише участю амідинивого замісника в спряжені з ксантеновим фрагментом і враховуючи, що торсійний кут C10-N1-C5-C4A становить 74.9(4)°, то відбувається lp(N1) $\rightarrow \pi^*$ стереоелектронна взаємодія. Ця взаємодія приводить до розпушення подвійного зв'язку C5-C4A та зміцнення одинарного зв'язку C4A-C9B і т. д. по ланцюгу.

Із літературних джерел відомо, що сполука **5.16** в бензені має помаранчевий колір [261]. Однак, крім описання кольору розчину цієї сполуки, в роботі жодних спектральних даних не наведено. Тому необхідно було вивчити спектральні властивості цієї сполуки і барвника **5.6** та порівняти їх спектральні характеристики між собою, щоб дізнатись, як впливає амідиновий замісник на оптичні властивості ксантенових барвників.

Спектри поглинання та випромінювання барвників **5.6** та **5.16** було записано для розчинів з концентрацією 2.5·10⁻⁶ моль/л в п'яти розчинниках різної полярності, щоб оцінити вплив диметиламідинового замісника на спектральні властивості ксантенового фрагменту. Синтезовані барвники **5.6** та **5.16** мають максимуми поглинання при 531 нм та 462 нм, відповідно, в розчинниках різної полярності (Таблиця 5.8). Форма та максимуми спектрів поглинання та випромінювання цих барвників в різних розчинниках майже не

змінюється, тому в роботі наведені спектри лише в ацетонітрилі (рис. 5.20). Максимуми випромінювання барвників **5.6** та **5.16** знаходяться при ~625 нм та ~540 нм, відповідно. Тобто, сполуки **5.6** та **5.16** характеризуються великими Стоксовими зсувами – 2700–3465 см⁻¹.

Таблиця 5.8

Розчинник	Полярність розчинника, <i>Е</i> ^{<i>N c</i>}	Сполука	λ _{abs-} max (HM)	λ _{Em-} max (HM)	ε _{max} x10 ⁴ (M ⁻¹ см ⁻¹)	λ _{Ex} (нм)	$\Phi_{\rm F}{}^b$, %	Стоксов зсув, нм/см ⁻¹
PhMe	0.099	5.16 5.6	462 531	535 625	4.32 6.41	462 531	0.87 0.95	73/2950 94/2830
CH ₂ Cl ₂	0.309	5.16 5.6	462 531	548 623	4.28 6.42	462 531	1.37 1.11	86/3395 92/2780
МеОН	0.762	5.16 5.6	462 531	552 620	4.35 6.44	462 531	2.01 1.41	90/3530 89/2700
MeCN	0.460	5.16 5.6	462 531	548 623	4.29 6.44	462 531	0.64 1.37	86/3395 92/2780
ДМФА	0.386	5.16 5.6	462 531	550 623	4.33 6.47	462 531	0.93 1.47	88/3465 92/2780
MeOH+1000 eq CF ₃ CO ₂ H	_	5.16 5.6	462 478	_	2.84 4.22	-	_	_

Спектральні властивості^{*а*} сполук **5.6** та **5.16** в різних розчинниках

^{*а*}Поглинання (λ_{Abs-max}), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ε_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи Родамін Б (Φ_F =0.68 в EtOH), як стандарт [262]. Квантові виходи, корегувались враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

^сНормовані значення полярності розчинників було взято з [257].

Максимум поглинання барвника **5.6** зміщений батохромно на 69 нм відносно сполуки **5.16**, що пов'язано з донорністю амідинового фрагменту. Значення енергетичних щілин сполук **5.6** та **5.16** складають 2.05 та 2.20 еВ, відповідно (ширина забороненої зони переходу ВЗМО-НВМО, розрахована на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [253]). Згідно, DFT розрахунків (PBE0/6-311+G(d,p)) ізольованої молекули 5.6, торсійний кут C=C-N=C, який описує обертання амідину відносно ксантенового фрагменту в основному стані, становить 55°. Це значення змінюється в незначній мірі, якщо прийняти до уваги неспецифічні ефекти сольватації полярного середовища MeCN (модель SCRF-PCM збільшення на 4°), і в деякій мірі відрізняється від такого в кристалічній структурі 5.6 (74.9(4)°). Подібно сполуці 3.70, обертання амідинової групи в ізольованій молекулі 5.6 зберігає конформацію гідрованого циклу в ксантеновій частині і володіє доволі низькою енергією у відповідності з процедурою оптимізованого сканування (два енергетичних бар'єри 5.10 та 6.14 ккал/моль для торсійного кута С=С-N=C, який дорівнює 180 та 0°, відповідно). Знову же можна припустити взаємну стабілізацію основного стану в 5.6 за допомогою π-спряження амідинксантен та стереоелектронної взаємодії $lp(N) \rightarrow \pi^*$.



Рис. 5.20. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **5.6** та **5.16** в MeCN

Для з'ясування основного електронного фактору, який визначає батохромний зсув максимумів поглинання в **5.6** відносно **5.16**, були також записані спектри поглинання цих сполук в метанолі з додаванням великого надлишку CF₃CO₂H. Додавання великого надлишку CF₃CO₂H до розчину

сполуки **5.6** в метанолі приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання до 478 нм (Таблиця 5.8, рис. 5.21 та 5.22). У той самий час, додавання такого ж надлишку CF_3CO_2H до розчину сполуки **5.16** ніяк не впливає на максимум поглинання, а додавання Et_3N до рочину сполуки **5.6** з CF_3CO_2H приводить до відновлення спектру поглинання з максимумом 531 нм.



Рис. 5.21. Нормовані спектри поглинання сполук **5.6** та **5.16** в МеОН з додаванням 1000 екв. CF₃CO₂H

Для взаємодії CF₃CO₂H зі сполукою **5.6** теоретично можна записати шість катіоних форм, кожна з яких протонована по певному гетероатому; їх характеристики були вивчені за допомогою DFT-моделювання (PBE0/6-311+G(d,p)). Було знайдено, що найбільш стабільна форма відповідає протонуванню імінного атому нітрогену тоді, як протонування інших гетероатомів приводить до значно менш стабільних структур. Наприклад, енергія найближчих мінімумів, які відповідають протонуванню групи NMe₂, більше на 20.5 ккал/моль. Протонування імінного атому нітрогену приводить до незначного збільшення торсійного кута C=C–N=C (на 6°). Тобто, при протонувані **5.6** можна очікувати більш вираженого порушення π -спряження між фрагментами ксантену та амідину разом з очевидною неспроможністю

передачі стереоелектронного заряду, в якій неподілена пара електронів імінного атому нітрогену може приймати участь в нейтральній формі. Слід відмітити, що обертання протонованого амідинового замісника відносно ксантенового фрагменту змінює конформацію гідрованого циклу, що, імовірно, є причиною того, що обертання затруднено лише в незначній мірі у порівняні з обертанням нейтральної форми (енергетичні бар'єри становлять 6.5 та 8.7 ккал/моль). Згідно, TD-DFT розрахунків (B3LYP/6-311++G(d,p)) з урахуванням полярного середовища MeOH (модель SCRF-PCM), ці ефекти протонування дійсно відповідальні за зміну спектрів поглинання сполуки **5.6**. Розраховані максимуми поглинання спостерігаються при 528.67 та 474.34 нм в нейтральній і протонованій формах, відповідно. Квантовохімічні розрахунки знаходяться в хорошій відповідності з експериментальними даними (531 та 478 нм для нейтральної та протонованої форм, відповідно). Розрахований максимум поглинання сполуки **5.16** (461.35 нм) також співпадає з експериментальними даними (462 нм).



Рис. 5.22. Фотографія розчинів сполук **5.6** та **5.16** в метанолі з додаванням СF₃CO₂H

Таким чином, конформація основного стану **5.6** стабілізується в основному стереоелектронною взаємодією $lp(N) \rightarrow \pi^*$, у той час, як протонуваня імінного атому нітроґену лише в незначній мірі змінює цю конформацію та зберігає бар'єри обертання. Однак, протонування приводить до суттєвого гіпсохромного зсуву максимума поглинання, забезпечуючи

спектри дуже схожі на спектри незаміщеного ксантену **5.16**. Оскільки ефекти π -спряження практично не залежать від протонування, то ключову роль в поглинанні сполук ксантен-амідин відіграє перенос заряду lp(N) $\rightarrow \pi^*$.

Далі були вивчені спектральні характеристики барвників **5.2–5.5**, **5.8** та **5.15**. Спектри поглинання і випромінювання цих сполук були записані з концентрацією 2.8[.]10⁻⁵ моль/л в ацетонітрилі (рис. 5.23). Такі фотофізичні показники, як молярний коефіцієнт поглинання, Стоксов зсув, квантовий вихід флуоресценції для сполук **5.2–5.5**, **5.8** та **5.15** були заміряні та представлені в Таблиці 5.9.



Рис. 5.23. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **5.2–5.5**, **5.8** та **5.15** в МеСN

Усі сполуки демонструють широкі спектри поглинання, як мінімум з двома максимумами поглинання. Найнижчий енергетичний перехід біля 531– 607 нм в основному відповідає переносу заряду, який відбувається з ВЗМО донора (хроменовий фрагмент) на НВМО акцептора (залишок СН-кислоти). Піки поглинання при 370 нм відповідають π→π* переходам.

Сполуки **5.2–5.5**, **5.8** та **5.15** слабо флуоресцюють в ацетонітрилі. Вони мають широкі спектри випромінювання між 550 та 740 нм, як показано на рис. 5.23.

Сполука	$\lambda_{Abs-max}$	λ_{Em-max}	$\epsilon_{max} \ge 10^4 (M^{-1} \cdot cm^{-1})$	λ_{Ex}	$\Phi_{\text{F}}{}^{\text{b}}$, %	Стокс	ов зсув
	(нм)	(нм)		(нм)		(нм)	(см ⁻¹)
5.2	542	606	6.07	542	3.0	64	1950
5.3	531	620	7.32	531	0.8	89	2700
5.4	544	608	6.06	544	3.4	64	1935
5.5	535	616	6.44	535	0.8	81	2460
5.8	607	653	7.96	607	0.3	46	1160
5.15	548	622	6.08	576	0.3	74	2170

Спектральні властивості^{*а*} сполук **5.2–5.5**, **5.8** та **5.15** в МеСN

^{*а*}Поглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи Родамін Б (Φ_F =0.68 в EtOH), як стандарт [262]. Квантові виходи корегувались, враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

Введення диціанометиленової групи в сполуки **5.2–5.5** приводить до червоного зсуву максимумів поглинання і випромінювання на 102–118 нм, та збільшенню коефіцієнту екстинкції в 1.5–1.8 разів. У той самий час, квантові виходи флуоресценції знижуються, ймовірно, через збільшення полярності молекул: добре відомо, що флуоресценція полярних барвників гаситься в полярних розчинниках [263]. Заміна диціанометиленової групи іншою СНкислотою дозволяє варіювати спектральні максимуми барвників. Найбільше червоне зміщення максимуму поглинання досягало 184 нм, а найбільший коефіцієнт екстинкції спостерігався для похідного, включаючого димер малононітрилу (барвник **5.8**). Це спостереження пояснюється подовженням ланцюга спряження. Для наочності фотографію барвників **5.2–5.6**, **5.8** та **5.15** в ацетонітрилі представлено на рис. 5.24.

Як показано в Таблицях 5.8 та 5.9 найвищі квантові виходи флуоресценції проявляють сполуки 5.2 та 5.4, у порівнянні з іншими барвниками, тобто 5.3, 5.5, 5.6, 5.8 та 5.15. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що 5-ти членний анельований аліфатичний цикл є більш жорстким та робить хромоформну систему більш пласкою, у порівняні з 6-ти членним аліфатичним циклом в 5.3, 5.5, 5.6, 5.8 та 5.15. Більш виражені коливальні

Таблиця 5.9

полоси в спектрах флуоресценції сполук **5.2** та **5.4** вказують саме на більш жорстку структуру цих молекул в збудженому стані.



Рис. 5.24. Фотографія розчинів сполук 5.2–5.6, 5.8 та 5.15 в MeCN

Для оцінки значень енергій енергетичних щілин для сполук **5.2–5.6**, **5.8** та **5.**15 було проведено DFT дослідження енергетичних рівнів B3MO та HBMO. Квантово-механічні розрахунки було виконано з використанням набору програм Gaussian 09 [264]. Оптимізація геометрії молекул проводилась на рівні PBE1PBE [265] у поєднанні з базисним набором Pople's type 6-311g(d,p) [266].

Поглинання, яке приводить до електронного збудження з ВЗМО до НВМО, представляє собою перенос заряду від хроменового донору до різних акцепторних замісників, таких як диціановініл, карбоетоксіціановіл, тощо. Діаграма енергетичних рівнів дає кількісне представлення про електрону структуру і властивості у збудженому стані. На рис. 5.25 та 5.26 показано, що розрахована ширина забороненої зони барвників **5.2–5.6**, **5.8** та **5.15** знаходиться в діапазоні 2.99–3.17 еВ. Як показано на рис. 5.25 та 5.26, барвник **5.8** має найменше значення енергетичної щілини у порівняні з іншими барвниками **5.2–5.6** та **5.15**. Це пояснюється більш високим рівнем спряження у барвнику **5.8** порівняно з іншими.



Рис. 5.25. Енергетичні рівні ВЗМО та НВМО сполук 5.2-5.5 та їх графічне



Рис. 5.26. Енергетичні рівні ВЗМО та НВМО сполук **5.6**, **5.8** та **5.15** та їх графічне представлення

Але на жаль, розраховані значення енергетичних щілин не співпадають з експериментально знайденими значеннями в ацетонітрилі. В Таблиці 5.10 наведено значення енергетичних щілин, розрахованих квантово-механічними методами та на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [256].

Таблиця 5.10

Сполука	E_{g}^{a} , (eB)	$E_{g}^{opt b}$, (eB)	$\lambda_{\text{onset}}^{\text{abs }c}$, (HM)
5.2	3.04	2.03	611
5.3	3.14	2.05	604
5.4	3.02	2.03	611
5.5	3.12	2.05	604
5.6	3.15	2.05	605
5.8	2.99	1.95	637
5.15	3.17	2.07	600

Значення енергетичних щілин: розрахована та експерментально знайдена

^{*а*}Енергетична щілина переходу ВЗМО-НВМО, розрахована квантово-механічними методами.

^{*b*}Червона межа власного поглинання.

^{*c*}*E*^{opt} це оптична енергетична щілина переходу ВЗМО-НВМО, розрахована на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [253].

Хоча абсолютні значення енергетичних щілин переходу ВЗМО-НВМО, розраховані та експериментально знайдені, не співпадають між собою, але все ж загальна тенденція залишається. Найнижче значення енергетичної щілини спостерігається для сполуки **5.8**, а найвище – для сполуки **5.15**. Відмінність експериментальних даних від теоретично розрахованих, скоріше за все, пов'язано з тим, что квантово-механічні розрахунки проводились для молекул в вакуумі, а не в ацетонітрилі.

Далі було вивчено спектральні властивості барвників **5.9–5.11**, які мають додатковий анельований бензольний цикл. Абсорбційні та флуоресцентні властивості барвників **5.9–5.11** були отримані в чотирьох розчинниках різної полярності для оцінки впливу додаткового анельованого бензольного циклу та розміру аліфатичних циклів в ксантеноподібному фрагменті нових барвників відносно сполуки **5.6**. Нормовані спектри усіх цих барвників наведено на рис. 5.26–5.29.



Рис. 5.26. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **5.9–5.11** в CH₂Cl₂



Рис. 5.27. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **5.9–5.11** в МеОН

Оптичні спектри для сполук **5.9–5.11** реєстрували для розчинів з концентрацією 2.5¹⁰⁻⁶ моль/л. Синтезовані барвники **5.9–5.11** показали максимуми поглинання та випромінювання в діапазоні 525–539 нм та 608–614 нм, відповідно у розчинниках з різною полярністю (Таблиця 5.11), тому ці сполуки характеризуються доволі помірними Стоксовими зсувами 2185–2680 см⁻¹. Розмір аліфатичного циклу в хроменовому фрагменті не має суттєвого

впливу на коефіцієнт екстинкції або положення максимумів поглинання та випромінювання.



Рис. 5.28. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук 5.9–5.11

в МеСМ



Рис. 5.29. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук **5.9–5.11** в ТГФ

Найвищі квантові виходи флуоресценції спостерігаються для сполуки 5.9, а найнижчі – для сполуки 5.11 у всіх досліджених розчинниках (Таблиця 5.11). Спостережуваний факт пояснюється аналогічним чином, як і для сполук 3.83–3.85 та 5.2–5.5 – впливом розміру аліфатичного циклу. Фотофізичні характеристики для сполук 5.12–5.14 було отримано в метанолі та представлено на рис. 5.30 і в Таблиці 5.11. Як видно з даних Таблиці 5.11, введення алкільних груп в аліфатичну частину барвників **5.12–5.14** не надає суттєвого впливу на максимуми поглинання та випромінювання, а також на Стоксов зсув та квантовий вихід флуоресценції.

Таблиця 5.11

Розчинник	Полярність розчинника, <i>Е</i> ^{<i>N</i> с}	Сполука	λ _{abs-} max (HM)	λ _{Em-} max (HM)	є _{тах} х10 ⁴ (М ⁻¹ см ⁻¹)	λ _{Ex} (нм)	Φ_F^b , %	Стоксов зсув, нм/см ⁻¹
	-1	5.0	520	(11	(11	520	2.27	72/2105
		5.9	539	611	6.11	539	2.27	/2/2185
CH_2Cl_2	0.309	5.10	530	611	6.08	530	1.15	81/2500
		5.11	525	611	6.06	525	0.05	86/2680
		5.9	526	608	6.16	526	2.58	82/2565
	0.762	5.10	538	610	6.12	538	1.21	72/2190
МеОН		5.11	526	611	6.08	526	0.06	85/2645
Meon		5.12	526	611	6.11	526	1.23	85/2645
		5.13	537	611	6.10	537	1.23	74/2255
		5.14	530	611	6.10	530	1.21	81/2500
		5.9	537	612	6.12	537	2.25	75/2280
MeCN	0.460	5.10	525	615	6.07	525	1.11	87/2710
		5.11	526	615	6.07	526	0.05	89/2750
		5.9	525	610	6.08	525	2.16	85/2655
THF	0.207	5.10	530	608	6.05	530	1.04	78/2420
		5.11	538	614	6.05	538	0.03	76/2300

Спектральні властивості^а сполук **5.9–5.14** в різних розчинниках

aПоглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^сНормовані значення полярності розчинників було взято з [257].

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи Родамін Б (Φ_F =0.68 в EtOH), як стандарт [262]. Квантові виходи, корегувались враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

Також слід зазначити, що додатково анельований бензольний цикл в **5.9**– **5.14** суттєво не впливає на оптичні властивості цих сполук відносно барвника **5.6** (Таблиця 5.8). Примітно і те, що кристалічна структура, а саме розташування амідинового фрагменту, **5.12** знаходиться у чудовій відповідності до кристалічної будови сполуки **5.6** (не враховуючи додатковий бензольний цикл) (рис. 5.31).



Рис. 5.30. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполук





Рис. 5.31. Будова сполуки **5.12** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності

Рентгеноструктурне дослідження знову показало явне обертання амідинового замісника відносно ксантенового фрагменту (торсійний кут C5'=C6'–N2'=C23' складає 70.7(4)°).

Аналогічно сполуці **5.6**, додавання великого надлишку CF_3CO_2H до розчину сполук **5.9–5.14** приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання до ~480 нм, що пов'язано з протонуванням амідинового замісника та виводом останнього із спряження з ксантеновим фрагментом. Додавання Et_3N до підкислених розчинів сполук **5.9–5.14** приводить до відновлення спектрів з максимумами поглинання ~530 нм. Також слід зазначити, що сполуки **5.2–5.6**, **5.8** та **5.15** при протонувані теж зазнають аналогічний гіпсохромовий зсув.

В даний час, альдегіди на зразок **5.1**, які мають електронодонорні замісники в ароматичному циклі, широко застосовуються для синтезу барвників з флуоресценцією в ближній ІЧ області [247–253]. У зв'язку з цим, цікаво було синтезувати аналогічний барвник, який має амідиновий фрагмент та порівняти його спектральні характеристики з вже відомими барвниками цього класу без амідинового замісника. Барвники **5.17** та **5.18** було синтезовано нетривалим кип'ятінням альдегідів **3.84** та **5.1** з 1,2,3,3тетраметил-3*H*-індолініум йодиду (індол Фішера) [267] в пропіоновому ангідриді з подальшою витримкою впродовж 12 год за кімнатної температури (Схема 5.8 та 5.9).







Будову продуктів **5.17** та **5.18** доведено за допомогою ЯМР ¹Н і ¹³С спектроскопії та мас-спектрометрії високої роздільної здатності. Барвники **5.17** та **5.18** мають *транс* конфігурацію, на що вказує КССВ в алкеновому фрагменті (³J=14.0 Гц в сполуці **5.17** та ³J=15.1 Гц в сполуці **5.18**).

Спектри поглинання та випромінювання для барвника **5.17** було записано в чотирьох розчинниках (Таблиця 5.12, рис. 5.32). Самий довгохвильовий максимум поглинання для сполуки **5.17** спостерігається в CH₂Cl₂ та ТГФ (667 та 665 нм, відповідно), а самий довхохвильовий максимум випромінювання — в метанолі (701 нм). Найбільший квантовий вихід флуоресценції (2.18%) та коефіцієнт екстинкції (6.70⁻¹⁰⁴ M⁻¹·см⁻¹) для цієї сполуки також спостерігається в метанолі.

Із наведених даних Таблиці 5.12 видно, що барвник 5.17 має невеликі Стоксові зсуви у всіх досліджених розчинниках та випромінює флуоресценцію в ближній ІЧ області. Для оцінки впливу амідинового замісника на спектральні властивості сполуки 5.17 було вивчено оптичні характеристики модельної сполуки 5.18, яка не містить цього замісника. Як було встановлено раніше (Таблиця 5.8 та 5.9) наявність додаткового анельованого бензольного циклу незначною мірою впливає на спектральні властивості цих сполук, тому барвник 5.18 цілком можна використовувати для оцінки впливу амідину. Сполука 5.18 має максимум поглинання в метанолі при 592 нм [268], що на 69 нм менше, ніж сполука **5.17**. Барвник **5.18** має дуже слабку флуоресценцію в метанолі.

Таблиця 5.12

Розчинник	Полярність	Сполука	λ_{abs}	λ_{Em} -	$\epsilon_{max} x 10^4$	$\lambda_{Ex}(HM)$	$\Phi_{\rm F}{}^{\rm b}$,	Стоксов
			max	max			%	3CVB.
	розчинника,		(HM)		$(M^{-1} c M^{-1})$) ,
			(пм)	(пм)				нм/см ⁻¹
	E_T^{Nc}							
CH_2Cl_2	0.309	5.17	667	698	6.56	667	1.67	31/665
		5.17	661	701	6.70	661	2.18	40/865
MeOH	0.762							
		5.18	592	_	6.05	_	< 0.01	_
MeCN	0.460	5.17	659	690	6.68	659	2.12	31/680
ΤΓΦ	0.207	5.17	665	694	6.59	665	1.71	29/628
MeOH+1000			505		5.02			
екв СЕ2СО2Н	_	5.17	585	_	5.93	—	—	_

Спектральні властивості^а сполук **5.17** та **5.18** в різних розчинниках

^{*а*}Поглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи Родамін Б (Φ_F =0.68 в EtOH), як стандарт [262]. Квантові виходи, корегувались враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

^сНормовані значення полярності розчинників було взято з [257].

Наведені π-донорність амідинового дані додатково доводять фрагменту в ксантенових барвниках. Додавання великого надлишку CF₃CO₂H до розчину 5.17 в метанолі приводить до гіпсохромового зміщення максимума поглинання до 585 нм (Таблиця 5.12, рис. 5.33 та 5.34), що пов'язано з протонуванням амідинового замісника. Цей ефект протонування було підтверджено за допомогою TD-DFT розрахунків (B3LYP/6-311++G(d,p), середовище МеОН) для ізольованої молекули 5.17 та її катіонної форми, протонованої по імінному атому нітроґену амідинового фрагменту. Відповідні теоретичні максимуми поглинання знаходяться при 656.34 та 589.73 нм (експериментальні дані: 661 та 585 нм, відповідно). Додавання кислоти до розчину сполуки 5.18 не впливає на положення максимуму поглинання.

Необхідно відмітити, що спектри поглинання барвників без амідинового фрагменту (сполуки **5.16** та **5.18**) і умовно відповідні їм барвники з цим замісником (сполуки **5.6** та **5.17**) з додаванням CF₃CO₂H практично однакові, що доводить донорність амідинового замісника. Додавання Et₃N до кислого розчину **5.17** відновлює спектр поглинання вихідної сполуки.



Рис. 5.32. Нормовані спектри поглинання та випромінювання сполуки 5.17 в

різних розчинниках



Рис. 5.33. Нормовані спектри поглинання сполук **5.17** та **5.18** в МеОН та в МеОН з додаванням ТFA



Рис. 5.34. Фотографія розчинів сполук **5.17** та **5.18** в метанолі з додаванням CF₃CO₂H

Порівняння отриманих даних з літературними [269], показує, що сполука **5.17** має схожі спектральні властивості (максимуми поглинання та випромінювання) з близькими по структурі ксантеновими барвниками, які мають в ароматичній частині електронодонорну групу, але має значно менший квантовий вихід флуоресценції (на Схемі 5.10 наведено іонізовану гідроксильну групу).

Схема 5.10





БІЧ барвник Поглинання при 690 нм, випромінювання при 716 нм

Поглинання при 661 нм, випромінювання при 701 нм

Вище було розглянуто вплив диметиламідинового замісника на спектральні характеристики ксантенових барвників, отриманих по реакції Кньовенагеля. Встановлено, що не дивлячись на те, що амідиновий замісник завжди сильно розвернутий відносно ксантенового каркасу, ці фрагменти в синтезованих барвниках знаходяться в спряжені. Наявність амідину у складі отриманих барвників приводить до батохромного зміщення максимуму поглинання на 69 нм, у порівнянні з аналогічним барвником без амідинової групи, що пов'язано π-донорністю останнього. Барвники 5.6, 5.9–5.14, на основі ціанооцтового естеру, з амідиновим фрагментом мають максимум поглинання при ~530 нм, а випромінювання – при ~620 нм. Аналогічний барвник без амідину (сполука 5.16) поглинає світло при 462 нм, а випромінює - при ~550 нм. Додавання великого надлишку CF₃CO₂H до розчину сполук з амідиновим фрагментом в метанолі приводить до гіпсохромового зсуву максимума поглинання до ~480 нм, що пов'язано з протонуванням амідинового замісника і виводом останнього із спряження з ксантеновим остовом. У той же час, додавання такого ж надлишку CF₃CO₂H до розчину сполук без амідинового фрагменту (сполуки 5.16 та 5.18) ніяк не впливає на максимуми поглинання. Барвник 5.17, на основі індолу Фішера, має максимум поглинання при ~660 нм, а випромінювання – в ближній ІЧ області (~700 нм), що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень в якості флуоресцентного зонду.

5.2. Синтез та спектральні властивості нових азометинів

У зв'язку з тим, що було відкрито нову реакцію з можливістю отримувати раніше невідомі альдегіди, близькі аналоги яких в теперешній час дуже активно використовуються для синтезу барвників, то представляло інтерес провести і інші модифікації по формільній групі. Так, реакцією альдегіду **3.70** з гідразин гідратом було синтезовано раніше невідомий альдазин **5.19** (Схема 5.11).



Структуру сполуки **5.19** було вивчено за допомогою різних спектральних методів (IЧ, ЯМР ¹Н спектроскопія, мас-спектрометрія), включаючи рентгеноструктурне дослідження (рис. 5.35).



Рис. 5.35. Асиметрична одиниця (загальний вид) сполуки **5.19**. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%. Внутрішньомолекулярний атрактивний скорочений контакт CH...O представлений пунктирною лінією

Циклогексенові цикли знаходяться в конформації софа. Атом C4 відхиляється на 0.784 Å від площини інших атомів циклу, які, в свою чергу, лежать в одній площині з атомами дигідропіранового та бензольного циклів. Диметиламідиновий фрагмент розвернутий відносно цієї площини (торсійний кут C(15)-N(2)-C(7)-C(6) -46.5(2)°), а азометиновий замісник лежить в цій площині (торсійний кут C(3)-C(2)-C(1)-N(1) 0.9(2)°). Орієнтація останнього додатково стабілізована утворенням внутрішньомолекулярного атрактивного скороченого контакту O(1)...H(1A) 2.38 Å (сума вандерваальсових радіусів 2.46 Å [149]).

Схема 5.12



Додатковим доказом будови сполуки 5.19 може слугувати його фрагментація в мас-спектрі (іонізація БША), представлена на схемі 5.12. В мас-спектрі сполуки **5.19** спостергігається пік протонованих молекул з *m/z* 561 (100%). Найбільш імовірними місцями локалізації протону € диметиламідиновий фрагмент та один із центральних атомів нітрогену. Протонування диметиламідинового фрагменту цієї молекули приводить до викиду молекули диметиламіну та утворенню іонів A з m/z 516 (14%) (Шлях I). Однак, виходячи із інтенсивності піку цих іонів, даний шлях фрагментації менш вигідний. А основним напрямком деградації, після протонування одного з двох однакових атомів нітроґену азометинових фрагментів, є викид *N*'-[4-(імінометил)-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл]-*N*,*N*молекули диметилімідоформаміду та утворення іонів **Б** з m/z 280 (72%), в яких позитивний заряд локалізовано на ароматичній солі бензопірилію (Шлях II). В мас-спектрі також присутній пік з *m/z* 281 (30%). Інтенсивність цього піку вище, ніж слід очікувати від вкладу ізотопу ¹³С йону **Б**, яка повинна складати 13%. Тобто, можна припустити, що інтенсивність цього піку обумовлена дипротонованими молекулами **5.19b** (Схема 5.13 та рис. 5.36).

Інтерес до цієї сполуки викликаний значним числом публікацій, присвячених вивченю оптичних та хімічних властивостей саліцилальдегід азину та його похідних (наприклад, див. [270–277]).

Спектри поглинання для сполуки **5.19** було записано в розчині ацетонітрилу з концентрацією $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Сполука **5.19** має максимум поглинання при 505 нм. Також ця сполука має флуоресценцію з дуже малим квантовим виходом (<0.001) та максимумом 660 нм. Додавання одного еквіваленту TFA (CF₃CO₂H) зміщує максимум поглинання батохромно до 610 нм. При додаванні другого еквіваленту TFA відбувається зміщення максимуму поглинання в сторону більш коротких довжин хвиль – до 567 нм. Подальше додавання кислоти практично ніяк не впливає на максимум поглинання сполуки **5.19** (рис. 5.36). Підвищення pH кислого розчину сполуки **5.19** до 8 за допомогою Et₃N відновлює спектр поглинання нейтральної молекули.

Оптичні властивості сполуки **5.19**, в залежності від кількості TFA, зведені до Таблиці 5.13.



Рис. 5.36. Позитивні ацидохромні спектри поглинання сполуки **5.19** після додавання різної кількості TFA

Таблиця 5.13

Спектральні дані^а сполуки 5.19 в розчині MeCN з додаванням TFA

Еквівалент TFA	$\lambda_{Abs-max}(HM)$	$\lambda_{\text{onset}}^{absb}(\text{HM})$	E_{g}^{optc} , (eB)	$\epsilon_{max} \ge 10^4 (M^{-1} \cdot cm^{-1})$
(екв.)				
0	505	610	2.03	3.47
0.85	590	720	1.72	3.99
1	610	724	1.71	4.05
1.7	577	659	1.88	4.07
2	567	630	1.97	4.17
3	567	639	1.94	4.25
4	567	641	1.93	4.26
5	567	633	1.96	4.25
10	567	634	1.96	4.09
1+1.5 екв. Еt ₃ N	505	610	2.03	3.45

^{*a*}Максимуми поглинання (λ_{Abs-max}) та коефіцієнти екстинкції (ε_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Червона межа власного поглинання.

^{*c*}*E*^{opt} це оптична енергетична щілина переходу ВЗМО-НВМО, розрахована на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [256].

Зміна максимуму поглинання сполуки **5.19** при додаванні одного еквіваленту ТFA викликана протонуванням атому нітроґену азометинової групи з делокалізацією позитивного заряду на пірановий цикл. Протонування з міграцією подвійного зв'язку приводить до переносу неподіленої пари електронів атому нітроґену з sp^2 -орбіталі на *p*-орбіталь, яка здатна до спряження з бензопірилієвим циклом, що і відповідальне за поглиблення кольору (Схема 5.13).





На користь цього припущення свідчать дані спектру ЯМР ¹Н, які було записано в розчині ДМСО з додаванням ТFA. Так, сигнал атому гідрогену CH азометинової групи резонує при 8.66 м. д. у вигляді уширеного синглету (синглет при 8.80 м. д. – для непротонованої форми), атом гідрогену CH амідинового замісника має хімічний зсув 8.22 м. д. (7.62 м. д. – без додавання TFA). Також сигнали обох метильних груп у атома нітрогену мають різні хімічні зсуви – 3.23 та 3.27 м. д. (одиночний сигнал при 3.02 м. д. в розчинні ДМСО). Всі ці дані знаходяться у відповідності до ЯМР ¹Н даних сполуки **5.24**, для якої методом РСД доведена цвітер-іонна форма. Додатково місце протонування побічно підтверджується фрагментацією сполуки **5.19** з іонізацією БША (Шлях II). Імовірно, додавання другого еквіваленту TFA викликає протонування другого атому нітрогену азометинової групи.

Батохромне зміщення максимуму поглинання сполуки **5.19** відбувається не лише при зменшенні pH, але й при додаванні солей перехідних металів, таких як FeCl₃, Eu(NO₃)₃·6H₂O, Gd(NO₃)₃·6H₂O, Lu(NO₃)₃·6H₂O, La(NO₃)₃·6H₂O, Sm(NO₃)₃·6H₂O та UO₂(NO₃)₂·6H₂O. Максимум поглинання сполуки **5.19** в ацетонітрилі за наявності солей перехідних металів складає приблизно 580 нм для усіх солей (наприклад, див. рис. 5.37). Імовірно, це пов'язано з комплексоутворенням між сполукою **5.19** та кислотою Льюїса.



Рис. 5.37. Нормований спектр поглинання сполук **5.19** у присутності кислот Льюїса

З метою розширення числа похідних сполук **3.70**, **3.83** та **3.84** була вивчена реакція цих альдегідів з ароматичними амінами. Альдегіди **3.70**, **3.83** та **3.84** легко реагують з ароматичними амінами в присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти в ізопропіловому спирті або ДМФА з утворенням основ Шиффа **5.20–5.32** (Схема 5.14).

Схема 5.14



Схема 5.14 (продовження)



Структуру синтезованих сполук **5.20–5.32** встановлено за домогою ЯМР ¹H, ¹³C та IЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Додатково для сполуки **5.24** проведено двовимірний ЯМР експеримент NOESY (рис. 5.37) та рентгеноструктурне дослідження (рис. 5.38). Спектри ЯМР ¹H сполук **5.20–5.32** характеризуються відсутністю сигналу атому гідрогену формільної групи та появою сигналів азометинових груп (δ =8.69–9.60 м. д.), а також атомів гідрогену ароматичних циклів. Відмінними рисами спектру ЯМР ¹H сполуки **5.24** є розришення сигналу азометинового атому гідрогену (δ =8.78 м. д.), зміщення сигналу атому гідрогену амідинового фрагменту в слабке поле (δ =8.26 м. д.) відносно інших основ Шиффа (які не мають додаткового

анельованого ароматичного циклу) (δ =7.40–7.68 м. д.), а також суттєва різниця в хімічних зсувах метильних груп *N*Me₂ (3.24 та 3.16 м. д.). Сигнали цих груп в інших основах Шиффу, мають одиночний сигнал або незначну різницю при ~3 м. д. Всі ці дані можуть свідчити про перенос протону від карбоксильної групи до азометинової з делокалізацією позитивного заряду по ароматичному циклу (Схема 5.15). На користь утворення цвітер-іону свідчать дані ІЧ спектроскопії. Сигнали при 1586 та 1381 см⁻¹, відповідні асиметричним та симетричним коливанням зв'язку С=О, вказують на наявність карбоксилат аніону.







Рис. 5.38. Кореляції в спектрі NOESY для сполуки 5.24

Наявність крос-піку між атомом гідрогену СН амідинового фрагменту (δ =8.26 м. д.) та атомами водню метиленової групи С1 (δ =2.66–2.73 м. д.) в двовимірному гомоядерному ¹H-¹H спектрі NOESY вказує на просторову близість цих груп. Кореляції в спектрі NOESY для сполуки **5.24** представлені на рис. 5.38.

Але найбільш вагомим доказом утворення сполукою **5.24** цвітер-іону стало рентгеноструктурне дослідження (рис. 5.39).



Рис. 5.39. Незалежна частина елементарної комірки солі 5.24 (загальний вид).
Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки NH...O та внутрішньомолекулярний атрактивний скорочений контакт CH...O представлені пунктирною лінією. Короткий сильний водневий зв'язок O1...H1O...O1A наведений суцільною лінією

Циклогексеновий цикл знаходиться в конформації софа. Атом C11A відхиляється на 0.715 Å від площини інших атомів циклу, які, в свою чергу, лежать в одній площині з атомами дигідропіранового та бензольного циклів. Диметиламідиновий фрагмент розвернутий відносно цієї площини (торсійний кут C(22A)-N(2A)-C(14A)-C(13A) 40.7(7)°), а азометиновий замісник лежить в цій площині (торсійний кут (10А)-С(9А)-С(8А)-N(1А) -2.6(7)°). Орієнтація останнього додатково стабілізована утворенням внутрішньомолекулярного атрактивного скороченого контакту O(3A)...H(8A) 2.33 Å (сума вандерваальсових радіусів 2.46 Å [149]). В кристалі молекули **5.24** зв'язані в псевдоцентросиметричні димери водневими зв'язками O(1A)-H(10)-O(1). Частковий позитивний заряд локалізований і на амідиновому фрагменті. Про це свідчить усереднення довжин зв'язків N(3A)-C(22A) та C(22A)-N(2A) до

1.322(6) і 1.316(6) Å, відповідно. На жаль, кристалічні зразки сполуки 5.24 мають відносно малий розмір (менше 0.1 мм). Було зроблено декілька спроб покращити техніку кристалізації сполуки 5.24, але представлені дифракційні дані виявились єдиним випадком, коли стало можливим визначення структури. Наступні причини можуть спричинити досить велике значення R_{int} (0.19) представлених набору даних: а) недостатні корекції поглинання, б) можливі фазові переходи біля температури сбору дифракційних даних, в) неправильно визначена кристалічна система або група Лауе, і нарешті г) недостатній розмір та/або дифракційна сила вивчаємого кристалу. Неправильні корекції рентгенівської адсорбції навряд чи можуть бути причиною високого значення R_{int} у випадку органічного кристалу невеликого розміру, хоча різні параметри емпіричної схеми корекції Blessing [278] (порядок сферичних гармонік, схема зважування для моделі помилок, додаткові корекції на основі Mu*r та ін.) були змінені, а покращення не спостерігалось. Спроби знайти аналогічні закономірності кристалів-двійників для вирішення та вдосконалення структури в триклінній кристалічній системі також були невдалими, тоді як дифракційний експеримент при більш високій температурі (150 К) дав подібний набір даних, який може бути досить добре змодельований у тій же моноклінній елементарній комірці, що було зібрано при 120 К. Відсутність можливих фазових переходів при 120 К також випливає з обгрунтованих значень параметрів анізотропного зміщення. Це означає, що велике значення R_{int}, швидше за все, викликане слабкою дифракцією від досліджуваного кристала.
На жаль, нам не вдалося використати Cu або синхротронне випромінювання; однак визначену кристалічну структуру все ж можна вважати достовірною, що підтверджується та уточнюється іншими параметрами структури.

Спектри поглинання для сполук 5.20-5.25 було записано в розчині ацетонітрилу з концентрацією 2.8·10⁻⁶ моль/л. Для всіх сполук спостерігається широка полоса поглинання в інтервалі 431–512 нм (рис. 5.40). Утворення основи Шиффа із альдегіду 3.70 та аніліну (сполука 5.20) приводить до невеликого довгохвильового зміщення максимуму в спектрі поглинання від 423 нм (для сполуки 3.70) до 431 нм (для сполуки 5.20) і до збільшення коефіцієнту екстинкції. Введення метильних та гідрокси замісників в орто-та мета- положення фенільного циклу надає незначного впливу на спектри Найбільш довгохвильовий поглинання. ЗСУВ максимуму поглинання спостерігається для сполуки 5.24, при 512 нм. Імовірно, це пов'язано з більш пласкою структурою 5.24 через внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, який збільшує кон'югацію через азометиновий ланцюг.



Рис. 5.40. Спектри поглинання сполук 5.20–5.25 в МеСМ

Сполука **5.24** також має помітну флуоресценцію в жовтій області спектру, з невиликим Стоксовим зсувом та помірним квантовим виходом флуоресценції (рис. 5.41 та 5.42). Більш того, цей барвник має найменше значення енергетичної щілини, яке складає 2.14 еВ. Оптична ширина забороненої зони переходу ВЗМО-НВМО для інших барвників складає 2.23–2.29 еВ. Сполуки **5.20–5.23** та **5.25** мають дуже низькі квантові виходи флуоресценції (<0.001) та помірні Стоксові зсуви (85–104 нм).

Відмінність фотофізичних властивостей сполуки **5.24** від інших основ Шиффа пояснюється можливістю утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Фотофізичні параметри сполук **5.20–5.25** в ацетонітрилі зведені до Таблиці 5.14.



Рис. 5.41. Спектри збудження та випромінювання барвника **5.24** в MeCN



Рис. 5.42. Розчини сполуки **5.24** в MeCN при опромінюванні видимим та УФ (365 нм) світлом

Сполука	$\lambda_{Abs-max}$	λ_{onset}^{absb}	E_{g}^{optc} ,	λ_{Em-max}	$\epsilon_{max} \ge 10^4$	Φ_{F}^{d} , %	Стоксов зсув
-	(нм)	(нм)	(eB)	(нм)	$(M^{-1} \cdot cm^{-1})$		(HM/CM^{-1})
5.20	431	549	2.26	535	5.32	< 0.1	104/4510
5.21	435	541	2.29	533	5.82	<0.1	98/4230
5.22	438	549	2.26	541	4.82	< 0.1	103/4350
5.23	445	549	2.26	530	4.25	< 0.1	85/3600
5.24	512	580	2.14	565	6.79	0.249	53/1832
5.25	460	555	2.23	547	4.93	< 0.1	87/3460

Спектральні властивості^а сполук **5.20–5.25** в МеСМ

^{*а*}Поглинання ($\lambda_{Abs-max}$), випромінювання (λ_{Em-max}), збудження (λ_{Ex}) максимуми та коефіцієнти екстинкції (ϵ_{max}) було визначено експериментально.

^{*b*}Червона межа власного поглинання.

 ${}^{c}E_{g}^{opt}$ це оптична енергетична щілина переходу ВЗМО-НВМО, розрахована на основі довжини хвилі червоної межі власного поглинання [256].

^{*d*}Квантові виходи (Φ_F) було визначено при 20°С, використовуючи Родамін Б (Φ_F =0.68 в EtOH), як стандарт [262]. Квантові виходи, корегувались враховуючи показники заломлення розчинників та ефект внутрішнього фільтру.

Фотофізичні властивості бензанельованих основ Шиффа **5.26–5.32** майже нічим не відрізняються від їх аналогів **5.20–5.25**.

Цікавою виявилась реакція синтезованих основ Шиффа на протонні кислоти. Так, при обробці сполуки **5.20** трифтороцтовою кислотою в MeCN відбувається батохромний зсув максимуму поглинання до 504 нм (431 нм для нейтральної форми) (рис. 5.43 та 5.44). Цей результат виявився доволі несподіваним, оскільки протонування продуктів конденсації Кньовенагеля (наприклад, сполук **5.6** та **5.17**) викликає гіпсохромний зсув максимуму поглинання. У разі продуктів конденсації Кньовенагеля було встановлено, що реакція протонування відбувається за диметиламідиновим фрагментом. У випадку же основ Шиффа – за атомом нітрогену азометинової групи, оскільки тільки протонування за цим атомом може призвести до поглинання в більш довгохвильовій області спектру. Цей факт пояснюється можливістю перебігу реакції протонування по неподіленій парі електронів азометинового атому нітрогену з переносом заряду на атом оксигену (утворюється пірилієва сіль) та амідиновий фрагмент (Схема 5.16), що є більш вигідним, ніж протонування за

Таблиця 5.14

амідиновим фрагментом. Додатковим доказом саме такого перебігу реакції може слугувати фрагментація в мас-спектрі альдазину **5.19** (Схема 5.12).

Схема 5.16



Згідно, TD-DFT розрахунків (B3LYP/6-311++G(d,p)) з урахуванням полярного середовища MeCN (модель SCRF-PCM), розраховані максимуми поглинання спостерігаються при 433.73 та 507.23 нм в нейтральній і протонованій формах, відповідно. Квантовохімічні розрахунки знаходяться в хорошій відповідності з експериментальними даними (431 та 504 нм для нейтральної та протонованої форм, відповідно). Поглиблення кольору сполуки **5.20** при протонувані відбувається аналогічно протонуванню сполуки **5.19**. Протонування неподіленної пари електронів (НПЕ) азометинового атому нітрогену з переносом позитивного заряду на атом оксиґену (пірилієва сіль), приводить до переносу НПЕ з sp^2 -орбіталі на *p*-орбіталь, яка здатна до кон'югації з ксантеновим фрагментом. Саме зміна орбіталі, на якій розташована НПЕ азометинового атому нітрогену, викликає батохромне зміщення максимуму поглинання при підкисленні сполуки **5.20** (Схема 5.16).



Рис. 5.43. Фотографія розчинів сполуки **5.20** в MeCN з додаванням і без CF₃CO₂H



Рис. 5.44. Спектр поглинання сполуки **5.20** в MeCN з додаванням і без CF₃CO₂H

Необхідно відмітити, що максимум поглинання протонованної форми сполуки **5.20** (504 нм) знаходиться дуже близько з максимумом поглинання сполуки **5.24** (512 нм), у якої в *орто*-положені арильного фрагменту є карбоксильна група, яка здатна протонувати азометиновий атом нітроґену. Такий перенос протону в сполуці **5.24** було доведено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 5.39). Це додатково підтверджує, що протонування сполуки **5.20** відбувається за азометиновим атомом нітроґену з переносом заряду по ланцюгу π -зв'язків. Такий самий ефект спостерігається і для інших основ Шиффа, окрім **5.24**, **5.27** та **5.32**, які мають в *орто*-положені до азометинового атому нітрогену карбоксильну групу. Додавання Et₃N до підкисленого розчину **5.20** відновлює спектр поглинання вихідної сполуки.

В даному розділі розглянуто спектральні властивості нових барвників ксантенового ряду, які містять формільну групу та диметиламідиновий фрагмент. Нові барвники мають максимум поглинання при ~425 нм, а випромінювання – ~545 нм з помірними квантовими виходами та великим Стоксовим зсувом (130 нм). Було встановлено, що найбільшим квантовим виходом флуоресценції володіють сполуки з 5-ти членним анельованим алкановим циклом, а найменшим – з 7-ми членним циклом. На основі нових альдегідів було синтезовано ксантенові барвники по реакціям Кньовенагеля та Шиффа, які також мають амідиновий замісник. Встановлено, що не дивлячись на те, що диметиламідиновий замісник завжди розвернутий відносно ксантенового фрагменту, ці фрагменті знаходяться у спряжені між собою. В синтезованих барвниках реалізуються два типи взаємодії між ксантенових каркасом та амідиновим фрагментом: π-спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія lp(N)→π*. Дослідження впливу амідинового замісника на спектральні властивості барвників показало, що відповідні сполуки мають максимум поглинання в більш довгохвильовій області спектру відносно барвнику без амідинового замісника. Також за допомогою оптичних спектрів квантово-хімічних розрахунків та було встановлено, ЩО барвників, отриманих Кньовенагеля, протонування ПО реакції трифтороцтовою кислотою відбувається за амідиновим фрагментом, що приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання. Барвники, синтезовані по реакції Шиффа, проявляють позитивний ацидохромізм, що викликано протонуванням атому нітроґену азометинової групи. На основі формілбензоксантену та індолу Фішера було синтезовано барвник з випромінюванням в ближній ІЧ області (~701 нм), що дозволяє його рекомендувати для подальшим досліджень в якості біомаркеру.

Експериментальна частина до розділу 5

Спектри ЯМР¹Н та ¹³С записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) або Bruker Avance 600 (600,13 і 150,91 МГц відповідно) у ДМСО-d₆, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D, ДМСО-d₆/CF₃CO₂H, або CDCl₃, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (δ=2.50 м. д. та 7.26 м. д.; 39.50 м. д. та 77.16 м. д. для ¹Н та ¹³С, відповідно) або ТМС. Час змішування в експерименті NOESY складав 0.8 с. ІЧ спектри було записано в таблетках КВг з використанням Varian 640 або Spectrum one (PerkinElmer) IЧ приборі Мас-спектри спектрофотометрів. отримано на MX1321 **i**3 використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Kratos MS 30 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Мас-спектри великої роздільної здатності було зареєстровано на приладі Bruker micrOTOF II методом електророзпилювальної іонізації (ESI). Вимірювання виконані на позитивних (напруга на капілярі – 4500В) іонах. Діапазон сканування мас – m/z 50–3000, калібрування – зовнішнє або внутрішнє (ESI Tuning Mix, Agilent). Було використано шприцеве введення речовини для розчинів в ацетонітрилі, швидкість потоку – 3 мкл/хв. Газропилювач – азот (4 л/хв), температура інтерфейсу – 180°С. Ульрафіолетові спектри вимірювали за допомогою спектрофотометра Hitachi U-1900 з використанням кварцевої кювети з довжиною оптичного шляху 10 мм, базова розчинників. Спектри лінія була записана відносно збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофотометру Hitachi F-7000 для розчинів в стандартній кварцевій кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм, 90° геометрія. Спектри збудження та випромінювання зразків в твердому стані вимірювали при 20°С з використанням спектрофлуориметру Varian Cary Eclipse. Порошок барвника було нанесено на не люмінесцюючу фільтровальну

бумагу та поміщено в утримувач. Освітлена поверхня була орієнтована під кутом приблизно 10° до падаючого світлового пучка, щоб зменшити вплив збудження від розсіяного світла, та були записані спектри збудження та випромінювання зразків та порожньої підложки. Спектр порожньої підложки відіймали від спектрів зразків, а потім отримані спектри збудження та випромінювання було скоректовано на відповідну, залежну від довжини хвилі, чутливість прибору. Максимуми було визначено з точністю ± 1.0 нм. Елементний аналіз проводили на приладі LECO CHN-900. Температури плавлення замірювали за допомогою цифрового апарату Electrothermal 9100 Digital Melting Point. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, CHCl₃/MeOH, в якості елюенту.

2,3-Дигідро-1*Н*-ксантен-4-карбальдегід (5.1). Сполуку 5.1 було синтезовано аналогічно опублікованій методиці [247]. Вихід 54%, жовтий порошок, Т_{пл.}=75–76°С (Т_{пл.}=74–75°С [279]) (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3045; 2848–2935; 1639; 1620; 1568. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.30 (1H, с, CHO); 7.25–7.27 (1H, м, H Ar); 7.13–7.14 (1H, м, H Ar); 7.03–7.11 (2H, м, H Ar); 6.66 (1H, с, CH); 2.50–2.64 (2H, м, CH₂); 2.36–2.48 (2H, м, CH₂); 1.60–1.75 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 188.1; 160.5; 160.4; 152.2; 130.1; 129.9; 126.8; 123.8; 121.3; 115.5; 113.3; 30.2; 21.6; 20.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 212 [M]⁺ (88).

Синтез продуктів реакції Кньовенагеля 5.2-5.6, 5.8 та 5.16 (загальна методика). Відповідний альдегід 3.69-3.70, 3.77-3.78 (1.7 ммоль) розчиняють у киплячому ацетонітрилі (5 мл), додають малононітрил (1.7 ммоль) чи іншу СН-кислоту та пару крапель Et₃N. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 5 хв, і залишають за кімнатної температури на 12 годин. Осад, що випав, фільтрують і очищають кристалізацією. Для синтезу продукту 5.8 реакційну суміш кип'ятив 6 год, а в якості каталізатору використовував морфолін. Для отримання сполуки 5.16 суміш кип'ятять протягом двох годин.

N'-[3-(2,2-Диціановініл)-1,2-дигідроциклопента[b]хромен-9-

іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамід (5.2). Вихід 80%, фіолетовий порошок, $T_{пл.}=246-248^{\circ}C$ (MeCN). R_f 0.70. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2923 (аліфат C-H); 2205 (CN); 2189 (CN); 1634; 1608; 1578; 1521; 1484. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.31 (1H, c, CH); 7.98 (1H, c, CH); 7.55 (1H, т, ³*J*=8.5, Ar); 7.46–7.49 (2H, м, Ar); 7.35 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 3.18 (3H, c, Me); 3.14 (3H, c, Me, перекривається з сигналом H₂O); 3.00–3.05 (2H, м, CH₂); 2.94–2.99 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.37 (1H, c, CH); 7.65 (1H, c, CH); 7.45 (1H, д, ³*J*=7.7, Ar); 7.36 (1H, т, ³*J*=7.3, Ar); 7.16–7.21 (2H, м, Ar); 3.27 (3H, c, Me); 3.22 (3H, c, Me); 2.93–2.98 (2H, м, CH₂); 2.87–2.92 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ , м. д.: 164.1; 156.8; 154.0; 147.7; 133.8; 132.5; 131.8; 126.1; 124.4; 120.4; 120.1; 117.3; 116.5; 116.1; 115.2; 44.8; 38.3; 26.1; 24.4. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 316 [M]⁺ (100). Знайдено, %: C 72.23; H 5.17; N 17.80. C₁₉H₁₆N₄O. Розраховано, %: C 72.14; H 5.10; N 17.71.

N[•]-[4-(2,2-Диціановініл)-2,3-дигідро-1Н-ксантен-9-іл]-*N*,*N*диметилімідоформамід (5.3). Вихід 84%, зелено-фіолетові кристали, T_{пл.}=233–234°C (MeCN). R_f 0.90. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2924 (аліфат C-H); 2196 (CN); 2176 (CN); 1633; 1605; 1589; 1557; 1466. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, c, CH); 7.88 (1H, c, CH); 7.79 (1H, д, ³*J*=7.9, Ar); 7.57–7.59 (2H, м, Ar); 7.30–7.33 (1H, м, Ar); 3.11 (3H, c, Me); 3.09 (3H, c, Me); 2.75 (2H, т, ³*J*=6.2, CH₂); 2.60 (2H, т, ³*J*=6.0, CH₂); 1.69–1.73 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.05 (1H, c, CH); 8.03 (1H, c, CH); 7.67 (1H, д, ³*J*=7.4, Ar), 7.55–7.58 (2H, м, Ar); 7.29–7.33 (1H, м, Ar); 3.19 (3H, c, Me); 3.16 (3H, c, Me); 2.73–2.78 (2H, м, CH₂); 2.60–2.62 (2H, м, CH₂); 1.70–1.76 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСОd₆/CF₃CO₂D), δ, м. д.: 167.6; 162.9; 159.1; 155.7; 152.3; 138.1; 135.5; 128.1; 127.7; 122.7; 121.4; 121.3; 117.4; 115.6; 113.0; 45.4; 39.2; 27.4; 27.3; 23.2. Мас-спектр (EУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 330 [M]⁺ (100). Знайдено, %: C 72.79; H 4.55; N 17.04. C₂₀H₁₈N₄O. Розраховано, %: C 72.71; H 4.49; N 16.96.

N'-[3-(2,2-Диціановініл)-5,7-діізопропіл-1,2-

дигідроциклопента[b]хромен-9-іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамід (5.4). Вихід 83%, темно-зелений порошок, Т_{пл}=225-227°С (MeCN). R_f 0.77. IU спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2950–2853 (аліфат С-Н); 2195 (СN); 2178 (СN); 1628; 1596; 1485. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), б, м. д. (*J*, Гц): 8.51 (1H, c, CH); 7.81 (1H, c, CH); 7.31 (1H, c, Ar); 7.29 (1H, c, Ar); 3.54– 3.61 (1Н, м, СН(Ме)₂); 3.34 (3Н, с, Ме); 3.28 (3Н, с, Ме); 2.89–2.95 (1Н, м, СH(Me)₂); 2.89–3.05 (4H, м, 2CH₂); 1.22 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(Me)₂); 1.19 (6H, д, ³*J*=6.9, СН(Ме)₂). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 8.28 (1H, c, CH); 7.70 (1H, c, CH); 7.37 (1H, c, Ar); 7.36 (1H, c, Ar); 3.53–3.57 (1H, м, CH(Me)₂); 3.18(3H, c, Me); 3.14 (3H, c, Me, перекривається з сигналом H₂O); 3.12-3.15 (1H, м, CH(Me)₂, перекривається з сигналом H₂O), 2.99-3.03 (2H, м,CH₂); 2.92–2.98 (2H, м, CH₂), 1.30 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(Me)₂); 1.23 (6H, д, ³*J*=6.9, СH(Me)₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 162.4; 159.9; 154.5; 152.2; 148.5; 145.0; 139.1; 130.4; 123.0; 122.8; 121.7; 121.0; 114.3; 110.5; 43.8; 37.7; 30.1; 28.2; 27.9; 27.2; 25.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{віл}, %): 401 [М+Н]⁺ (73). Знайдено, %: С 75.05; Н 7.11; N 14.06. С₂₅Н₂₈N₄O. Розраховано, %: С74.97; H 7.05; N 13.99.

N'-[4-(2,2-Диціановініл)-5,7-діїзопропіл-2,3-дигідро-1H-ксантен-9іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамід (5.5). Вихід 88%, червоний порошок, $T_{пл.}=180-182$ °C (MeCN). R_f 0.77. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2960–2870 (аліфат C-H); 2203 (CN); 2188(CN); 1645; 1603; 1488. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.35 (1H, с, CH); 7.97 (1H, с, CH); 7.38 (1H, д, ⁴*J*=1.9, Ar); 7.30 (1H, д, ⁴*J*=1.9, Ar); 3.42–3.49 (1H, м, CH(Me)₂); 3.31 (3H, с, Me); 3.29 (3H, с, Me); 2.91–2.99 (1H, м, CH(Me)₂); 2.98 (2H, т, ³*J*=5.8, CH₂); 2.66 (2H, т, ³*J*=5.6, CH₂); 1.72–1.78 (2H, м, CH₂); 1.28 (6H, д, ³*J*=6.9, CH(Me)₂); 1.21 (6H, Д, ³*J*=6.9, CH(Me)₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.91 (1H, с, CH); 7.67 (1H, с, CH); 7.44 (1H, с, Ar); 7.40 (1H, с, Ar); 3.41–3.47 (1H, м, CH(Me)₂); 3.13 (3H, с, Me); 3.09 (3H, с, Me); 2.93–2.99 (1H, м, CH(Me)₂); 2.73 (2H, т, ³*J*=5.7, CH₂); 2.57 (2H, т, ³*J*=5.7, CH₂); 1.66–1.71 (2H, м, CH₂); 1.31 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(Me)₂); 1.21 (6H, д, ³*J*=6.8, CH(Me)₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 161.9; 155.5; 155.2; 148.3; 145.2; 144.6; 135.1; 127.4; 120.1; 120.0; 119.4; 118.2; 111.8; 106.8; 34.1; 33.1; 30.4; 27.0; 24.0; 23.9; 23.7; 22.1; 20.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 415 [M+H]⁺ (72). Знайдено, %: С 75.45; H 7.37; N 13.60. С₂₆H₃₀N₄O. Розраховано, %: С 75.33; H 7.29; N 13.51.

(2Е)-2-ціано-3-(9-{[(1Е)-(диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-Етил дигідро-1Н-ксантен-4-іл)акрилат (5.6). Вихід 80%, зелений порошок, T_{пл}=177–178°С (MeCN). R_f 0.86. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2926–2853 (аліфат С-Н), 2194 (СN); 1695 (СО); 1646; 1500; 1472; 1086 (О-Еt). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.55 (1Н, с, CH); 8.39 (1Н, с, CH); 7.59 (1H, д, ³*J*=7.9, 8-Н Ar); 7.51 (1H, т, ³*J*=7.8, 6-Н Ar); 7.33 (1H, д, ³*J*=8.3, 5-H Ar); 7.27 (1H, т, ³*J*=7.6, 7-H Ar); 4.24 (2H, квартет, ³*J*=7.1, ОСН₂); 3.31 (3H, c, Me); 3.28 (3H, c, Me); 2.83 (2H, T, ³*J*=5.5, CH₂); 2.66 (2H, T, ³*J*=5.7, CH₂); 1.71– 1.78 (2H, м, CH₂); 1.26 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 8.42 (1H, c, CH); 7.85 (1H, c, CH); 7.66 (1H, д, ³*J*=6.6, 8-Н Аг); 7.52 (1Н, т, ³*J*=7.0, 6-НАг); 7.34 (1Н, д, ³*J*=8.3, 5-Н Аг); 7.27 (1Н, т, ³*J*=6.6, 7-Н Аг); 4.18 (2Н, квартет, ³*J*=7.1, ОСН₂), 3.09 (3Н, с, Ме); 3.05 (3Н, с, Me); 2.77 (2H, т, ³*J*=5.8, CH₂); 2.55 (2H, т, ³*J*=5.8, CH₂); 1.64–1.69 (2H, м, CH₂), 1.24 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д.: 165.5; 161.5; 155.1; 152.3; 151.7; 144.3; 131.5; 124.7; 124.4; 120.7; 119.9; 115.7; 112.5; 105.7; 60.5; 34.0; 24.6; 24.2; 21.8; 20.5; 14.3. Мас-спектр (БША), *m/z* (I_{віл}, %): 378 [M+H]⁺ (86). Знайдено, %: С 70.15; Н 6.21; N 11.21. С₂₂H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 70.01; Н 6.14; N 11.13.

N'-{4-[(1*Z*)-3-Аміно-2,4,4-триціанобута-1,3-дієн-1-іл]-2,3дигідро-1*Н*-ксантен-9-іл}-*N*,*N*-диметилімідоформамід (5.8). Вихід 80%, темно-синій порошок, Т_{пл.}=225 – 227°С (*i*-PrOH). R_f 0.56. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3376 (as N-H); 3342 (sy N-H); 2937–2860 (аліфат С-H); 2192 (CN); 2180 (CN); 2170 (CN); 1627; 1588; 1496. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.38 (1H, с, CH); 8.13 (1H, с, CH); 7.51 (1H,

д, ${}^{3}J=7.8$, Ar); 7.45 (1H, т, ${}^{3}J=7.8$, Ar); 7.33 (1H, д, ${}^{3}J=8.1$, Ar); 7.21 (1H, т, ${}^{3}J=7.6$, Ar); 3.29 (3H, с, Me); 3.26 (3H, с, Me); 2.82 (2H, т, ${}^{3}J=5.7$, CH₂); 2.65 (2H, т, ${}^{3}J=5.3$, CH₂); 1.71–1.80 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.16–8.12 (2H, уш.с., NH₂); 8.11 (1H, с, CH); 7.89 (1H, с, CH); 7.69 (1H, д, ${}^{3}J=7.9$, Ar); 7.55 (1H, т, ${}^{3}J=7.7$, Ar); 7.42 (1H, д, ${}^{3}J=8.2$, Ar); 7.29 (1H, т, ${}^{3}J=7.1$, Ar); 3.11 (3H, с, Me); 3.07 (3H, с, Me); 2.76–2.83 (2H, м, CH₂); 2.59 (2H, т, ${}^{3}J=5.9$, CH₂), 1.68–1.72 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 168.0; 161.8; 155.1; 152.5; 143.2; 134.4; 134.2; 131.7; 126.7; 124.7; 121.6; 120.6; 118.6; 117.1; 116.8; 116.1; 112.7; 106.2; 34.0; 24.6; 24.0; 21.4; 20.6. Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 396 [M]⁺(100). Знайдено, %: С 69.82; H 5.15; N 21.29. С₂₃H₂₀N₆O. Розраховано, %: С 69.68; H 5.08; N 21.20.

N⁻{**4**-[(**2**,**2**-Диметил-4,**6**-діоксан-5-іліден)метил]-**2**,**3**-дигідро-1*Н*ксантен-9-іл}-*N*,*N*-диметилімідоформамід (**5**.15). Вихід 90%, фіолетовий порошок, T_{пл.}=227–228°C (MeCN). R_f 0.54. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2928 (аліфат С-Н); 1671; 1635; 1607; 1490; 1363. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.48 (1H, c, CH); 8.10 (1H, c, CH); 7.84 (1H, д, ³*J*=7.8, Ar); 7.69 (1H, т, ³*J*=7.9, Ar); 7.59 (1H, д, ³*J*=7.8, Ar); 7.42 (1H, т, ³*J*=7.6, Ar); 3.17 (3H, c, Me); 3.13 (3H, c, Me); 2.65–2.68 (2H, м, CH₂); 2.43–2.46 (2H, м, CH₂); 1.65–1.69 (2H, м, CH₂); 1.62 (6H, c, C(Me)₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 350 [M-Me₂CO]⁺ (13). Знайдено, %: С 67.72; Н 5.99; N 6.89. С₂₃H₂₄N₂O₅. Розраховано, %: С 67.63; Н 5.92; N6.86.

Етил (2*E*)-2-ціано-3-(11-{[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]аміно}-7,8,9,10-тетрагідроциклогепта[*b*]хромен-6-іл)акрилат (5.7). Альдегід 3.71 0.5 г (1.7 ммоль) розчиняють у киплячому MeCN (5 мл), далі додають етил ціаноацетат 0.19 г (1.7 ммоль) та кілька крапель DBU. Реакційну суміш кип'ятять 5 хв, і залишають за кімнатної температури на 12 год. Осад, що випав фільтрують та очищають кристалізацією. У випадку, коли осад не формується додають води для кристалізації продукту. За аналогічною методикою отримують продукти 5.9–5.14 та 5.16. Вихід 0.6 г (90%), темно-зелений порошок, Т_{пл.}=98–100°С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.72 (1H, c, CH); 7.56 (1H, д, ³*J*=7.9, H Ar); 7.39 (1H, c, CH); 7.35–7.40 (1H, м, H Ar); 7.24–7.26 (1H, м, H Ar); 7.13 (1H, т, ³*J*=7.5, H Ar); 4.29 (2H, квартет, ³*J*=7.1, OCH₂); 3.13 (3H, c, CH₃); 3.10 (3H, c, CH₃); 2.99–3.01 (2H, м, CH₂); 2.60–2.63 (2H, м, CH₂); 1.73–1.78 (4H, м, 2CH₂); 1.35 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 166.3; 165.3; 154.0; 152.9; 152.7; 149.5; 130.7; 124.1; 123.3; 120.5; 119.4; 116.5; 115.5; 111.2; 86.0; 60.6; 40.0; 34.1; 26.7; 25.5; 25.4; 24.5; 14.1. Мас-спектр (EV), *m/z* (*I*_{від}, %): 391 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 70.79; H 6.55; N 10.84. C₂₃H₂₅N₃O₃. Розраховано, %: С 70.57; H 6.44; N 10.73.

Етил (*2E*)-2-ціано-3-(11-{[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]аміно}-1,2дигідробензо[*g*]циклопента[*b*]хромен-3-іл)акрилат (5.9). Вихід 84%, темнозелений порошок, Т_{пл.}=212–214°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2954–2852; 2198; 1685. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.21 (1H, c, CH); 8.18 (1H, c, CH); 7.83 (1H, д, ³*J*=8.0, H Ar); 7.80 (1H, c, H Ar); 7.76 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar), 7.55 (1H, c, H Ar); 7.45–7.49 (1H, м, H Ar); 7.38–7.42 (1H, м, H Ar); 4.29 (2H, квартет, ³*J*=7.1, OCH₂), 3.20 (3H, c, NMe); 3.13 (3H, c, NMe); 3.16–3.13 (2H, м, CH₂); 2.82–2.85 (2H, м, CH₂); 1.36 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃): δ, м. д.: 165.1; 164.8; 153.4; 149.8; 144.7; 142.3; 133.2; 129.8; 127.5; 126.4; 126.2; 124.5; 122.8; 121.6; 119.2; 118.5; 111.6; 110.9; 109.1; 87.7; 60.4; 39.8; 33.7; 24.6; 23.9; 13.6. Мас-спектр (EУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 413 [M]⁺ (78). Знайдено, %: С 72.88; H 5.72; N 10.26. C₂₅H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 72.62; H 5.61; N 10.16.

Етил (2*E*)-2-ціано-3-(12-{[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]аміно}-2,3дигідро-1*H*-бензо[*b*]ксантен-4-іл)акрилат (5.10). Вихід 90%, зелений порошок, Т_{пл.}=240–241°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3050; 2927–2855; 2198; 1684; 1640; 1517; 1486. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ТFА), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.07 (1H, c, CH); 8.08 (1H, c, CH); 7.84–7.88 (2H, м, H Ar); 7.80 (1H, c, H Ar); 7.76 (1H, c, H Ar); 7.63 (1H, т, ³*J*=7.5, H Ar); 7.54 (1H, т, ³*J*=7.5, H Ar); 4.55 (2H, квартет, ³*J*=7.1, OCH₂); 3.61 (6H, c, NMe₂); 3.02–3.08 (2H, м, CH₂); 2.76–2.82 (2H, м, CH₂); 1.95–2.03 (2H, м, CH₂); 1.52 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, TFA), δ, м. д.: 169.3; 167.6; 157.8; 156.5; 150.7; 149.1; 135.7; 131.7; 130.9; 129.5; 128.4; 127.4; 127.0; 122.5; 118.1; 115.8; 114.8; 114.0; 112.8; 64.7; 44.5; 36.9; 25.2; 20.1; 12.8. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 427 [M]⁺ (76). Знайдено, %: С 73.15; Н 5.94; N 9.90. С₂₆Н₂₅N₃O₃. Розраховано, %: С 73.05; Н 5.89; N 9.83.

(2E)-2-ціано-3-(12-{[(1E)-(диметиламіно)метилен]аміно}-Етил 8,9,10,11-тетрагідробензо[g]циклогепта[b]хромен-7-іл)акрилат (5.11). Вихід 80%, темно-зелений порошок, T_{пл}=118–120°С (MeCN). ІЧ спектр (KBr таблетки, v, см⁻¹): 2926–2856; 2198; 1685; 1635; 1517; 1473. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 8.88 (1H, с, CH); 7.99 (1H, с, CH); 7.82 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 7.75 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 7.60 (1H, с, H Ar); 7.45–7.48 (1H, м, H Ar); 7.44 (1H, c, H Ar); 7.36–7.40 (1H, м, H Ar); 4.34 (2H, квартет, ³*J*=7.1, ОСН₂); 3.20 (3H, с, NMe); 3.13 (3H, с, NMe); 3.01–3.04 (2H, м, CH₂); 2.65–2.68 (2H, м, CH₂); 1.90–1.94 (2H, м, CH₂); 1.76–1.80 (2H, м, CH₂); 1.38 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 165.3; 163.5; 152.6; 152.2; 149.7; 149.2; 133.8; 129.3; 127.6; 126.6; 126.1; 124.2; 123.2; 120.3; 118.3; 116.4; 112.5; 110.3; 88.3; 60.5; 39.5; 33.7; 26.3; 25.3; 25.1; 24.2; 13.6. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 441 [M]⁺ (76). Знайдено, %: С 73.65; Н 6.30; N 9.68. С₂₇H₂₇N₃O₃. Розраховано, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52.

Етил (2*E*)-2-ціано-3-(12-{[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]аміно}-2метил-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*b*]ксантен-4-іл)акрилат (5.12). Вихід 91%, зелені кристали, Т_{пл.}=229–230°С (МеСN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2975–2867; 2195; 1680; 1637; 1516; 1471. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.73 (1H, с, CH); 7.94 (1H, с, CH); 7.81 (1H, д, ³*J*=8.1, H Ar); 7.74 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 7.58 (1H, с, H Ar); 7.44–7.48 (2H, м, H Ar); 7.36–7.48 (1H, м, H Ar); 4.30 (2H, квартет, ³*J*=7.1, OCH₂); 3.20 (3H, с, NMe); 3.12 (3H, с, NMe); 3.15–3.18 (1H, м, CH₂); 2.71–2.75 (1H, м, CH₂); 2.36–2.43 (1H, м, CH₂); 2.01– 2.08 (1H, м, CH₂); 1.80–1.85 (1H, м, CH); 1.37 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃); 1.09 (3H, д, ³*J*=6.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 165.1; 159.0; 152.6; 149.0; 148.2; 146.7; 133.6; 129.3; 127.5; 126.6; 126.1; 124.2; 122.9; 120.5; 118.3; 113.0; 110.4; 107.5; 88.7; 60.5; 39.5; 33.6; 32.0; 31.9; 26.5; 20.2; 13.6. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 441 [M]⁺ (82). Знайдено, %: С 73.60; Н 6.25; N 9.60. С₂₇H₂₇N₃O₃. Розраховано, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52.

Етил (*2E*)-3-(2-*трет*-бутил-12-{[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*b*]ксантен-4-іл)-2-ціаноакрилат (5.13). Вихід 84%, темно-зелений порошок, Т_{пл.}=186–187°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3053; 2956–2868; 2204; 1685; 1641; 1516; 1485; 1217. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.71 (1H, c, CH); 7.91 (1H, c, CH); 7.81 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 7.73 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 7.57 (1H, c, H Ar); 7.44–7.47 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, т, ³*J*=7.5, H Ar); 4.30–4.33 (2H, м, OCH₂); 3.19 (3H, c, NMe); 3.12 (3H, c, NMe); 3.11–3.26 (1H, м, CH₂); 2.86–2.90 (1H, м, CH₂); 2.33–2.40 (1H, м, CH₂); 1.90–1.97 (1H, м, CH₂); 1.37 (4H, т, ³*J*=7.1, CH, CH₃); 0.98 (9H, c, t-Bu). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 165.1; 158.7; 152.7; 149.0; 147.9; 146.7; 133.5; 129.3; 127.5; 126.5; 126.1; 124.2; 122.8; 120.5; 118.3; 114.2; 110.4; 108.3; 88.9; 60.4; 41.6; 39.5; 33.6; 31.6; 26.5; 25.7; 24.9; 13.6. Мас-спектр (EУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 483 [M]⁺ (100). Знайдено, %: C 74.60; H 6.95; N 8.77. C₃₀H₃₃N₃O₃. Poзраховано, %: C 74.51; H 6.88; N 8.69.

Етил (2*E***)-2-ціано-3-[12-{[(1***E***)-(диметиламіно)метилен]аміно}-2-(1,1диметилпропіл)-2,3-дигідро-1***H***-бензо[***b***]ксантен-4-іл]акрилат (5.14). Вихід 86%, темно-зелений порошок, Т_{пл.}=183–184°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3047; 2956–2873; 2202; 1684; 1639; 1516; 1485; 1217. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.72 (1H, c, CH); 7.92 (1H, c, CH); 7.81 (1H, д, ³***J***=7.6, H Ar); 7.74 (1H, д, ³***J***=7.8, H Ar); 7.58 (1H, c, H Ar); 7.44–7.47 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, т, ³***J***=7.8, H Ar); 4.30–4.33 (2H, м, OCH₂); 3.20 (3H, c, NMe); 3.12 (3H, c, NMe); 3.15–3.20 (1H, м, CH₂); 2.82–2.86 (1H, м, CH₂); 2.36– 2.43 (1H, м, CH₂); 1.92–1.99 (2H, м, CH₂); 1.36–1.52 (5H, м, CH₂, CH₃); 0.90–0.93 (6H, м, 2CH₃); 0.84 (3H, т, ³***J***=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 165.1; 158.7; 152.6; 149.0; 147.9; 146.8; 133.5; 129.3; 127.5; 126.5; 126.1; 124.2; 122.8; 120.5; 118.2; 114.3; 110.4; 108.4; 88.9; 60.5; 39.5; 39.3; 33.9; 33.6;** 31.6; 25.4; 24.5; 23.1; 13.6; 7.3. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 497 [M]⁺ (92). Знайдено, %: С 74.98; Н 7.23; N 8.61. С₃₁Н₃₅N₃O₃. Розраховано, %: С 74.82; Н 7.09; N 8.44.

Етил (2*E*)-2-ціано-3-(2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)акрилат (5.16). Вихід 75%, червоний порошок, $T_{пл.}=175-176^{\circ}C$ ($T_{пл.}=176^{\circ}C$ [261]) (MeOH). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3043; 2868–2935; 2210; 1720; 1647; 1535; 1242. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.68 (1H, c, CH); 7.30–7.34 (1H, м, H Ar); 7.19–7.21 (1H, м, H Ar); 7.18–7.19 (1H, м, H Ar); 7.09–7.13 (1H, м, H Ar); 6.77 (1H, c, CH); 4.33 (2H, квартет, ³*J*=7.1, OCH₂); 2.95 (2H, т, ³*J*=6.1, CH₂); 2.59–2.62 (2H, м, CH₂); 1.79–1.86 (2H, м, CH₂); 1.37 (3H, т, ³*J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 165.1; 157.7; 152.8; 148.0; 130.5; 130.0; 128.3; 126.8; 124.3; 121.5; 118.2; 115.8; 109.9; 94.5; 61.9; 29.8; 25.5; 20.8; 14.5. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 307 [M]⁺ (53).

Загальна методика синтезу продуктів реакції Кньовенагеля 5.17 і 5.18. До розчину відповідного альдегіду (0.85 ммоль) у пропіоновому ангідриді (3 мл) додають індол йодид (0.85 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять 10 хв, і потім залишають за кімнатної температури на 12 годин. Розчинник випаровують досуха під вакуумом. Далі додають воду для формування осаду, фільтрують і очищають кристалізацією.

2-[(*E***)-2-(12-{[(1***E***)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1***H***-бензо[***b***]ксантен-4-іл)вініл]-1,3,3-триметил-3***H***-індол йодид (5.17). Вихід 80%, зелені кристали, Т_{пл.}=283–284°С (***i***-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.56 (1H, д, ³***J***=14.0, CH); 8.38 (1H, с, CH); 8.21 (1H, с, H Ar); 7.99 (1H, д, ³***J***=7.9, H Ar); 7.90 (1H, д, ³***J***=8.2, H Ar); 7.78 (1H, с, H Ar); 7.56 (1H, т, ³***J***=7.6, H Ar); 7.46 (1H, т, ³***J***=7.0, H Ar); 7.33–7.38 (2H, м, H Ar); 7.19 (1H, т, ³***J***=7.3, H Ar); 7.09 (1H, д, ³***J***=7.6, H Ar); 5.95 (1H, д, ³***J***=14.0, CH); 3.59 (3H, с, CH₃); 3.37 (3H, с, CH₃); 3.26 (3H, с, CH₃); 2.89 (2H, т, ³***J***=6.0, CH₂); 2.69 (2H, т, ³***J***=5.8, CH₂); 1.85–1.94 (2H, м, CH₂); 1.78 (6H, с, 2CH₃). Спекр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 172.2; 164.9; 158.3; 154.9; 149.7; 142.8; 141.4; 140.2; 135.2; 130.7; 129.1; 128.7; 128.6; 126.9; 126.2; 126.0; 124.6; 122.0; 120.3; 116.6; 114.8;** 112.2; 110.0; 98.3; 48.8; 41.6; 35.2; 31.7; 28.6; 25.3; 24.2; 20.9. HRMS (ESI): знайдено *m/z* 488.2708; розраховано для C₃₃H₃₄N₃O [M]⁺ 488.2701.

2-[(*E***)-2-(2,3-Дигідро-1***H***-ксантен-4-іл)вініл]-1,3,3-триметил-3***H***індол йодид (5.18). Вихід 75%, темно-синій порошок, Т_{пл.}=162–164°С (***i***-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (***J***, Гц): 8.70 (1H, д, ³***J***=15.1, CH); 7.38–7.62 (7H, м, Ar); 8.70 (1H, д, ³***J***=8.2, Ar); 7.18 (1H, c, CH); 6.62 (1H, д, ³***J***=15.1, CH); 4.05 (3H, c, CH₃); 2.83 (2H, т, ³***J***=6.2, CH₂); 2.77 (2H, т, ³***J***=6.2, CH₂); 1.97–1.94 (2H, м, CH₂); 1.82 (6H, c, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 177.5; 159.8; 145.7; 141.1; 140.0; 131.4; 130.7; 129.7; 128.5; 126.9; 126.8; 124.6; 121.5; 120.9; 120.8; 115.0; 114.7; 112.2; 105.0; 49.9; 33.8; 27.3; 23.9; 22.5; 19.3. HRMS (ESI): знайдено** *m/z* **368.2019; розраховано для C₂₆H₂₆NO [M]⁺ 368.2014.**

N',N'''-{(1E,2E)-Гідразин-1,2-дііліденбіс[(Е)метиліден-2,3-дигідро-1*Н*-ксантен-4,9-дііл]}біс[*N*,*N*-диметил(імідоформамід)] (5.19). Альдегід 3.70 (0.5 г, 1.8 ммоль) розчиняють у киплячому *i*-PrOH (5 мл), після охолодження до кімнатної температури додають 0.18 мл (3.6 ммоль) гідразин гідрату. Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 24 год. Осад, що випав, фільтрують і очищують кристалізацією із MeCN. Вихід 90%, червонокоричневий порошок, T_{пл.}=243-246°С (розкл.). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻ ¹): 2929 (аліфат С–Н); 1636 (С=N); 1608; 1573; 1554; 1534; 1373. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 8.80 (2H, с, CH); 7.62 (2H, с, CH); 7.37 (2H, д, ³*J*=7.8, Ar); 7.27 (2H, т, ³*J*=8.1, Ar); 7.10 (2H, д, ³*J*=7.6, Ar); 7.03 (2H, т, ³*J*=7.1, Ar); 3.02 (12H, с, 4Me); 2.51–2.58 (4H, м, 2CH₂); 2.50 (4H, 2CH₂) перекривається з сигналом ДМСО);1.61–1.69 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂H), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.66 (2H, уш с, CH); 8.22 (2H, с, CH); 7.63 (2H, д, ³*J*=8.9, Ar); 7.57 (2H, т, ³*J*=7.5, Ar); 7.38–7.44 (2H, м, Ar); 7.31 (2H, T, ³*J*=7.3, Ar); 3.27 (6H, c, 2Me); 3.23 (6H, c, 2Me); 2.67 (4H, T, ³*J*=5.9, 2CH₂); 2.55–2.61 (4H, м, 2CH₂); 1.73–1.78 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 560 [M]⁺ (18). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*від, %): 561 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 72.95; Н 6.54; N 15.03. С₃₄Н₃₆N₆O₂. Розраховано, %: С 72.83; Н 6.47; N 14.99.

Синтез основ Шиффа 5.20–5.32 (загальна методика). Відповідний альдегід (1.7 ммоль) розчиняють у киплячому *i*-PrOH (6 мл), додають 1.7 ммоль ароматичного аміну та пару крапель оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять 5 хвилин і залишають за кімнатної температури на 12 годин. Осад, що випав, фільтрують і очищають кристалізацією.

N,*N*-Диметил-N'-{4-[(Е)-(феніліміно)метил]-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл}імідоформамід (5.20). Вихід 63%, червоний порошок, Т_{пл.}=193–194°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2928 (аліфат С–Н); 1636 (С=N); 1612; 1568; 1540; 1484. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.79 (1H, c, CH); 7.62 (1H, c, CH); 7.40 (1H, д, ³*J*=7.7, Ar); 7.33 (2H, т, ³*J*=7.5, Ar); 7.27 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 7.04–7.13 (5H, м, Ar); 3.02 (6H, c, 2Me); 2.57 (2H, т, ³*J*=5.3, CH₂); 2.52 (2H, т, ³*J*=6.0, CH₂); 1.62–1.69 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 155.9; 154.8; 154.2; 151.9; 143.2; 129.1; 128.6; 123.7; 122.4; 121.3; 120.4; 124.1; 117.9; 114.5; 112.0; 108.0; 35.2; 33.6; 24.5; 22.8; 20.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 357 [M]⁺ (100). Знайдено, %: С 77.40; H 6.55; N 11.84. С₂₃H₂₃N₃O. Розраховано, %: С 77.28; H 6.49; N 11.76.

*N,N-*Диметил-N'-(4-{(E)-[(2-метилфеніл)іміно]метил}-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-9-іл)імідоформамід (5.21). Вихід 79%, червоний порошок, T_{пл.}=200–202°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2937 (аліфат С–Н); 1638 (С=N); 1611; 1565; 1540; 1483. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.69 (1H, c, CH); 7.60 (1H, c, CH); 7.40 (1H, д, ³*J*=6.3, Ar); 7.25 (1H, т, ³*J*=7.7, Ar); 7.14–7.17 (2H, м, Ar); 7.09 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.04 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 6.99 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 6.87 (1H, д, ³*J*=8.2, Ar); 3.02 (6H, c, 2Me); 2.60 (2H, т, ³*J*=6.0, CH₂); 2.52 (2H, т, ³*J*=6.4, CH₂); 2.24 (3H, c, Me Ar); 1.64–1.69 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 155.5; 154.2; 154.1; 152.3; 152.0; 142.9; 130.6; 129.4; 129.0; 126.3; 123.5; 123.2; 122.4; 121.3; 117.3; 114.4; 112.0; 108.2; 33.2; 32.1; 24.5; 22.8; 20.2; 17.2. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 372 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 77.65; Н 6.84; N 11.35. C₂₄H₂₅N₃O. Розраховано, %: С 77.60; Н 6.78; N 11.31. **N'-(4-{(Е)-[(3-Гідроксифеніл)іміно]метил}-2,3-дигідро-1***H*-ксантен-9іл)-*N,N*-диметилімідоформамід (5.22). Вихід 75%, червоні кристали, Т_{пл.}=235–237°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3420 (O–H); 2928 (аліфат С–H); 1636 (С=N); 1610; 1560; 1523; 1474. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.31–9.34 (1H, уш с, OH); 8.72 (1H, с, CH); 7.64 (1H, с, CH); 7.40 (1H, д, ³*J*=7.7, Ar); 7.27 (1H, т, ³*J*=7.7, Ar); 7.13 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.10 (1H, д, ³*J*=7.9, Ar); 7.05 (1H, т, ³*J*=7.5, Ar); 6.50–6.53 (2H, м, Ar); 6.47 (1H, т, ⁴*J*=2.1, Ar); 3.01 (3H, с, Mе); 3.00 (3H, с, Mе); 2.52 (2H, т, ³*J*=6.1, CH₂); 2.50 (2H, CH₂ перекривається з сигналом ДМСО); 1.60–1.64 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 155.1; 154.8; 154.5; 154.1; 153.0; 152.0; 140.5; 125.5; 119.2; 118.4; 111.7; 126.2; 109.1; 108.5; 108.0; 107.6; 105.4; 103.9; 33.7; 32.3; 24.8; 22.9; 20.5. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 374 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.05; H 6.27; N 11.30. С₂₃H₂₃N₃O₂. Розраховано, %: С 73.97; H 6.21; N 11.25.

N'-(4-{(E)-[(4-Бромофеніл)іміно]метил}-2,3-дигідро-1Н-ксантен-9іл)-N,N-диметилімідоформамід (5.23). Вихід 60%, червоний порошок, T_{пл.}=203–205°С (*i*-PrOH). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2938 (аліфат С–Н); 1637 (С=N); 1609; 1585; 1534; 1468. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.78 (1H, c, CH); 7.68 (1H, c, CH); 7.42 (2H, д, ³*J*=8.6, Ar); 7.44 (1H, д, ³*J*=7.8, Ar); 7.31 (1H, т, ³*J*=8.5, Ar); 7.18 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.06–7.10 (3H, м, Ar); 3.03 (3H, c, Me); 3.01 (3H, c, Me); 2.54 (2H, т, ³*J*=6.2, CH₂); 2.50 (2H, CH₂ перекривається з сигналом ДМСО); 1.60–1.66 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 438 [M+H (⁸¹Br)]⁺ (100), 436 [M+H (⁷⁹Br)]⁺ (98). Знайдено, %: С 63.41; H 5.15; N 9.70. C₂₃H₂₂BrN₃O. Розраховано, %: С 63.31; H 5.08; N 9.63.

2-{[(1Е)-(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1*H*ксантен-4-іл)метилен]аміно}бензойна кислота (5.24). Вихід 91%, фіолетовий порошок, Т_{пл.}=229–230°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻ ¹): 3430 (уш.); 2926 (аліфат С–Н); 1636; 1608; 1586 (аs С=О); 1487; 1447; 1381 (sy C=O). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.12–14.43 (1H, уш с, CO₂H); 8.78 (1H, уш с, CH); 8.26 (1H, с, CH); 7.98 (1H, д, ³*J*=7.5, Ar); 7.81–7.90 (3H, м, Ar); 7.78 (1H, т, ${}^{3}J=7.3$, Ar); 7.54 (1H, т, ${}^{3}J=7.5$, Ar); 7.45 (1H, т, ${}^{3}J=7.3$, Ar); 7.09 (1H, т, ${}^{3}J=7.4$, Ar); 3.24 (3H, с, Me); 3.16 (3H, с, Me); 2.66–2.73 (2H, м, CH₂); 2.52–2.57 (2H, м, CH₂); 1.76–1.83 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР 13 С (151 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 169.4; 165.5; 158.5; 156.6; 153.0; 142.1; 140.1; 133.4; 133.1; 131.7; 125.7; 125.5; 123.1; 120.1; 117.6; 114.5; 113.2; 104.1; 40.8; 34.7; 24.0; 22.5; 20.1. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{від}$, %): 356 [M-CO2-H]⁺ (3). Мас-спектр (БША), *m/z* ($I_{від}$, %): 402 [M+H]⁺ (6). Знайдено, %: С 71.85; H 5.81; N 10.54. С₂₄H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 71.80; H 5.77; N 10.47.

4-{[(1Е)-(9-{[(1Е)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1*Н*ксантен-4-іл)метилен]аміно}бензойна кислота (5.25). Вихід 86%, червоний порошок, Т_{пл.}=150–152°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3398 (О– Н); 2936 (аліфат С–Н); 1670 (С=О); 1634 (С=N); 1606; 1557; 1488. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.81 (1H, с, CH); 7.88 (2H, д, ³*J*=8.2, Ar); 7.64 (1H, с, CH); 7.41 (1H, д, ³*J*=7.7, Ar); 7.28 (1H, т, ³*J*=8.3, Ar); 7.15 (1H, д, ³*J*=8.1, Ar); 7.06 (1H, т, ³*J*=7.4, Ar); 7.01 (2H, д, ³*J*=8.2, Ar); 3.03 (6H, с, 2Me); 2.57 (2H, т, ³*J*=5.8, CH₂); 2.50 (2H, CH₂ перекривається з сигналом ДМСО); 1.61–1.68 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 402 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 71.87; H 5.82; N 10.52. С₂₄H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 71.80; H 5.77; N 10.47.

N,N-Диметил-N-{4-[(E)-(феніліміно)метил]-2,3-дигідро-1H-

бензо[b]ксантен-12-іл}імідоформамід (5.26). Вихід 78%, червоний порошок, T_{пл.}=218–220°С (MeCN). IЧ спектр (KBr таблетки, v, см⁻¹): 2926 (аліфат С–Н); 1636 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.89 (1H, c, CH); 7.88 (1H, c, CH); 7.85–7.87 (2H, м, H Ar); 7.74–7.76 (1H, м, H Ar); 7.68 (1H, c, H Ar); 7.54 (1H, c, CH); 7.42 (1H, м, H Ar); 7.34–7.36 (2H, м, H Ar); 7.13–7.15 (3H, м, H Ar); 3.06 (6H, c, 2CH₃); 2.55–2.59 (4H, м, 2CH₂); 1.67–1.69 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 155.3; 155.2; 154.5; 153.4; 149.6; 142.9; 133.6; 129.4; 128.9; 127.9; 126.7; 126.3; 124.5; 124.3; 122.5; 122.0; 120.7; 112.9; 110.1; 109.6; 33.8; 24.9; 23.1; 20.6. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 408 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С, 79.46; Н, 6.29; N, 10.42. С₂₇H₂₅N₃O. Розраховано, %: С 79.58; Н 6.18; N 10.31.

2-{[(1*E***)-(12-{[(1***E***)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-2,3-дигідро-1***H***бензо[b]ксантен-4-іл}метилен]аміно}бензойна кислота (5.27). Вихід 86%, фіолетовий порошок, Т_{пл.}=234–235°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻ ¹): 3420 (O–H); 2925 (аліфат С–H); 1670 (C=O); 1641 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (***J***, Гц): 9.06 (1H, с, CH); 8.24 (1H, с, CH); 8.00– 8.02 (4H, м, H Ar); 7.81–7.91 (2H, м, H Ar); 7.44–7.52 (3H, м, H Ar); 7.17–7.19 (1H, м, H Ar); 3.15 (6H, с, 2CH₃); 2.59–2.64 (2H, м, CH₂); 2.50 (2H, м, CH₂) перекривається з сигналом ДМСО), 1.72–1.75 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ТFA-d), δ, м. д.: 175.2; 171.8; 158.2; 152.3; 150.8; 142.6; 141.3; 139.2; 138.6; 135.9; 133.8; 133.2; 131.0; 130.4; 129.7; 126.8; 126.7; 119.3; 118.9; 116.4; 112.3; 46.9; 39.5; 27.0; 23.9; 21.2. Мас-спектр (БША),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 452 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.56; H 5.43; N 9.22. C₂₈H₂₅N₃O₃. Розраховано, %: С 74.48; H 5.58; N 9.31.**

N,*N*-Диметил-*N*-{4-[*(Е)*-(піримідин-2-іліміно)метил]-2,3-дигідро-1*H*бензо[*b*]ксантен-12-іл}імідоформамід (5.28). Вихід 80%, червоно-зелені кристали, Т_{пл.}=223–225°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2925 (аліфат С–Н), 1645 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.6 (1H, c, CH); 8.72 (2H, м, H-Ar); 8.00 (1H, c, CH); 7.92 (1H, д, *J*=8.30, H Ar); 7.85 (1H, д, *J*=8.30, H Ar); 7.77 (1H, c, H Ar); 7.65 (1H, c, H Ar); 7.47 (1H, т, *J*=7.8, H Ar); 7.38 (1H, т, *J*=7.8, H Ar); 7.19 (1H, т, *J*=4.88, H Ar); 3.09 (6H, c, 2CH₃); 2.60–2.63 (4H, м, 2CH₂); 1.69–1.71 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 167.4; 160.4; 158.7; 158.4; 154.8; 149.4; 145.6; 133.8; 129.6; 128.2; 127.0; 126.6; 124.9; 123.2; 121.7; 117.0; 112.8; 110.1; 109.9; 33.9; 24.9; 23.0; 20.6. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 410 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 73.16; H 5.53; N 17.22. C₂₅H₂₃N₃O. Розраховано, %: С 73.30; H 5.66; N 17.10.

N-(4-{(Е)-[(3-Гідроксифеніл)іміно]метил}-2,3-дигідро-1*H*бензо[b]ксантен-12-іл)-N,N-диметилімідоформамід (5.29). Вихід 75%, червоний порошок, Т_{пл.}=243–244°С (MeCN). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3303 (O–H); 2855–2924 (аліфат С–H); 1630 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.40 (1H, c, OH); 8.66 (1H, c, CH); 8.48 (1H, c, CH); 8.48 (1H, c, H Ar); 8.27 (2H, м, H-Ar); 8.14 (1H, д, *J*=8.3, H Ar); 8.01 (1H, д, *J*=8.3, H Ar); 7.65 (1H, т, *J*=7.32, H Ar); 7.55 (1H, т, *J*=7.32, H Ar); 7.25 (1H, т, *J*=8.3, H Ar); 7.02 (1H, д, *J*=7.81, H Ar); 6.65 (1H, д, *J*=7.81, H Ar); 3.26 (3H, c, CH₃); 3.23 (3H, c, CH₃); 2.70–2.73 (2H, м, CH₂); 2.59–2.61 (2H, м, CH₂); 1.77–1.79 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, TFA-d), δ, м. д.: 170.3; 158.2; 154.8; 150.7; 140.9; 140.8; 138.4; 134.1; 133.6; 132.8; 130.9; 130.2; 129.7; 126.9; 126.4; 119.3; 119.1; 116.2; 111.5; 109.2; 46.9; 39.4; 27.1; 23.9; 21.3. Мас-спектр (БША), *m*/*z* (*I*_{від}, %): 424 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 76.44; H 5.83; N 9.99. C₂₇H₂₅N₃O₂. Poзраховано, %: С 76.57; H 5.95; N 9.92.

N,N-Диметил-N-(4-{(E)-[(3-нітрофеніл)іміно]метил}-2,3-дигідро-1Hбензо[b]ксантен-12-іл)-N,N-диметилімідоформамід (5.30). Вихід 65%, світло-червоний порошок, Т_{пл}=251–252°С (MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2931 (аліфат С–Н); 1629 (С=N); 1530 (as NO₂); 1341 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.90 (1H, с, CH); 8.02 (1H, с, CH); 7.92–7.98 (3Н, м, Н Аг); 7.81–7.83 (2Н, м, Н Аг); 7.65–7.72 (3Н, м, Н-Аг); 7.47 (1H, т, J=8.3, H Ar); 7.39 (1H, т, J=8.3, H Ar); 3.11 (6H, с, 2CH₃); 2.59–2.61 (4H, м, 2CH₂); 1.69–1.71 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/TFA-d), δ, м. д.: 167.0; 160.4; 156.9; 149.3; 148.8; 141.5; 140.8; 135.3; 131.0; 130.6; 129.5; 129.4; 127.2; 126.9; 126.4; 122.7; 119.5; 119.4; 112.8; 110.9; 105.2; 41.3; 35.3; 24.3; 22.9; 20.4. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 453 [М+Н]⁺ (100). Знайдено, %: С 71.54; Н 5.63; N 12.49. С₂₇Н₂₄N₄O₃. Розраховано, %: С 71.67; Н 5.35; N 12.38.

N,N-Диметил-N-(4-{(Z)-[(2-метил-5-нітрофеніл)іміно]метил}-2,3дигідро-1*Н*-бензо[b]ксантен-12-іл)імідоформамід (5.31). Вихід 63%, помаранчеві кристали, Т_{пл.}=236–238°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.86 (1H, c, CH); 7.93 (1H, c, CH); 7.88–7.90 (2H, м, H Ar); 7.77–7.79 (1H, м, H Ar); 7.71–7.72 (2H, м, H Ar); 7.61 (1H, c, H Ar); 7.36– 7.46 (3H, м, H Ar); 3.08 (6H, с, 2CH₃); 2.57–2.65 (4H, м, 2CH₂); 2.36 (3H, с, CH₃); 1.69–1.71 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/ТFA-d), δ, м. д.: 167.0; 156.8; 149.4; 147.0; 140.8; 139.3; 135.2; 132.3; 131.8; 130.6; 129.4; 129.2; 128.6; 128.3; 127.3; 126.7; 126.4; 125.9; 123.8; 120.8; 111.0; 105.4; 41.4; 35.4; 24.5; 23.0; 20.4; 18.2. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 467 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 72.14; H 5.73; N 12.19. С₂₈H₂₆N₄O₃. Розраховано, %: С 72.09; H 5.62; N 12.01.

2-{[(1*E***)-(11-{[(1***E***)-(Диметиламіно)метилен]аміно}-1,2дигідробензо[***g***]циклопента[***b***]хромен-3-іл)метилен]аміно}бензойна кислота (5.32). Вихід 73%, фіолетовий порошок, Т_{пл.}=241–243°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, TFA-d), δ, м. д. (***J***, Гц): 9.51 (1H, с, CH), 8.88–8.86 (2H, м, H Ar), 8.58 (1H, с, CH), 8.44–8.22 (6H, м, H Ar), 8.08–7.93 (2H, м, H Ar), 3.99 (6H, с, 2CH₃), 3.77–3.75 (2H, м, CH₂), 3.55–3.53 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, TFA-***d***): δ, м. д.: 176.9; 171.6; 156.9; 151.3; 147.8; 137.8; 135.7; 133.6; 132.7; 132.5; 130.7; 130.3; 129.6; 125.9; 117.0; 46.9; 39.9; 25.9; 24.9. Масспектр (БША),** *m/z* **(***I***_{від}, %): 438 [M+H]⁺ (32). Знайдено, %: С 74.22; H 5.34; N 9.46. С₂₇H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 74.12; H 5.30; N 9.60.**

Рентгеноструктурні дослідження.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **5.3**. Кристали (С₂₀H₁₈N₄O, M_r 330.38) триклинні, просторова група *P-1*, при 120 К: *a* = 8.9963(6), b = 9.4950(7), c = 10.5737(7) Å, $\alpha = 114.3620(10)^{\circ}, \beta = 91.096(2)^{\circ}, \gamma =$ 95.9700(10)°; V = 816.40(10) Å³, Z = 2, $d_{pos} = 1.344$ г/см³: μ(MoKα) = 0.086 мм⁻¹, F(000) = 348. Інтенсивності 8294 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (ССD датчик) (l(MoKa) 0.71073 Å, ω-scans, 2q < 60°), i 4653 0.0230) були використані для подальшого незалежних відображень (R_{int} вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти F² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів Н (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для

сполуки **5.3** уточнення наблизилось до wR_2 0.1213 і *GOF* 1.032 для всіх незалежних відображень (R₁ 0.0445 було розраховано проти *F* для 3576 спостережуваних відображень I > 2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDC 1532259.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **5.6**. Кристали (C₂₂H₂₃N₃O₃, M_r 377.43) моноклинні, просторова група *P*2₁, при 120 К: *a* = 5.4442(11), *b* = 14.739(3), *c* = 11.948(2) Å, β = 91.259(4)°; *V* = 958.5(3) Å³, Z = 2, d_{po3} = 1.308 г/см³: μ (МоК α) = 0.088 мм⁻¹, F(000) = 400. Інтенсивності 11877 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (CCD датчик) (l(MoKa) 0.71073 Å, ω -scans, 2q < 58°), і 5082 незалежних відображень (R_{int} 0.0557) були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (C) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **5.6** уточнення наблизилось до *w*R₂ 0.1044 і *GOF* 0.962 для всіх незалежних відображень (R₁ 0.0492 було розраховано проти *F* для 3856 спостережуваних відображень I > 2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування CCDC 1552326.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **5.8**. Кристали (C₂₃H₂₀N₆O, M_r 396.45) триклинні, просторова група *P-1*, при 120 К: a = 8.1838(13), b =11.2142(18), c = 11.6362(18) Å, $a = 97.465(3)^{\circ}$, $\beta = 106.469(3)^{\circ}$, $\gamma = 101.217(3)^{\circ}$; V = 984.9(3) Å³, Z = 2, d_{po3} = 1.337 г/см³: μ (MoK α) = 0.087 мм⁻¹, F(000) = 416. Інтенсивності 12322 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (CCD датчик) (l(MoKa) 0.71073 Å, ω -scans, 2q < 59°), і 5237 незалежних відображень (R_{int} 0.0381) були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти F^2 в анізотропно-ізотропному наближенні. Атоми гідрогену на гетероатомах були виявлені за допомогою перетворення Фур'є та уточнені в ізотропному наближенні. Положення атомів H (C) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **5.8** уточнення наблизилось до wR_2 0.1342 і *GOF* 1.025 для всіх незалежних відображень (R_1 0.0498 було розраховано проти *F* для 3630 спостережуваних відображень I > 2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDC 1552325.

Кристали сполуки **5.12** ($C_{27}H_{27}N_3O_3$, Mr = 441.52) триклинні, просторова група P-1, при 120К: *a* = 9.3325(17) Å, *b* = 11.430(2) Å, *c* = 21.606(4) Å, *a* = 92.373(4)°, *β* = 91.706(4)°, *γ* = 102.604(4)°, *V* = 2245.4(7) Å³, *Z* = 4, d_{po3} = 1.306 г/см³, µ(MoKa) = 0.086 мм⁻¹, F(000) = 936. Інтенсивності 23581 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (ССD датчик) [l(MoKa) = 0.71073Å, ω-scans, 2q<54°] і 9783 незалежних відображень [R_{int}=0.0971] були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **5.12**, уточнення наблизилось до *w*R₂ 0.1604 і *GOF* 0.961 для всіх незалежних відображень (R₁ = 0.0636 було розраховано проти F для 4445 спостережуваних відображень I>2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1940301.

Кристали сполуки **5.16** (С₁₉H₁₇NO₃, Mr = 307.34) моноклинні, просторова група P2₁/c, при 120К: *a* = 10.820(3) Å, *b* = 19.445(6) Å, *c* = 7.396(2) Å, *β* = 94.698(7)°, V = 1550.8(8) Å³, Z = 4, $d_{pos} = 1.316$ г/см³, μ (MoKa) = 0.089 мм⁻¹, F(000) = 648. Інтенсивності 3347 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (CCD датчик) [l(MoKa) = 0.71073Å, ω -scans, $2q < 54^{\circ}$] i 3347 незалежних відображень [R_{int}=0.1098] були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти F^2 в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів Н (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки 5.16, уточнення наблизилось до wR₂ 0.1441 і GOF 1.052 для всіх незалежних відображень (R₁ = 0.0694 було розраховано проти F для 2146

спостережуваних відображень I>2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1940300.

Кристали сполуки **5.19** (C₄₂H₅₂N₆O₄, Mr = 704.89) триклинні, просторова група P-1, при 120К: a = 9.7462(7) Å, b = 10.5273(8) Å, c = 11.4298(11) Å, $a = 63.045(2)^{\circ}$, $\beta = 64.8170(10)^{\circ}$, $\gamma = 64.9940(10)^{\circ}$, V = 906.75(13) Å³, Z = 1, d_{po3} = 1.291 г/см³, μ (MoKa) = 0.084 мм⁻¹, F(000) = 378. Інтенсивності 13450 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (CCD датчик) [l(MoKa) = 0.71073Å, ω -scans, 2q<56°] і 4359 незалежних відображень [R_{int}=0.0377] були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти F^2 в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (C) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **5.19**, уточнення наблизилось до wR₂ 0.1258 і *GOF* 0.817 для всіх незалежних відображень (R₁ = 0.0469 було розраховано проти F для 3068 спостережуваних відображень I>2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування CCDC 1828344.

Кристали сполуки **5.24** (С₄₈Н₄₇N₆O₁₀, Mr = 898.88) моноклинні, просторова група P2₁/n, при 120К: *a* = 13.684(2) Å, *b* = 19.548(3) Å, *c* = 16.550(3) Å, β = 105.304(4)°, *V* = 4270.0(12) Å³, Z = 4 (Z' = 1), d_{po3} = 1.398 г/см³, µ(МоКа) = 0.134 мм⁻¹, F(000) = 1888. Інтенсивності 35280 відображень вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX 2 Duo (ССD датчик) [l(MoKa) = 0.71073Å, ωscans, 2q<54°] і 9325 незалежних відображень [R_{int}=0.1923] були використані для подальшого вдосконалення. Структура була розшифрована прямим методом та вдосконалена методом повної матриці найменших квадратів проти *F*² в анізотропно-ізотропному наближенні. Положення атомів H (С) було розраховано та уточнено в ізотропному наближенні за моделлю наїзника. Для сполуки **5.24**, уточнення наблизилось до *w*R₂ 0.1885 і *GOF* 0.977 для всіх незалежних відображень (R₁ = 0.0776 було розраховано проти F для 3780 спостережуваних відображень I>2s(I)). Дані кристалів були депоновані у Кембриджській базі кристалів, номер депонування ССDС 1828343. Усі кристалографічні розрахунки було виконано із використанням програмного забезпечення SHELX [164, 165].

РОЗДІЛ 6

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЦІАНПОХІДНИХ ГІДРОАКРИДИНІВ ТА ЦИКЛОГЕКСАНОН-2-КАРБОКСАМІДУ

У першому та другому розділах було розглянуто трансформацію 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.58** в ціанпохідні гідроакридину **1.95** та **1.96** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака (Схема 6.1). Утворення карбонітрилів **1.95** та **1.96** з легкодоступної та багатотоннажної сировини – карбаміду та циклогексанону, робить цей метод дуже привабливим. Багато похідних акридину проявляють фармакологічну активність, серед яких особливо слід відзначити наступні: фунгіцидну [280, 281], антипаразитарну [282], антимікробну [283, 284], протипухлинну [285, 286], протизапальну та анальгетичну дії [287–289], тощо.

Схема 6.1



Попередніми дослідженнями [290, 291] було показано, що карбонітрил **1.95** легко вступає в реакцію з солями арилдіазонію за *sp*³-гібридним атомом карбону С-4 з утворенням відповідних азосполук. Здатність сполуки **1.95** реагувати з солями арилдіазонію обумовлена таутомерією, яка спричинена впливом електронегативних замісників (піридинового циклу та ціаногрупи). Результатом цієї таутомерії є утворення єнамінного фрагменту на атомі С-4, що і реагує з солями діазонію (Схема 6.2).

Схема 6.2



Як відомо, до такої таутомерії здатні α-піколіни, тому слід було очікувати аналогічного поводження і від акридинів **6.1** та **3.125** (Схема 6.3), що і спонукало обрати дані сполуки в якості модельних прекурсорів.

Схема 6.3



Циклогексанон-2-карбоксамід **2.7**, здатний до кето-єнольної таутомерії, теж зацікавив нас в якості об'єкту дослідження, оскільки він легко утворюється при кислотному гідролізі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.58** та його таутомерія була зафіксована за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії [292].

6.1. Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилу

Згідно літературних даних [115], в карбонітрилі **1.96**, атоми оксигену утворюють водневі зв'язки з групою NH, про що свідчить сигнал атому гідрогену цієї групи в спектрі ЯМР ¹Н з хімічним зсувом 13.03 м. д. (в ДМСО). Сигнали формільних груп в спектрі ЯМР ¹Н також більш екрановані, ніж середнє значення для цієї групи в більшості органічних сполук (наприклад, δ =10.00 м. д. для бензальдегіду) [293] та мають хімічні зсуви 9.56 і 9.44 м. д. В IЧ спектрі цієї сполуки полоси поглинання формільних груп проявляються при 1667 та 1635 см⁻¹, що по значенню хвильового числа ближче до карбонільної групи аміду, ніж до альдегідної. Полоса поглинання при 1635 см⁻¹ відповідає альдегідній групі, яка додатково спряжена з подвійним зв'язком C=C, про що свідчить інтенсивна полоса поглинання при 1548 см⁻¹, що відповідає саме групі C=C, спряженій з електроноакцепторною групою. І на кінець, довжина подвійних зв'язків C=O подовжена до 1.219 (6) Å у порівнянні із середнім значенням довжин зв'язків C=O в альдегідах 1.192 Å [149]. Таке послаблення подвійного зв'язку C=O альдегідних груп спричинено спряженням з електронодонорним атомом нітрогену (Схема 6.4).

Схема 6.4



Спряження двох формільних груп з аміногрупою NH у сполуці **1.96** підвищує кислотність останньої настільки, що вона іонізується за допомогою гідроксиду натрію (Схема 6.5).

Схема 6.5



Про іонізацію сполуки **1.96** за допомогою лугів свідчить зміна кольору її розчинів в лужному середовищі. Так, сполука **1.96** в нейтральній формі має жовтий колір, а при додаванні лугу змінює колір на червоний (рис. 6.1), що викликано утворенням аніону з делокалізованим негативним зарядом (Схема 6.5).



Рис. 6.1. Розчини сполуки 1.96 у водному MeCN при різних значеннях рН

У п'ятому розділі було розглянуто синтез основ Шиффа з альдегідами, у яких електрофільність знижена через спряження з електронодонорною групою, тому представляло інтерес дослідити можливість утворення азометинів з діальдегіду **1.96**. Розповсюджено використання азометинів на основі карбазолу в якості органічних комплексонів [294–300], через можливість отримання предорганізованих молекулярних ансамблів. Наявність центрів зв'язування перехідних металів сприяє створенню високоефективних нанорозмірних сенсорів. Синтез основ Шиффа з належною геометрією є важливим для створення хелатних комплексів з металами [301].

З різних літературних умов реакцій [302–304], було обрано метод, що полягає у взаємодії діальдегіду **1.96** з ароматичними амінами та циклогексиламіном в бензені з азеотропною відгонкою води із застосуванням p-TsOH, в якості каталізатору (Схема 6.6).

Схема 6.6



де Ar: **6.2** Ph (43%); **6.3** p-C₆H₄OCH₃ (51%); **6.4** p-C₆H₄CH₃ (51%); **6.5** p-C₆H₄Cl (77%); **6.6** p-C₆H₄Br (47%); **6.7** cyclohexyl (68%); **6.8** 3-pyridyl (44%); **6.9** 2-pyridyl (83%); **6.10** o-C₆H₄CH₃ (53%); **6.11** p-C₆H₄NO₂ (51%)

Реакція перебігає при кипінні впродовж 15 хв з утворенням основ Шиффа 6.2–6.11 з варіюванням виходів від помірних до хороших [305]. Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та масспектрометрії, і підтверджено даними елементного аналізу. В спектрі ЯМР ¹Н сполук 6.2-6.11 в ДМСО сигнал атому нітрогену NH-групи резонує при ~12.5 м. д., що є дещо зміщеним у сильне поле у порівняні з аналогічним атомом гідрогену вихідного діальдегіду 1.96, який має хімічний зсув 13.03 м. д. Це пов'язано з можливістю утворення більш міцних водневих зв'язків між атомом гідроґену групи NH та двома атомами оксиґену (див. дані рентгеноструктурного дослідження [115]). Натомість в сполуках 6.2-6.11 можливо утворення лише одного водневого зв'язку між атомом гідрогену NH та азометиновим атомом нітрогену, так як через просторові ускладнення друга азометинова група вимушена зайняти S-анти конформацію (принаймі, це видається дуже імовірним для розчинів). Така конформація додатково стабілізується утворенням скороченого атрактивного контакту між атомом гідрогену СН азометину та ендоциклічним атомом нітрогену. Саме про таке розташування замісників свідчать сигнали азометинових атомів гідрогену СН в спектрах ЯМР ¹Н, які мають суттєву різницю хімічних зсувів – ~8 м. д. для S-анти конформації та ~8.5 м. д. для S-сін конформації. Слід зазначити, що азометинові замісники без суттєвих перешкод можуть попарно змінювати свої конформації, наприклад з *S-анти* на *S-сін* конформацію. Об'ємні замісники біля азометинових атомів нітрогену завжди знаходяться в анти-конфігурації через просторові ускладнення. Завдяки наявності хірального центру в структурі молекул 6.2-6.11 всі вищезазначені стереоізомери мають дзеркальні антиподи. Сигнал олефінового атому гідрогену СН в спектрі ЯМР ¹Н має хімічний зсув ~5.5 м. д.

Реакцією діальдегіду **1.96** з надлишком гідроксиламіну солянокислого було отримано сполуку **6.12** з помірним виходом (Схема 6.7).

Схема 6.7



Структуру діальдоксиму 6.12 встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. Наявність трьох стереогенних центрів в молекулі 6.12 обумовлює можливість теоретичного утворення восьми просторових ізомерів, половина з яких будуть дзеркальними антиподами. Як відомо, просторові ізомери оксимів є більш стабільними сполуками, ніж азометини, тому очікування наявності в сполуці 6.12 сін та анти розташування оксимних груп є абсолютно логічним. Але з аналізу даних спектру ЯМР ¹Н в ДМСО розташування замісників в діальдоксимі 6.12 є аналогічним сполукам **6.2–6.11**. В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, сигнал NH-групи має хімічний зсув 10.64 м. д., а сигнали атомів гідроґену СН азометинових груп – 8.74 та 8.43 м. д. Гідроксильні атоми гідрогену проявляються в одній області у вигляді розширеного синглету при 6.27 м. д., а олефіновий атом гідрогену – при 5.56 м. д. В області сильного поля (1.63-2.38 м. д.) спостерігаються сигнали аліфатичних атомів гідрогену. Мас-спектр діальдоксиму 6.12 (іонізація ЕУ) характеризується наявністю дуже слабкого піку молекулярних іонів з *m/z* 298 [M]⁺ (5%) відносно основного піку з *m/z* 41 [M]⁺ (100%).

Взаємодією діальдегіду **1.96** з гідразин гідратом в 1,4-діоксані при додаванні однієї краплі водного гідроксиду натрію було отримано суміш макроциклічних сполук **6.13а** та **6.13b** (під цими номерами мається на увазі уся низка можливих стереоізомерів) з задовільним виходом (Схема 6.8). Отриману суміш продуктів розділити за допомогою кристалізації або колонної хроматографії не представляється можливим через погану розчинність і дуже

близькі значення R_f. Синтезовані макроцикли **6.13а** та **6.13b** мають зелений колір у розчинах.



Ця реакція є класичним прикладом темплатної конденсації по типу [2+2], але на відміну від літературних даних [306] вона перебігає у присутності іонів натрію. Якщо дану реакцію проводити без додавання каталітичної кількості водного розчину гідроксиду натрію, то утворюються олігомери різної будови, які мають насичений червоний колір і дуже високу розчинність в органічних розчинниках.

Структуру макроциклів **6.13а** та **6.13b** запропоновано на підставі аналізу даних ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н вказаної суміші макроциклів, записаного в CDCl₃, в діапазоні 14.48–15.06 м. д. присутні шість одиночних розширених синглетів різної інтенсивності, які відносяться до сигналів атомів гідрогену NH усіх ізомерів. В інтервалі 11.30–11.55 м. д. проявляється набір одиночних сигналів. Ці сигнали відповідають атомам гідрогену CH азометинових груп *S-сін* конформацій. А сигнали аналогічних груп *S-анти* конформацій мають хімічні зсуви при 7.63–7.72 м. д. Сигнали олефінових атомів гідрогену резонують при 5.49 м. д. Інтегральна інтенсивність усіх цих розрізнених сигналів має співвідношення 1:1:1:1, що доводить утворення суміші різних стерео та регіоізомерів в даній реакції (рис. 6.2).

Схема 6.8



Рис. 6.2. Спектр ЯМР ¹Н суміші ізомерів 6.13а та 6.13b в CDCl₃

Молекули продуктів **6.13а** та **6.13b** мають відносно високу стійкість до електронного удару. Інтенсивність піку молекулярних іонів з m/z 528 [M]⁺ складає 31% від базового. З цим висновком узгоджується і низька інтенсивність піків більшості фрагментарних іонів у високомасовій частині спектру (рис. 6.3).



Рис. 6.3. Мас-спектр (ЕУ, 70 eB) суміші ізомерів 6.13a та 6.13b

Для даної реакції характерним є кінетичний темплатний ефект, оскільки введення каталітичної кількості водного гідроксиду натрію в реакційну суміш сприяло утворенню макроциклічних сполук **6.13a** та **6.13b** з високою швидкістю. Після проведення реакції, в результаті додавання води до реакційної суміші було виділено вільний полідентантний комплексон, у вигляді суміші **6.13a** та **6.13b**, з задовільним виходом.

Показано, що не дивлячись на значне зниження електрофільності карбонільних атомів карбону у сполуці **1.96**, вона здатна реагувати з такими N-нуклеофілами, як ароматичні та аліфатичні первинні аміни, гідроксиламін та гідразин, з утворенням відповідних похідних. У випадку реакції діальдегіду **1.96** з гідразин гідратом у присутності водного розчину гідроксиду натрію утворюється не відповідний гідразон, а суміш макроциклічних сполук **6.13а** та **6.13b**.

6.2. Функціоналізація похідних тетра- та октагідроакридинів за допомогою електрофільних реагентів

Останнім часом, метал-каталізоване пряме перетворення *sp*³ С-Н зв'язку привертає все більшу увагу з боку дослідників в різних галузях науки [307– 316]. Отже, функціоналізація бензилового зв'язку *sp*³ С-Н в 2-алкілазааренах була досконало вивчена. Зазвичай ці реакції каталізуються перехідними металами, такими як скандій [317–319], мідь [320–323], паладій [324–326], залізо [327–329], та ітербій [330, 331] або кислотами Бренстеда [290, 291, 332– 334]. Численні публікації в цій галузі підкреслюють практичну цінність сполук цього класу. В наш час, функціоналізація споріднених сполук була досягнута без використання металевих каталізаторів [335–349]. Впродовж розробки ефективних підходів до синтезу біоактивних молекул нами було вивчено
реакцію гідроакридинів з акцепторами Міхаеля, такими як малеіміди та акрилонітрил [123, 350].

Вперше було проведено функціоналізацію N-арилмалеімідами за атомом C-4 гідроакридинів **1.95** та **3.125**. Реакція здійснювалась у некаталітичних умовах нагріванням субстратів **1.95** та **3.125** у ДМСО впродовж 4 год при 100–120°С (Схема 6.9 та 6.10). В результаті даної атомекономної реакції утворились аддукти **6.14–6.19** з задовільними виходами. Було встановлено, що реакція має загальний характер, легко перетікає, а виділення продуктів не представляє жодних труднощів. Реакцію також проводили з використанням різних розчинників, співвідношення реагентів, температури та часу реакції (Таблиця 6.1). Оптимальні умови для реакції були такі, як описано вище. Спроби синтезувати продукти біс-приєднання з надлишком N-фенілмалеіміду в аналогічних умовах не увінчалися успіхом – тільки продукт моноприєднання був виділений.

Схема 6.9



6.14 - R'=R"=H (65%); 6.15 - R'=NO₂, R"=H (64%); 6.16 - R'=H, R"=NO₂ (57%)

Структуру синтезованих сполук **6.14–6.19** було встановлено за допомогою IЧ, ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, а також мас-спектрометрії і підтверджено даними елементного аналізу. Додатково для сполуки **6.19** було виконано рентгеноструктурне дослідження (рис. 6.4 та 6.5), а для сполуки **6.14** – експеримент ЯМР ¹³С DEPT-135.

Tagarma	- 6 1
гаолиця	10.1

326

No	1.95	N-фенілмалеімід	Розчинник	Час реакції	T (°C)	Вихід
	(ммоль)	(ммоль)	(5 мл)			6.14 (%)
1	5	5	ПЕГ-400	4	110-115	47
2	5	5	PhMe	4	95-100	45
3	5	5	ДМФА	4	110-115	58
4	5	5	ДМСО	4	110-120	65
5	7.5	5	ДМСО	4	110-120	~40
6	5	5	ДМСО	4	80–90	~20
7	5	5	ДМСО	6	110-120	~65
8	5	5	ДМСО	2	110-120	~15

Таблиця 6.1. Оптимізація умов реакції отримання сполуки 6.14

Так як в структурі молекул **6.14–6.19** є два хіральних центри, то теоретично можливо утворення чотирьох стереоізомерів. Однак, відсутність подвоєння сигналів в спектрах ЯМР передбачає, що тільки дзеркальна пара діастереомерів у співвідношенні 1:1 (S, R/R, S) утворюється в цих реакціях. Цей висновок зроблений на основі аналізу даних рентгеноструктурного дослідження.

Схема 6.10



6.17 - R'=R"=H (58%); 6.18 - R'=NO₂, R"=H (62%); 6.19 - R'=H, R"=NO₂ (75%)



Рис. 6.4. Будова сполуки **6.19** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%.

При формуванні монокристалів сполуки **6.19** в хлороформі утворюються кристалосольвати між органічною сполукою та розчинником складу 2:1, що підтверджується даними рентгеноструктурного дослідження.



Рис. 6.10. Фрагмент кристалічної упаковки сполуки **6.19**, який демонструє шари молекул вздовж кристалографічної площини *ac*.

Аналогічна реакція гідроакридину **6.1** з N-арилмалеімідами не зупиняється на стадії приєднання, а перебігає далі з утворенням продуктів рециклізації **6.20–6.22** з хорошими виходами (Схема 6.11).

Схема 6.11



6.20 - R'=R"=H (80%); 6.21 - R'=NO₂, R"=H (87%); 6.22 - R'=H, R"=NO₂ (77%)

Будову сполук **6.20–6.22** доведено за допомогою спектральних методів аналізу (IЧ, ЯМР ¹Н та ¹³С спектроскопії, мас-спектрометрії) та рентгеноструктурного дослідження для сполуки **6.21** (рис. 6.11 та 6.12).

Першим актом реакції є приєднання малеіміду до єнамінної форми гідроакридину **6.1**. Перегрупування інтермедіату **A** відбувається в результаті взаємодії неподіленої електронної пари атому нітроґену амідної групи з π -розпушуючою орбіталю C=O зв'язку сукцинімідного фрагменту. Результатом внутрішньомолекулярної рециклізації є розрив зв'язку CO-NAr 5-ти членного циклу та утворення імідного NH-CO (Схема 6.12).

Передумовою такого перегрупування є електронні фактори. Так, енергія неподіленої електронної пари атому нітрогену незаміщеного аміду в інтермедіаті **A** більша, ніж енергія атому нітрогену аміду в кінцевому продукті, за рахунок спряження з арильним замісником. В свою чергу, через спряження НЕП атому нітрогену з арильним замісником, енергія π -розпушуючої орбіталі C=O зв'язку сукцинімідного фрагменту в інтермедіаті **A** нижча, ніж π -розпушуюча орбіталь C=O зв'язку піролідинового заміснику кінцевого продукту. Саме таке розподілення енергій взаємодіючих орбіталей приводить до перебігу даного перегрупування.

Схема 6.12



Механізм утворення сполук **6.14–6.19** є аналогічним утворенню інтермедіату **A** зі схеми 6.12.



Рисунок 6.11. Будова сполуки **6.21** за даними рентгеноструктурного дослідження. Теплові еліпсоїди негідрогених атомів представлені на рівні вірогідності 50%. Внутрішньомолекулярний водневий зв'язок N(1)–H…O(4) представлений пунктирною лінією. Всі атоми гідрогену, за винятком атомів Н (N), не показані для наочності.



Рис. 6.12. Фрагмент нескінченного водневозв'язаного ланцюга молекули **6.21** в кристалі, що спостерігається вздовж вектору з елементарною коміркою і стабілізованого міжмолекулярними N(2)-H...O(2) водневими зв'язками (показані пунктиром).

Реакцією гідроакридину **1.95** з акрилонітрилом в ізопропіловому спирті при додаванні метанольного розчину гідроксиду натрію було синтезовано сполуку **2.44** (Схема 6.13), константи якої співпадають з раніше отриманою (Схема 2.16).

Схема 6.13



Проведення реакції між гідроакридинами **1.95**, **6.1**, **3.125** та малеімідами без каталізатору стало можливим за рахунок таутомерії у цих сполуках. Утворенням нуклеофільного єнамінного центру на атомі карбону С-4 можна пояснюти відносно легке приєднання арилмалеімідів за реакцією Міхаеля. Ймовірно, сполуки **1.95**, **6.1** утворюють єнамінні таутомерні форми значно легше, ніж сполука **3.125**, так як вони мають електроноакцепторний замісник у положенні С-4. Вихід аддуктів **6.13-6.21** приблизно однаковий, але для 1,2,3,4,5,6,7,8-гідроакридин-4-карбоксаміду **6.1** спостерігається дещо збільшений вихід продукту, що можливо пов'язано зі стабілізацією єнамінної форми водневими зв'язками. Спроби отримати *біс*-заміщені сполуки для вихідних гідрованих акридинів **1.95**, **6.1**, **3.125** з використанням надлишку малеіміду не вдались, а було виділено лише монозаміщені сполуки.

Незважаючи на те, що спектральними методами аналізу не вдається зафіксувати таутомерію гідроакридинів **1.95**, **6.1**, **3.125**, реакції приєднання до останніх малеімідів переконливо доводять її існування. У зв'язку з цим було вивчено реакції гідроакридинів **1.95**, **6.1** з іншими електрофільними реагентами, що додатково доводить існування таутомерії в цих сполуках.

Хлоруванням гідроакридину **1.95** N,N-дихлорамідом пхлорбензолсульфокислоти в дихлорметані було синтезовано відповідне хлорпохідне **2.49** (Схема 6.14), яке раніше було зафіксовано за допомогою ВЕРХ-МС в реакції перегрупування (Схема 2.19).

Схема 6.14



Структура сполуки **2.49** підтверджена ІЧ та ЯМР ¹Н спектроскопією та мас-спектрометрією. В спектрі ЯМР ¹Н характерним є відсутність сигналу атому гідрогену при С-4, який у вихідній сполуці **1.95** проявляється при 4.27 м. д. (в ДМСО). Мас-спектр сполуки **2.49** (іонізація ЕУ) характеризується наявність піку молекулярних іонів невеликої інтенсивності m/z 246 [M(³⁵Cl)]⁺ (12%). Про наявність в структурі молекули **2.49** атому хлору свідчить пік з m/z 248 [M(³⁷Cl)]⁺ (4%), що відповідає іонам з атомами ³⁷Cl. Базовим піком в мас-спектрі цієї сполуки є сигнал з m/z 211 [M-Cl]⁺ (100%), що відповідає елімінуванню атому хлору з молекули **2.49**.

Відсутність донорів радикалів в даній взаємодії підтверджує, що реакція перебігає за електрофільним механізмом, а отже і наявність таутомерії в сполуці **2.49**, бо тільки так може відбуватися ця реакція.

Доволі несподіваний результат було отримано при нітрозувані гідроакридинів **1.95** та **6.1** нітритом натрію в оцтовій кислоті. Замість очікуваних нітрозопохідних було виділено відповідні нітропохідні **6.23** та **6.25**. У випадку нітрозування сполуки **1.95** додатково утворюється з невеликим виходом динітрил **6.23** (Схема 6.15 та 6.16).

Будову продуктів реакції встановлено на підставі аналізу результатів ІЧ та ЯМР ¹Н спектроскопії, а також мас-спектрометрії. Характеристичними сигналами в ІЧ спектрах синтезованих сполук є асиметричні (~1560 см⁻¹) та симетричні (~1363 см⁻¹) коливання групи -NO₂.

Імовірно, що нітропохідне **6.23** утворюється в результаті окиснення проміжної нітрозосполуки, оскільки в початковий момент часу, при додаванні нітриту натрію до оцтового розчину сполуки **1.95**, він має яскраво зелений колір, а під кінець реакції змінює колір на жовтий. Виділити нітрозосполуку із реакційної маси не вдається. Механізм утворення димеру **6.24** безсумнівно є радикальним. Ціанакридиновий радикал, який в подальшому димеризується, вірогідно утворюється за рахунок відриву атому гідрогену від С-4 сполуки **1.95** діоксидом нітрогену. Скоріше за все, механізм утворення проміжної нітрозосполуки є електрофільним, інакше кількість димеру **6.24** була би більша.

Аналогічному нітруванню піддається і амід **6.1**, але в силу його більшої лабільності в умовах реакції, вихід нітропохідного **6.25** становить 17%.

На інтерпретації спектральних даних реакції зі схеми 6.15 слід загострити увагу. В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, суміші продуктів **6.23** та **6.24** в ароматичний частині спектру спостерігається синглетний сигнал при 7.47 м. д., який відповідає атому гідрогену піридинового циклу нітропохідного **6.23** та малоінтенсивний сигнал при 7.23 м. д., який належить двом однаковим атомам гідрогену піридинового циклу сполуки **6.24**.

333



Схема 6.16



В мас-спектрі (іонізація в режимі БША) цієї суміші присутні піки молекулярних іонів сполук **6.23** та **6.24** з m/z 258 [M+H]⁺ (4%) та m/z 423 [M+H]⁺ (6%), відповідно. Основним піком в цьому спектрі є сигнал з m/z 212 [M+H-(NO₂)]⁺ (4%), що відповідає елімінуванню нітрогрупи від протонованих молекул **6.23**. Мас-спектр сполуки **6.25** з іонізацією зразка електронами характеризується відсутністю піку молекулярних іонів. Проте присутній пік з m/z 229 [M-NO₂]⁺ (94%), що відповідає викиду нітрогрупи з молекул **6.25**. Для більшої надійності для цієї сполуки було записано мас-спектр з іонізацією БША, який показав наявність піку протонованих молекул з m/z 276 [M+H]⁺ (24%), а основним піком в цьому спектрі є також фрагментарні іони з викидом нітрогрупи – m/z 230 [M+H-(NO₂)]⁺ (100%).

Показано, що гідроакридини **1.95**, **6.1** та **3.125** завдяки своїй здатності до таутомерії вступають в реакції в різними електрофільними реагентами в кислому та нейтральному середовищах по атому С-4. Доведено, що при нітрозувані гідроакридинів **1.95** та **6.1** нітритом натрію в оцтовій кислоті утворюються відповідні нітропохідні **6.23** та **6.25**, а у випадку сполуки **1.95**, в якості домішки, додатково утворюється димер **6.24**.

6.3. Азосполучення солей арилдіазонію з гідроакридинами і циклогексанон-2-карбоксамідом та термоліз синтезованих азосполук

У моїй кандидатській дисертації [107] було розглянуто азосполучення гідроакридину **1.95** з активованими солями арилдіазонію (азосполуки **6.26–6.30**). В продовження цієї роботи було розглянуто можливість синтезу азосполук з неактивованими діазоскладовими (Схема 6.17).

Із літературних джерел відомо [351], що в реакцію азосполучення з солями арилдіазонію з утворенням арилгідразонів в присутності великого надлишку лугу в етанолі може вступати (4-нітрофеніл)-ацетонітрил, тоді як для отримання гідразонів із бензилціаніду використовуються альтернативні шляхи [351–355].

Схема 6.17



X⁻ = HSO₄⁻ для **6.26–6.31**; X⁻ = Cl⁻ для **6.32** та **6.33 6.26** – R'=R''=H, R'''=NO₂; **6.27** – R'=R'''=H, R''=NO₂; **6.28** – R''=R'''=H, R'=NO₂; **6.29** – R'=Me, R''=H, R'''=NO₂; **6.30** – R'''=Me, R''=H, R'=NO₂; **6.31** – R'=R''=H, R'''=SO₂NH₂ (65%); **6.32** – R'=R''=H (40%); **6.33** – R'=R''=H, R'''=Me (42%)

Порівнюючи умови і результати цих реакцій з азосполученням сполуки **1.95**, можна зробити висновок, що піридиновий цикл в структурі сполуки **1.95** значною мірою полегшує перебіг реакції азосполучення.

Скоріше за все, це пов'язано з можливістю таутомерії сполуки **1.95**, в результаті якої генерується нуклеофільний єнамінний центр (Схема 6.2).

Незважаючи на зменшення виходу азосполук **6.32** та **6.33** в реакціях відповідних солей арилдіазонію зі сполукою **1.95**, дана взаємодія все ж відбувається, що вказує на доволі високу активність сполуки **1.95** в реакціях з електрофільними реагентами.

Будову нових азосполук **6.31–6.33** встановлено за допомогою спектральних методів аналізу (IЧ, ЯМР ¹Н спектроскопії, мас-спектрометрії). Додатковим доказом будови азосполук може слугувати їх фрагментація в масспектрі, представлена на прикладі сполуки **6.32** (іонізація БША) (Схема 6.18). Основним напрямком фрагментації азосполук **6.26–6.33** є викид арильного радикалу та молекули азоту з утворенням непарноелектронних іонів з m/z 212 (100%) (Шлях 1). Мінорним же напрямком деградації молекулярних іонів є елімінування молекули азоту з подальшою рекомбінацією радикалів, що утворилися – парноелектронні іони з m/z 289 (5%) (для сполуки **6.32**) (Шлях 2).

Схема 6.18



Отримані азосполуки **6.26–6.33** розкладаються з викидом молекули азоту та арильного радикалу також при нагріві до 140–155°С. Було досліджено термічний розпад цих сполук в різних розчинниках. Так, при термолізі сполуки **6.26** в киплячому *пара*-ксилолі за даними ГХ-МС утворюються наступні продукти: октагідроакридин-4-карбонітрил **1.95** (час утримання t_R 3.97 хв, m/z 212 [M]⁺), дегідрований аналог **6.34** (t_R 4.61 хв, m/z 210 [M]⁺) та продукти взаємодії арильних радикалів – сполуки **6.35** на **6.36** (t_R 3.10 та 3.35 хв, *m/z* 227 [M]⁺) (Схема 6.19). Виділити отримані сполуки в аналітично чистому вигляді не вдалося.



Як відомо, радикали дуже активні частинки і зазвичай не виходять за межі клітки розчинника, в результаті чого в реакції термолізу і було задіяно *пара*-ксилол, здатний утворювати відносно стабільний "бензильний" радикал, який призвів до утворення сполуки **6.36**. Ізомерна сполука **6.35** утворилася при арилуванні *пара*-ксилолу по типу реакції Гомберга-Бахмана-Хея [356].

З метою уникнення впливу розчинника в реакції термолізу, в якості останнього було використано N,N-диметилацетамід. При термолізі сполук **6.26–6.33** в цьому розчиннику в реакційній суміші, за даними ВЕРХ-МС, окрім сигналів сполук **1.95** (t_R 1.02 хв) та **6.33** (t_R 1.27 хв), було також виявлено сигнал з m/z 423.1 [M+H]⁺ (t_R 1.65 хв), що відповідає сполуці, яка утворилася в результаті рекомбінації двох акридинових радикалів. Цю сполуку вдалося виділити в індивідуального вигляді. Методами ЯМР ¹Н спектроскопії та масспектрометрії було встановлено, що її структура відповідає сполуці **6.24** (Схема 6.20). Спектри ЯМР ¹Н для продукту термолізу азосполук **6.26–6.33** в N,N-диметилацетаміді та димеру з реакції нітрування сполуки **1.95** (Схема 6.15), за вирахуванням зі спектру сигналів нітропохідного **6.23**, є ідентичними. В обох випадках атоми гідрогену піридинових циклів мають хімічний зсув 7.23 м. д. (в ДМСО).

Схема 6.19



Далі було досліджено реакцію азосполучення гідроакридину **6.1** з активованими і неактивованими солями арилдіазонію [357], в результаті якої в залежності від умов реакції утворюються відповідні азосполуки або арилгідразони. Проведення реакції між амідом **6.1** та неактивованими солями арилдіазонію в суміші оцтової та соляної кислот, а також з еквімольним або надлишком нітриту натрію, приводить до утворення з хорошим виходом азосполук **6.37** та **6.38** (Схема 6.21). Слід зазначити, що надлишок нітриту натрію не призводив до гідролізу амідної групи з подальшим елімінуванням СО₂ та утворенням арилгідразонів по реакції Яппа-Клінгемана [358].

Будову синтезованих сполук **6.37** та **6.38** доведено за допомогою IЧ та ЯМР ¹Н спектроскопії, а також мас-спектрометрії, і підтверджено даними мікроаналізу.

Схема 6.21



6.37 – R=H (60%); **6.38** – R=Me (60%)

Згідно даних ІЧ спектроскопії в сполуках **6.37** та **6.38** зберігається амідна група; на що вказують сигнали NH₂-групи, які проявляються в спектрі за 3150 см⁻¹, а також сигнали карбонільної групи – при ~1680 см⁻¹. Наявність незаміщеної амідної групи підтверджується даними ЯМР ¹Н спектроскопії, оскільки атоми гідроґену цього угрупування резонують при 7.54 та 7.58 м. д. в

ДМСО. Мас-спектри з іонізацією БША характеризуються піками молекулярних іонів з m/z 335 [M+H]⁺ (24%) та m/z 349 [M+H]⁺ (21%) для **6.37** та **6.38**, відповідно. Базовим піком для цих сполук в мас-спектрах є сигнали з m/z 230 [M+H-N₂Ar]⁺ (100%), що відповідають елімінуванню молекул азоту та арильних радикалів, аналогічно деградації азосполук **6.26–6.33** (Схема 6.17 та 6.18).

Подальшим дослідженням даної взаємодії вдалося встановити, що в концентрованої сульфатної присутності кислоти 3 використанням еквімолярної кількості нітриту натрію або в соляній кислоті з надлишком (або кількістю) нітрозуючого агенту відбувається еквімольною реакція азосполучення з утворенням азосполук 6.39 та 6.40. Якщо солі арилдіазонію синтезувати обробкою відповідного аніліну надлишком нітриту натрію в концентрованій сульфатній кислоті, то при їх подальшій взаємодії з амідом 6.1 відбувається формальне відщеплення амідної групи, яке приводить до арилгідразонів 6.41 та 6.42. Також арилгідразони 6.41 та 6.42 вдалось отримати іншим методом – обробкою азосполук 6.39 та 6.40 великим надлишком концентрованої H₂SO₄ в оцтовій кислоті (Схема 6.22).

Структуру синтезованих сполук **6.39–6.42** встановлено за допомогою IЧ, ЯМР ¹Н і ¹³С спектроскопії та мас-спектрометрії. В IЧ спектрах сполук **6.39** та **6.40** характеристичними є наступні сигнали: ~3415 см⁻¹ (NH₂), ~1675 см⁻¹ (C=O), ~1530 см⁻¹ (*as* NO₂) та ~1350 см⁻¹ (*sym* NO₂). Ці смуги поглинання доводять, що в структурі молекул **6.39** та **6.40** лишається незаміщена амідна група та присутній фрагмент з нітрогрупою. В спектрах ЯМР ¹Н та ¹³С також присутні сигнали, які відповідають амідній групі, а саме: синглетні сигнали при ~7.52 та ~7.62 м. д. в спектрах ЯМР ¹Н належать атомам гідрогену амідної групи, а сигнал при ~173 м. д., в спектрах ЯМР ¹³С – карбонільним атомам карбону. В мас-спектрах сполук **6.39** та **6.40** (іонізація БША) присутні піки молекулярних іонів середньої інтенсивності.



6.39 – R=NO₂, R'=H (82%); **6.40** – R=H, R'=NO₂ (85%) **6.41** – R=NO₂, R'=H (73%); **6.42** – R=H, R'=NO₂ (30%) із азосполук **6.39** та **6.40 6.41** – R=NO₂, R'=H (55%); **6.42** – R=H, R'=NO₂ (58%) із аміду **6.1**

В ІЧ спектрах гідразонів **6.41** та **6.42**, на відміну від азосполук **6.39** та **6.40**, відсутні сигнали карбонільних груп, а натомість з'являються сигнали азометинових груп при ~1605 см⁻¹. Згідно даних ЯМР ¹Н, записаних в ДМСО, гідразони **6.41**та **6.42** представлені одним ізомером, імовірно *E*, на що опосередковано вказують хімічні зсуви атомів гідрогену NH при 10.77 та 10.18 м. д., відповідно. В разі утворення *Z*-ізомеру, ці сигнали би проявлялися в більш слабкому полі за рахунок водневих зв'язків з атомом нітрогену піридинового циклу [360]. В мас-спектрах гідразонів **6.41** та **6.42** (іонізація БША) присутні піки молекулярних іонів з *m/z* 337 [M+H]⁺ зі 100%-вою інтенсивністю.

Очевидно, що утворення гідразонів **6.41** та **6.42** відбувається через проміжні азосполуки **6.39** та **6.40**. Елімінування карбоксамідної групи із сполук **6.39** та **6.40**, у випадку використання надлишку нітриту натрію в концентрованій сульфатній кислоті, пояснюється гідролізом амідної групи надлишком катіону нітрозонію до карбоксильної групи [360] з подальшим

Схема 6.22

відщепленням вуглекислого газу та утворенням гідразонів **6.41** та **6.42** (реакція Яппа-Клінгемана). Аналогічна реакція не перебігає в соляній кислоті, вірогідно, через недостатню активність нітрозилхлориду, який утворюється при взаємодії нітриту натрію з хлороводнем. Перетворення азосполук **6.39** та **6.40** в гідразони **6.41** та **6.42** в суміші сульфатної та оцтової кислот, пояснюється можливістю більш легкого гідролізу амідної групи за рахунок впливу піридинового циклу та азо-угрупування.

В літературі є відомості про розкриття циклогексанового циклу в реакції етилового естеру 2-оксо-циклогексанкарбонової кислоти з різними солями арилдіазонію з утворенням відповідних арилгідразонів [361–363]. Відомо, що багато похідних арилгідразонів проявляють різноманітну біологічну активність, серед них знайдені протитуберкульозні [364] протипухлинні [365], антимікробні препарати та ліки іншої фізіологічної дії [366–369], тому розширення числа подібних речовин є дуже актуальним напрямом досліджень. Циклогексанон-2-карбоксамід 2.7, який утворюється при кислотному гідролізі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону 1.58, є ідеальним прекурсором для вивчення реакції з солями арилдіазонію, тим паче відомостей про цю реакцію в літературі не було.

Як вже було наголошено раніше, циклогексанон-2-карбоксамід **2.7** в ДМСО переважно знаходиться в єнольній формі, що дозволило провести реакцію з різними солями арилдіазонію в іншому полярному розчині – суміші соляної та оцтової кислот; в результаті якої утворюються продукти розкриття циклу – поліфункціональні N-арилгідразони **6.43–6.58** (Схема 6.23).

Будову синтезованих сполук **6.43–6.58** встановлено на основі ІЧ спектроскопії, спектроскопії ЯМР ¹Н та ¹³С, а також мас-спектрометрії. Згідно даних спектрів ЯМР ¹Н, записаних в ДМСО, сполуки **6.43–6.45**, **6.50–6.52** та **6.56–6.58** знаходяться в *Z*-конфігурації, в той час як сполуки **6.46–6.49** та **6.53–6.55** – в *E*-конфігурації. На користь утворення *Z*-ізомеру свідчить положення сигналу атому гідрогену NH в області 12–13 м. д. Таке сильне зміщення

сигналів атомів гідрогену NH в слабке поле обумовлено утворенням шестичленного циклу з водневим зв'язком (рис. 6.13). У випадку *E*-ізомеру сигнали атомів гідрогену NH зміщуються в область більш сильного поля – 10– 11 м. д., а сигнали атомів гідрогену амідної групи розходяться приблизно на 0.5 м. д., що пов'язано з утворенням п'ятичленного циклу з водневим зв'язком (рис. 6.14).

Схема 6.23





Рис. 6.13. Кореляції в спектрі ¹Н-¹Н NOESY арилгідразону 6.44

Згідно даних ЯМР ¹Н, записаних в ДМСО, сполуки **6.43–6.58** знаходяться виключно у вигляді одного ізомеру: *Z* або *E*. У той самий час, в спектрах ЯМР ¹Н, записаних в CDCl₃, присутні сигнали обох ізомерів. Погана розчинність сполук **6.43–6.58** в хлороформі не дозволяє записати хороші спектри в цьому розчиннику. Додатково для сполук **6.44** та **6.47** було записано двовимірні спектри ¹Н-¹Н NOESY, а для сполуки **6.43** виконано експеримент ЯМР ¹³С DEPT-135.



Рис. 6.14. Кореляції в спектрі ¹H-¹H NOESY арилгідразону 6.47

При аналізі двовимірного спектру ${}^{1}\text{H}{}^{-1}\text{H}$ NOESY арилгідразону **6.44** (рис. 6.13 та 6.15) було однозначно встановлено, що ця сполука в розчині ДМСО знаходиться у вигляді *Z*-ізомеру. Так, наявність крос-піків між атомами гідрогену амідної (7.62 і 7.64 м. д.) та метиленової 5-CH₂ (2.44 м. д.) груп вказує на їх просторову близькість, що наряду з сильно дезекранованим сигналом атому гідрогену гідразонового фрагменту доводить утворення *Z*-ізомеру.

Характеристичним сигналом в спектрі ¹H-¹H NOESY арилгідразону **6.47** (рис. 6.14 та 6.16) є крос-пік між атомом гідроґену гідразонового фрагменту (9.97 м. д.) та атомами гідроґену метиленової групи 5-CH₂ (2.59 м. д.), що можливо тільки у випадку утворення *E*-ізомеру.



Рис. 6.15. Спектр NOESY гомоядерної кореляції ¹Н-¹Н сполуки 6.44



Рис. 6.16. Спектр NOESY гомоядерної кореляції ¹Н-¹Н сполуки 6.47

З аналізу даних спектрів ЯМР ¹Н синтезованих арилгідразонів, записаних в ДМСО і хлороформі, стає очевидним, що після реакції утворюється суміш E/Z-ізомерів, але в ДМСО вони існують виключно, у вигляді одного ізомеру. Пояснити перевагу утворення E- або Z-ізомеру в ДМСО досить складно, так як жодних закономірностей в цьому не вдається прослідкувати. Натомість пояснити утворення одного ізомеру з їх суміші в ДМСО досить легко. Це пояснюється спряженням електронодонорного арилгідразонового фрагменту з електроноакцепторною амідною групою, в результаті якого подвійний зв'язок C=N стає одинарним з можливістю вільного обертання навколо цього зв'язку (Схема 6.24).

Схема 6.24



Реакція розкриття циклогексанового циклу в циклогексанон-2карбоксаміді **2.7** під дією солей арилдіазонію є класичним прикладом реакції Яппа-Клінгемана. Першим актом реакції є нуклеофільна атака атомом карбону фрагменту вінілового спирту по електрофільному атому нітрогену солі діазонію. Утворюється проміжна азосполука, у якої за рахунок сильно акцепторних азо- та амідної груп збільшується електрофільність карбонільного атому карбону, що дає змогу приєднати молекулу води з утворенням відповідного гемінального діолу (Схема 6.25).

Проміжний діол є досить нестійкою сполукою, і так як амідна група не зазнала хімічних перетворень і не може бути хорошою групою, що відщеплюється, то єдиним шляхом стабілізації молекули є розрив циклічного зв'язку С-С з утворенням кінцевих гідразонів. Розрив зв'язку С-С стає можливим за рахунок віцинального розташування замісників. Неподілена пара електронів атому оксиґену по *транс* ланцюгу (антиперіпланарне розташування гідроксильної та азо- груп) атакує відносно низьку по енергії (за рахунок електроноакцепторних груп) δ^* -орбіталь С-С (lp(O) $\rightarrow \delta^*$), що і приводить до руйнування цього зв'язку з утворенням карбоксильної та гідразонової груп в структурі молекул **6.43–6.58**.

Схема 6.25



6.4. Синтез нових гексагідро-5*H*-індоло[3,2-*c*]акридинів та індолілбутанових кислот циклізацією арилгідразонів за реакцією Фішера

Індольний цикл – важливий структурний елемент великого числа алкалоїдів [370, 371], багато з яких мають фізіологічну активність. Похідні індолу проявляють протиракову [372, 373], гіпотензивну [374], седативну [375] та інші види активності. Постійний інтерес до заміщених індолів пов'язаний з пошуком серед них нових біологічно активних сполук, а введення різних замісників в різні положення індольного циклу дозволяє вибірково посилювати конкретний вид активності [376]. Не дивлячись на значний експериментальний матеріал в даній галузі, молекулярне конструювання фармакологічно активних сполук серед похідних індолу є актуальним і перспективним напрямом для фармацевтичної науки. В літературі описано велике число методів синтезу заміщених індолів [377–379]. Найбільш поширений серед них – це циклізація арилгідразонів, відома як реакція Фішера [380–383].

Із арилгідразонів **6.41** та **6.42** в умовах реакції Фішера було синтезовано нові похідні індолу **6.59** та **6.60** (Схема 6.26). Нажаль, виходи сполук **6.59** та **6.60** склали лише 20%, що пояснюється впливом сильно дезактивуючої нітрогрупи в структурі арилгідразонів **6.41** та **6.42**. Реакція перетікає при кипінні в оцтовій кислоті, насиченій сухим HCl, з додаванням надлишку сухого хлориду цинку протягом 5 год. Реакція без хлориду цинку перетікає значно гірше, що пояснюється додатковою каталітичною дією кислоти Льюїса [384].

Синтезовані сполуки **6.59** та **6.60** структурно дуже схожі з похідними 2-(2'-піридил)індолу, в яких конформація аліфатичної частини між арильними фрагментами зафіксована етиліденовим містком. Подібні похідні можуть використовуватися для комплексування з солями перехідних металів [385].

Схема 6.26



6.59 – R=NO₂, R'=H (20%); **6.60** – R=H, R'=NO₂ (16%)

Будову сполук **6.59** та **6.60** підтверджено методами ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. Для цих сполук не вдалось записати спектри ЯМР ¹³С через їх низьку розчинність в ДМСО- d_6 , CF₃CO₂D, CDCl₃. Характеристичним сигналом в спектрах ЯМР ¹Н сполук **6.59** та **6.60** є сигнал

пірольного атому гідроґену NH при 10.64 та 12.15 м. д. (в ДМСО), відповідно. Мас-спектри цих сполук, записані в режимі БША, характеризуються піками молекулярних іонів з *m/z* 320 [M+H]⁺ з 48%-вою та 100%-вою інтенсивністю, відповідно.

Арилгідразони **6.43–6.52**, **6.54–6.56**, отримані шляхом розкриття аміду **2.7** за реакцією Яппа-Клінгемана, було використано в якості субстратів у синтезі похідних індолу **6.61–6.73** (Схема 6.27). Синтез індолів за реакцією Фішера було проведено кип'ятінням арилгідразонів **6.43–6.52**, **6.54–6.56** в крижаній оцтовій кислоті, насиченій сухим HCl, з додаванням надлишку сухого хлориду цинку. В цих умовах реакція закінчується через 1–1.5 год.

Структуру сполук **6.61–6.73** встановлено за допомогою IЧ, ЯМР ¹Н, ¹³С спектроскопії та мас-спектрометрії. В IЧ спектрах цих продуктів характеристичним для всіх сполук є наявність в області 3500–3100 см⁻¹ інтенсивної смуги поглинання групи ОН, зв'язаної водневим зв'язком. Коливанням амідної групи NH₂ в IЧ спектрах відповідають дві полоси поглинання при 3295 та 3158 см⁻¹. Сигнали атомів гідрогену NH CONH₂ в спектрах ЯМР ¹Н, записаних в ДМСО, резонують у вигляді розширених синглетів при 11.00–11.98 м. д. та 7.00–8.94 м. д.

Схема 6.27



В попередніх підрозділах продемонстрована можливість отримання раніше невідомих поліфункціональних арилгідразонів **6.41–6.58** реакцією солей арилдіазонію з циклогексанон-2-карбоксамідом **2.7** та амідом октагідроакридин-4-карбонової кислоти **6.1** в умовах реакції Яппа-Клінгемана. Арилгідразони **6.41** та **6.42** також були отримані гідролізом амідної групи відповідних азосполук **6.39** та **6.40** з елімінуванням молекули CO₂ під дією великого надлишку сульфатної кислоти. Похідні індолу **6.59–6.73** було синтезовано перегрупуванням відповідних арилгідразонів кип'ятінням в оцтовій кислоті, насиченій сухим хлороводнем з додаванням безводного хлориду цинку. Синтезовані сполуки є високофункціональними та можуть слугувати в якості низькомолекулярних будівельних блоків для органічного синтезу.

6.5. Синтез та кислотне перегрупування заміщених гідрованих 1,3бензоксазинів до похідних ізохінолінону

Як відомо в-кетонітрили реагують з альдегідами та кетонами за кімнатної температури з утворенням заміщених 1,3-оксазинів [386]. Мною було встановлено, що в аналогічну реакцію вступає і циклогексанон-2-карбоксамід 2.7, і в залежності від умов проведення експерименту з утворенням абсолютно різних продуктів. При взаємодії аміду 2.7 з кетонами та альдегідами в середовищі оцтової кислоти та за присутності оцтового ангідриду і сульфатної кислоти впродовж 40 хв при кімнатній температурі утворюються заміщені 1,3-оксазини 3.120, 6.74–6.80. Проведення аналогічної реакції аміду 2.7 з кетонами з азеотропною відгонкою води в присутності *пара*толуолсульфокислоти утворюються похідні ізохінолінону 1.62, 6.82 та 6.86 відбувається через проміжні 1,3-оксазини 3.120, 6.74 та 6.78, тому представляло інтерес

здійснити це перетворення окремо і підібрати оптимальні умови її проведення. Із літературних джерел відомо, що аналогічне перетворення подібних 1,3оксазинів в похідні ізохінолінону можливо здійснити в оцтовій кислоті при 60°С в присутності сульфатної кислоти впродовж 30 хв [387]. Виявилося, що заміщені 1,3-оксазини **3.120**, **6.74–6.78** зазнають перетворення в сполуки **6.81– 6.86** в аналогічних умовах і без додавання сульфатної кислоти (Схема 6.28).

Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії, а також брутто формулу підтверджено даними елементного аналізу. В спектрах ЯМР ¹Н сигнал атому гідрогену NH усіх оксазинів **3.120**, **6.74–6.80** спостерігається у вигляді розширеного синглету в області слабого поля (~7.9 м. д.), а у спектрах сполук **1.62**, **6.81–6.85** – при 11.3 і 11.7 м. д. Мас-спектри усіх синтезованих сполук характеризуються наявністю піку молекулярних іонів окрім ізохіноліну **6.81**, в якому присутній пік з m/z 188 [M-H]⁺.

```
Схема 6.28
```



3.120 - R+R'= -(CH₂)₅- (90%); **6.74** - R+R'= -(CH₂)₄- (35%); **6.75** - R=R'=Me (45%); **6.76** - R=Me, R'=Et (40%); **6.77** - R=R'=Et (47%); **6.78** - R=Me, R'=Bu (47%); **6.79** - R=H, R'=Me (70%); **6.80** - R=H, R'=Ph (68%);

1.62 – R+R'= –(CH₂)₄– (90%); **6.81** – R+R'= –(CH₂)₃– (95%); **6.85** – R=Me, R'=Pr (85%) із аміду **2.7**

1.62 – R+R'= –(CH₂)₄– (95%); 6.81 – R+R'= –(CH₂)₃– (88%); 6.82 – R=Me, R'=H (60%); 6.83 – R=R'=Me (25%); 6.84 – R=Me, R'=Et (35%); 6.85 – R=Me, R'=Pr (45%) із оксазинів 3.120, 6.74–6.78

Як вже було зазначено вище, для перетворення 1,3-оксазинів в ізохінолінони використовують сульфатну кислоту, але для аналогічного перетворення 1,3-оксазинів 3.120, 6.74–6.78 достатньо було нетривалого нагріву при 60°С в оцтовій кислоті. Безсумнівно, кислотності оцтової кислоти для протонування атому оксигену амідної групи недостатньо, але ця реакція може перетікати тільки за умови протонування цього атому оксиґену або етерного атому оксигену, що вбачається менш ймовірним (Схема 6.29). Енергії неподіленої електронної пари атому нітрогену, в непротонованих оксазинах, недостатньо для атаки по б*-орбіталі С-О (вузловий атом карбону), щоб розірвати цей зв'язок. Це доводить додатковий експеримент – 1,3-оксазин 3.120 одну годину нагрівав при кипінні в метиловому спирті, і після відгонки розчинника було виділено вихідну сполуку, навіть без видимих слідів гідрофенантридону 1.62, згідно ТШХ. Тому логічно припустити, що перегрупування 1,3-оксазинів 3.120, 6.74–6.78 в ізохінолінони 1.62, 6.81–6.85 відбувається за рахунок навіть незначно, на перший погляд, протонування атому оксигену амідної групи в оксазинах 3.120, 6.74-6.78 оцтовою кислотою. Схема 6.29



Узагальнена схема перетворення оксазину **3.120** в гідрофенантридон **1.62** представлена на схемі 6.29. На першій стадії реакції відбувається протонування атому оксиґену амідної групи з переносом позитивного заряду на етерний атом оксиґену, що є більш вигідним з точки зору резонансу. Далі відбувається розрив звязку С-О та утворення єнамідного фрагменту в інтермедіаті **A**. Циклізацією нуклеофільного та електрофільного центрів в цьому інтермедіаті утворюється проміжна сполука **Б**, яка після відщеплення води та протону утворює кінцевий продукт **1.62** з ароматичним циклом.

Як відомо [388], переважна більшість відомих інгібіторів РАRР є похідними нікотінаміду, діючи як конкурентні інгібітори NAD⁺. Але всі ці інгібітори мають суттєві недоліки: планарну структуру і/або не фіксовану амідну групу, що ускладнює їх використання [389, 390]. Синтезовані в цьому підрозділі ізохінолінони **1.62**, **6.81–6.85** представляють собою структурні аналоги PARP-1 інгібіторів [391], які мають непланарну структуру і позбавлені негативних властивостей ДНК-інтеркаляторів, а також амідну групу в структурі циклу. Тому отримані сполуки **1.62**, **6.81–6.85** можуть бути рекомендовані для вивчення їх PARP-1 інгібуючої активності.

6.6. Реакції 4-(2-ціаноетил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбонітрилу

Синтезований двома способами (Схема 2.17 та 6.13, стор. 89 та 329) у другому і шостому розділах динітрил **2.44** містить дві різні з хімічної точки зору нітрильні групи, тому представляло інтерес дослідити їх реакційну здатність. Під час дослідження виявилося, що варіюючи умови реакції можна провести гідроліз одній чи іншої нітрильної групи або обох одночасно.

Кип'ятінням динітрилу **2.44** в концентрованій соляній кислоті було отримано кислоту **6.86** з задовільним виходом, а витримкою цього динітрилу

в концентрованій сульфатній кислоті впродовж 5 днів за кімнатної температури утворюється діамід **6.87**. Після осно́вного гідролізу сполуки **2.44** було виділено амід **6.88** (Схема 6.30) [392].





Будова отриманих сполук узгоджується з даними комплексу фізикохімічних методів аналізу. Слід зауважити, що спектри ЯМР ¹Н аміду **6.88** та діаміду **6.87** характеризуються магнітною нееквівалетностю атомів гідрогену карбоксамідної групи, яка знаходиться біля атому С-4. В діаміді **6.87** атоми гідрогену цієї карбоксамідної групи резонують у вигляді широких сигналів при δ =6.67 та 6.99 м. д., а для моноаміду **6.88** хімічні зсуви аналогічних атомів становлять 6.90 та 7.06 м. д. Сигнал атомів гідрогену карбоксамідної групи з етиліденовим спейсером в діаміді **6.87** у вигляді одиночного широкого сигналу спостерігаються при 7.23 м. д. Ця відмінність сигналів карбоксамідних груп пояснюється можливістю утворенням водневих зв'язків з піридиновим атомом нітрогену. Сигнали атомів гідрогену етиліденової групи входять до складного масиву аліфатичних піків, та їх хімічний зсув становить 2.66–2.71 м. д. Карбонова кислота **6.86** має характерний сигнал кислотного протону при 10.69 м. д.

Вагомим підтвердження правильності запропонованих структур є їх фрагментація в мас-спектрах. Мас-спектри сполук **6.87** та **6.88** мають дуже низьку інтенсивність піків молекулярних іонів (4 та 3%, відповідно (іонізація

електронами)). У випадку кислоти **6.86**, навпаки, інтенсивність піку молекулярних іонів складає 94%, що вказує на знаходження нітрильної групи біля аліфатичного циклу. Низька інтенсивність піків молекулярних іонів при іонізації електронами для сполук аміду **6.88** та діаміду **6.87** обумовлена наявністю здатної до легкої фрагментації амідної групи безпосередньо зв'язаної з циклом.

Відмінність в реакційній здатності двох нітрильних груп в сполуці 2.44 обумовлена електронними факторами. Нітрильна група, безпосередньо зв'язана з аліфатичним циклом, за рахунок негативного індукційного ефекту піридинового циклу більш поляризована, а її атом карбону має більш електрофільні властивості у порівняні з другою нітрильною групою. Тому при гідролізі в присутності морфоліну саме ця група в першу чергу і зазнає перетворення до аміду 6.88. Цими це факторами пояснюється відмінність нітрильних груп сполуки 2.44 при гідролізі в соляній кислоті. Основність атому нітрогену нітрильної групи біля піридинового циклу менша, ніж другої, тому її протонування проходить значно гірше, особливо враховуючи факт протонування самого піридину. Імовірності гідролізу обох нітрильних груп повністю не можна виключити, але виділено було лише продукт 6.86 з виходом 63%. У випадку гідролізу в концентрованій сульфатній кислоті, утворення діаміду **6.87** пояснюється більшою протонуючою здатністю H₂SO₄, яка протонує обидві нітрильні групи, а реакція в цих умовах зупиняється на утворенні діаміду.

Наявність двох нітрильних груп в структурі молекули **2.44** дозволила провести доволі цікаву реакцію з гідроксиламіном. В результаті цієї взаємодії утворюється спіросполука **6.89** (Схема 6.31).





Структуру діоксиму **6.89** підтверджено даними ЯМР ¹Н спектроскопії та мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ¹Н, записаного в ДМСО, сигнали гідроксильних груп мають хімічні зсуви 9.84 та 10.05 м. д., а сигнал атому гідрогену NH резонує при 8.39 м. д. Мас-спектр характеризується наявністю піку молекулярних інонів з m/z 314 [M]⁺ (55%) при іонізації електронами. Циклізація до діоксиму **6.89** пояснюється сприятливим розташуванням замісників та утворенням циклічної структури.

Для продукту **6.89** проведено кислотний гідроліз в концентрованій соляній кислоті, що приводить до утворення циклічного іміду **6.90** (Схема 6.32).

Схема 6.32



Відмінність спектру ЯМР ¹Н іміду **6.90** від вихідної сполуки **6.89** полягає у відсутності сигналів гідроксильних груп та зміщені сигналу NH до 10.05 м. д., що пояснюється електроноакцепторним впливом карбонільних груп.

Взаємодією діальдегіду **1.96** з ароматичними амінами та циклогексиламіном в присутності p-TsOH з азеотропною відгонкою води бензеном синтезовано нові основи Шиффа. Показано, що незважаючи на значне зниження електрофільних властивостей альдегідних груп в сполуці **1.96** через спряження з атомом нітрогену, вона реагуює з такими нуклеофілами, як аміни, гідроксиламін та гідразин. Реакцією з гідразин гідратом при каталізі гідроксидом натрію замість очікуваного гідразону утворюється суміш макроциклів.

Октагідроакридинонітрил **1.95** за рахунок імін-єнамінної таутомерії реагує солями арилдіазонію, малеімідами та іншими електрофільними агентами по атому С-4 з утворенням відповідних похідних. В аналогічну реакцію з солями діазонію вступає і амід **6.1**, який в залежності від умов взаємодії утворює азосполуки або арилгідразони. Циклогексанон-2-карбоксамід **2.7** вступає в реакцію Яппа-Клінгемана в умовах азосполучення з утворенням поліфункціональних арилгідразонів, які по методу Фішера трансформуються в похідні індолу.

Амід 2.7 реакцією з кетонами утворює заміщені гідровані 1,3оксазини, які в оцтовій кислоті при 60°С трансформуються у похідні 2піридону.

Експериментальна частина до розділу 6

Спектри ЯМР¹Н та ¹³С записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) або Bruker Avance 200 у ДМСО-d₆, ДМСО-d₆/ССl₄, ДМСО-*d*₆/CF₃CO₂D або CDCl₃, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (δ=2.50 м. д. та 7.26 м. д.; 39.50 м. д. та 77.16 м. д. для ¹Н та ¹³С, відповідно) або ТМС. Час змішування в експерименті NOESY складав 0.8 с. Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 зареєстрований на приладі Bruker Avance II 400 (100 МГц) в розчині ДМСО- d_6 -ССІ₄, 10:1, внутрішній стандарт ТМС. IЧ спектри було записано в таблетках КВг з використанням Varian 640 або Spectrum one (PerkinElmer) IЧ спектрофотометрів. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Kratos MS 30 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз проводили на приладі LECO СНN-900. Точки плавлення замірювали за допомогою цифрового апарату Electrothermal 9100 Digital Melting Point або приладу Тіле. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, CHCl₃/MeOH, або CHCl₃/*i*-PrOH, в якості елюентів. Аналіз ВЕРХ-МС проведено на приладі Agilent 1200, колонка Rapid Resolution HT Cartrige 4.6×30 мм, 1.8 µм, Zorbax SB-C18, детектори DAD та MS, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. ГХ-МС аналіз проведено на газовому хромато-мас-спектрометрі Varian 1200L (іонізація ЕУ, 70 eB). капілярна колонка Optima-5 (Macherey-Nagel), фаза – 5% фенілполісілоксану та 95% диметилполісілоксану.

Загальна методика отримання основ Шиффа (6.2-6.11). Диформіл похідне 1.96 (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в 30 мл бензену, додають 0.02 моль

аміну, 0.3 г *p*-TsOH і кип'ятять продовж 15 хвилин з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджують і випарюють на роторі надлишковий бензен (~15 мл). Осад фільтрують і кристалізують з бензену або спирту.

4,5-біс[(Е)-(Феніліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.2). Вихід 43%, червоні голчаті кристали, Т_{пл.}=168– 170°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.53 (1H, с, N<u>H</u>); 8.51 (1H, с, С<u>H</u>=NR); 8.12 (1H, с, С<u>H</u>=NR); 7.02–7.42 (10H, м, 2Ph); 5.92 (1H, с, CH); 2.21–2.62 (4H, м, 2CH₂); 1.71–2.02 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 419 [M+H]⁺(55). Знайдено, %: С 80.37; Н 6.26; N 13.43. C₂₈H₂₆N₄. Розраховано, %: С 80.35; Н 6.26; N 13.39.

4,5-біс{(Е)-[(4-Метоксифеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-

гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.3). Вихід 51%, помаранчеві кристали, Т_{пл.}=193–194°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.92 (1H, c, NH); 8.52 (1H, c, CH=NR); 8.12 (1H, c, CH=NR); 7.02–7.22 (4H, м, Ar); 6.51–6.91 (4H, м, Ar); 5.91 (1H, c, CH); 3.81 (6H, c, 2CH₃); 2.21–2.62 (4H, м, 2CH₂); 1.71–2.01 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 479 [M+H]⁺ (53). Знайдено, %: С 75.31; Н 6.29; N 11.70. С₃₀H₃₀N₄O₂. Розраховано, %: С 75.29; Н 6.32; N 11.71.

4,5-біс{(Е)-[(4-Метилфеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-

гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.4). Вихід 51%, помаранчеві кристали, Т_{пл.}=170–172°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.61 (1H, c, NH); 8.61 (1H, c, CH=NR); 8.11 (1H, c, CH=NR); 7.11–7.30 (4H, м, Ar); 6.71–7.01 (4H, м, Ar); 6.01 (1H, c, CH); 2.60–2.42 (4H, м, 2CH₂); 2.12 (6H, c, 2CH₃); 1.62–1.92 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 447 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 80.68; H 6.79; N 12.56. С₃₀Н₃₀N₄. Розраховано, %: С 80.68; H 6.77; N 12.55.

4,5-бic{(E)-[(4-Хлорофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-

гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.5). Вихід 77%, жовтий порошок, T_{пл.}=186–188°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.62 (1H, c, NH); 8.52 (1H, c, CH=NR); 8.02 (1H, c, CH=NR); 7.1–7.4 (4H, м, Ar); 6.82–7.0 (4H, м, Ar); 5.90 (1H, с, CH); 2.10–2.40 (4H, м, 2CH₂); 1.62–1.92 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 487 [M]⁺ (35). Знайдено, %: С 68.99; H 4.65; N 11.49. С₂₈H₂₄Cl₂N₄. Розраховано, %: С 69.00; H 4.96; N 11.49.

4,5-біс{(Е)-[(4-Бромофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.6). Вихід 47%, темно-жовтий порошок, Т_{пл.}=220–221°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.02 (1H, c, NH); 8.92 (1H, c, CH=NR); 8.72 (1H, c, CH=NR); 7.31–7.51 (4H, м, C₆H₄); 7.01–7.21 (4H, м, C₆H₄); 5.91 (1H, c, CH); 2.10–2.40 (4H, м, 2CH₂); 1.60– 1.91 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 577 [M+H]⁺ (27). Знайдено, %: С 58.33; H 4.18; N 9.75. C₂₈H₂₄Br₂N₄. Розраховано, %: С 58.35; H 4.20; N 9.72.

4,5-біс[(Е)-(Циклогексиліміно)метил]-2,3,6,7,8,10гексагідроакридин -8а(1Н)-карбонітрил (6.7). Вихід 68%, жовті кристали, $T_{пл.}=189-190^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.50 (1H, c, NH); 8.53 (1H, c, CH=NR); 8.12 (1H, c, CH=NR); 7.01–7.42 (10H, м, 2C₆H₅); 5.92 (1H, c, CH); 2.21–2.61 (4H, м, 2CH₂); 1.71–2.01 (8H, м, 4CH₂). Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 431 [M+H]⁺ (55). Знайдено, %: С 78.08; Н 8.88; N 13.04. С₂₈H₃₈N₄. Розраховано, %: С 78.10; Н 8.89; N 13.01.

4,5-біс[(Е)-(Піридил-3-іліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин -**8а(1Н)-карбонітрил (6.8)**. Вихід 44%, червоні кристали, Т_{пл.}=200–202°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.72 (1H, с, NH); 8.41 (1H, с, CH=NR); 8.12–8.32 (4H, м, C₆H₄); 8.01 (1H, с, CH=NR); 7.41–7.61 (4H, м, C₆H₄); 5.81 (1H, с, CH); 1.92–2.22 (4H, м, 2CH₂); 1.42–1.71 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 421 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.23; H 5.76; N 19.99. С₂₆H₂₄N₆. Розраховано, %: С 74.26; H 5.75; N 19.98.

4,5-біс[(Е)-(Піридил-2-іліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин -**8а(1Н)-карбонітрил (6.9)**. Вихід 83%, червоні кубічні кристали, Т_{пл.}=205– 206°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.92 (1H, c, NH); 8.32 (2H, м, Ar); 8.11 (2H, м, Ar); 7.81 (1H, c, CH=NR); 7.51 (1H, c, CH=NR); 7.22 (2H, м, Ar); 7.01 (2H, м, Ar); 6.01 (1H, c, CH); 1.81–2.42 (6H, м, 3CH₂); 1.31– 1.73 (6H, м, 3CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 421 [M+H]⁺ (40). Знайдено, %: С 74.28; Н 5.78; N 19.96. С₂₆Н₂₄N₆. Розраховано, %: С 74.26; Н 5.75; N 19.98.

4,5-біс {(Е)-[(2-Метилфеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.10). Вихід 53%, світло-жовтий порошок, Т_{пл.}=210–211°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 13.11 (1H,c, NH); 8.61 (1H, c, CH=NR); 8.12 (1H, c, CH=NR); 7.92–8.30 (4H, м, C₆H₄); 7.21–7.62 (4H, м, C₆H₄); 5.92 (1H, c, CH); 2.22–2.42 (6H, м, 3CH₂); 1.22–1.81 (6H, м, 3CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 447 [M+H]⁺ (10). Знайдено, %: С 80.72; H 6.74; N 12.51. С₃₀H₃₀N₄. Розраховано, %: С 80.68; H 6.77; N 12.55.

4,5-біс{(Е)-[(4-Нітрофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.11). Вихід 51%, коричневий порошок, Т_{пл.}=189–190°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.22 (1H, c, NH); 8.63 (1H, c, CH=NR); 8.12 (1H, c, CH=NR); 7.50–7.81 (4H, м, C₆H₄); 7.11–7.31 (4H, м, C₆H₄); 5.91 (1H, c, CH); 2.12–2.22 (6H, м, 3CH₂); 1.41–1.92 (6H, м, 3CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 508 [M+H]⁺ (9). Знайдено, %: С 66.19; H 4.79; N 16.53. C₂₈H₂₄N₆O₄. Розраховано, %: С 66.13; H 4.76; N 16.53.

4,5-біс[(Е)-(Гідроксиіміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил (6.12). Диформільне похідне **1.96** (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в 30 мл *i*-PrOH, додають 1.7 г (0.025 моль) гідроксиламін гідрохлориду і кип'ятять впродовж 2 годин. При охолодженні з реакційної маси випадає світло-жовтий осад, який фільтрують і кристалізують з ацетонітрилу. Вихід 35%, білий порошок, $T_{пл.}$ =189–190°С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.64 (1H, с, NH); 8.74 (1H, с, OH); 8.43 (1H, с, OH); 6.27 (2H, с, 2CH=NR); 5.56 (1H, с, CH); 2.31–2.38 (4H, м, 2CH₂); 1.63–1.81 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* ($I_{від}$, %): 298 [M]⁺ (9). Знайдено, %: С 64.11; H 6.09; N 18.74. С₁₆H₁₈N₄O₂. Розраховано, %: С 64.41; H 6.08; N 18.78.

19-Ціано-2,3,5,7,8,9,14,15,16,18,19,20,21,22-тетрадекагідро-4,6,19,17діметінотетрабензо[d,g,m,p][1,2,6,10,11,15]-гексаазаціклооктадецін-4(1H)- **карбонітрил (6.13)**. Диформільне похідне **1.96** (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в діоксані, додають 0.02 моль гідразин гідрату та водний розчин лугу (кілька крапель), суміш кип'ятять продовж 30 хвилин. При охолодженні реакційну суміш виливають у воду, осад продукту **6.13** фільтрують і кристалізують з ДМФА. Вихід 54%, Темно-зелений порошок, $T_{пл.}=265-269$ °C. Спектри наведені для одного ізомеру. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.73 (2H, уш с, 2NH); 11.41 (2H, уш с, 2CH); 7.67 (2H, уш с, 2CH); 5.84 (2H, с, 2CH); 1.37–2.48 (24H, м, 12CH₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.57–15.08 (2H, м, 2NH); 11.32–11.57 (2H, м, 2CH); 7.26–7.74 (2H, м, 2CH); 5.51 (2H, с, 2CH); 1.58–2.48 (24H, м, 12CH₂). Мас-спектр (EУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 528 [M]⁺ (31).

Синтез сполук 6.14-6.22 (Загальний метод). Сполуку 1.95, 6.1 або 3.125 (5 ммоль) і відповідний малеімід (5 ммоль) розчиняють в 3 мл ДМСО. Суміш нагрівають при 100–120°С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають 20 мл води. Одержаний осад відфільтровують та кристалізують із ДМФА.

4-(2,5-Діоксо-1-фенілпірролідин-3-іл)-1,2,3,4,5,6,7,8-

октагідроакридин-4-карбонітрил (6.14). Вихід 65%, світло-жовті голки, T_{пл.}=154–156°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2938–2854, 2234 (СN), 1711 (СО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.31–7.42 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.23 (1H, с, H-9); 6.91 (2H, д, ³*J*=7.5, H-2,6 Ph); 3.70–3.75 (1H, м); 3.33–3.43 (1H, м); 3.02–3.16 (1H, м); 2.51–2.85 (7H, м); 2.35– 2.40 (1H, м); 1.59–2.09 (6H, м, 3CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.7 (СО); 174.2 (СО); 154.6 (С Ру); 148.1 (С Ру); 138.1 (С-9); 131.9 (С Ру); 131.8 (С Ру); 129.4 (С Ph); 128.1 (СН Ph); 127.6 (СН Ph); 126.1 (СН Ph); 120.8 (СN); 45.7 (СН піролідин); 43.2 (С-4); 34.9 (СH₂ піролідин); 32.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 27.6 (CH₂); 26.9 (CH₂); 22.3 (CH₂); 22.1 (CH₂); 19.7 (CH₂). Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135, δ, м. д.: 138.1 (С-9); 128.1 (СН Ph); 127.6 (СН Ph); 126.1 (СН Ph); 45.7 (СН пиролідин); 34.9* (СH₂ піролідин); 32.3* (CH₂); 31.4* (CH₂); 27.6* (CH₂); 26.9* (CH₂); 22.3* (CH₂); 22.1* (CH₂); 19.7* (CH₂) (*Сигнал у
протифазі). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 386 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 74.90; Н 6.09; N 10.97. С₂₄Н₂₃N₃O₂. Розраховано, %: С 74.78; Н 6.01; N 10.90.

(4S/4R)-4-[(3R/3S)-1-(2-Нітрофеніл)-2,5-діоксопіролідин-3-іл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (6.15). Вихід 64%, білий порошок, Т_{пл.}=232–235°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2948–2878; 2231 (CN); 1710 (CO); 1530 та 1345 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSOd₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.14 (1H, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.79–7.92 (1H, м, H Ar); 7.59–7.70 (2H, м, 2H Ar); 7.35 (1H, с, CH-9); 4.02–4.08 (1H, м, CH піролідин); 3.26–3.32 (2H, м, CH₂ піролідин); 2.52–2.78 (6H, м, 3CH₂); 2.36–2.42 (2H, м, CH₂); 1.72–2.10 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆/CF₃CO₂D), δ, м. д.: 174.6 (CO); 174.2 (CO); 154.1; 151.9; 151.1; 139.5; 137.2; 131.7; 130.8; 128.5; 127.4; 125.5; 124.4; 122.4; 45.7; 43.2; 32.8; 32.6; 28.9; 28.5; 26.9; 22.9; 22.3; 19.0. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 431 [M+H]⁺ (32). Знайдено, %: C 67.14; H 5.23; N 13.10. C₂₄H₂₂N₄O₄. Розраховано, %: C 66.97; H 5.15; N 13.02.

(4S/4R)-4-[(3R/3S)-1-(3-Нітрофеніл)-2,5-діоксопіролідин-3-іл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (6.16). Вихід 57%, білий порошок, Т_{пл.}=215–217°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2936–2870 (аліфат C-H); 2237 (CN); 1715 (CO); 1533 та 1352 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.20 (1H, д, ³*J*=8.3, H-4 Ar); 7.90 (1H, с, H-2 Ar); 7.69–7.73 (1H, т, ³*J*=8.2, H-5 Ar); 7.50 (1H, д, ³*J*=7.8, H-6 Ar); 7.33 (1H, с, CH-9); 3.98–4.03 (1H, м, CH піролідин); 3.05–3.15 (2H, м, CH₂ піролідин); 2.52– 2.78 (6H, м, 3CH₂); 2.34–2.39 (2H, м, CH₂); 1.67–2.06 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/CF₃CO₂D), δ, м. д.: 174.9 (CO); 174.2 (CO); 154.6; 147.6; 147.4; 138.8; 132.6; 130.3; 130.1; 122.9; 121.3; 121.1; 45.9; 43.1; 35.5; 34.5; 31.3; 27.4; 26.7; 22.1; 21.8; 19.5. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 431 [M+H]⁺ (98). Знайдено, %: C 67.16; H 5.21; N 13.12. C₂₄H₂₂N₄O₄. Розраховано, %: C 66.97; H 5.15; N 13.02.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1фенілпіролідин-2,5-діон (6.17). Вихід 58%, жовтий порошок, Т_{пл.}=203–205°С. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3065 (аромат С-Н); 2962–2870 (аліфат С-Н); 1707 (СО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1Н, д, ³*J*=7.5, H Ar); 7.38–7.78 (8Н, м, H Ar); 3.83–3.86 (1Н, м, CН); 3.34–3.44 (1Н, м, CH); 2.84–3.11 (3Н, м); 1.69–2.27 (5Н, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д.: 179.1 (СО); 176.6 (СО); 159.1; 145.6; 140.7; 133.4; 130.1; 129.9; 128.5; 128.1; 127.8; 127.2; 126.7; 124.9; 123.6; 43.6; 43.5; 31.2; 28.1; 27.3; 21.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 393 [М+Н (³⁷Cl)]⁺ (24), 391 [М+Н (³⁵Cl)]⁺ (58). Знайдено, %: С 70.77; Н 4.94; N 7.23. С₂₃Н₁₉СlN₂O₂. Розраховано, %: С 70.68; Н 4.90; N 7.17.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(2нітрофеніл)піролідин-2,5-діон (6.18). Вихід 62%, жовто-зелений порошок, T_{пл.}=177–180°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2935–2861 (аліфат С-Н); 178 (CO); 1528 та 1345 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.65–7.82 (8H, м, Ar); 3.83–3.88 (1H, м, CH); 3.57–3.61 (1H, м, CH); 2.98–3.19 (2H, м); 1.66–2.48 (6H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 178.6 (CO); 176.8 (CO); 158.5; 145.1; 143.2; 140.5; 138.7; 136.7; 135.1; 135.0; 131.7; 129.9; 129.2; 128.1; 127.5; 125.6; 123.3; 45.3; 44.5; 31.4; 29.6; 27.0; 22.0. Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 438 [M+H (³⁷Cl)]⁺ (16), 436 [M+H (³⁵Cl)]⁺ (42). Знайдено, %: C 63.53; H 4.25; N 9.74. C₂₃H₁₈ClN₃O₄. Розраховано, %: C 63.38; H 4.16; N 9.64.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(3нітрофеніл)піролідин-2,5-діон (6.19). Вихід 75%, білий порошок, Т_{пл.}=216– 218°С (ДМФА), Т_{пл.}=130–133°С (сольват з СНСl₃). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2937–2867 (аліфат С-Н); 1710 (СО); 1530 та 1349 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.42 (1H, с, H-2 Ar); 8.33 (1H, д, ³*J*=8.0, H Ar); 8.01–8.06 (2H, м, 2H Ar); 7.90–7.94 (1H, т, ³*J*=8.0, H Ar); 7.60–7.64 (2H, т, ³*J*=8.0, H Ar); 7.48 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 3.85–3.88 (1H, м, CH); 3.46–3.48 (1H, м, CH); 2.84–3.04 (3H, м); 1.69–2.31 (5H, м). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц), 8.56 (1H, с, H-2 Ar); 8.32 (1H, д, ³*J*=8.2, H Ar); 8.16–8.19 (1H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, ³*J*=7.3, H Ar); 7.76 (1H, т, ³*J*=8.2, H Ar); 7.42–7.65 (3H, м, 3H Ar); 4.09–4.14 (1H, м, CH); 3.24–3.30 (1H, м, CH); 2.85–3.01 (2H, м); 2.38–2.48 (1H, м); 2.21–2.35 (2H, м); 1.94–2.08 (1H, м); 1.69–2.09 (1H, м); 1.52–1.68 (1H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 178.8 (CO); 176.3 (CO); 158.9; 148.2; 145.5; 140.8; 134.2; 132.9; 130.8; 130.1; 130.0; 128.4; 127.8; 124.9; 123.6; 122.9; 121.2; 43.7; 43.6; 31.2; 28.0; 27.3; 21.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 438 [M+H (³⁷Cl)]⁺ (8), 436 [M+H (³⁵Cl)]⁺ (22). Знайдено, %: С 63.49; H 4.22; N 9.70. С₂₃H₁₈ClN₃O₄. Розраховано, %: С 63.38; H 4.16; N 9.64.

2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-Діоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-

спіро[акридин-4,3'-піролідин-4'-іл]-N-фенілацетамід (6.20). Вихід 80%, білий порошок, Т_{пл.}=240–241°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3310 та 3141 (NH); 3049 (аромат С-Н); 2930–2875 (аліфат С-Н); 1718 (СО). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.23 (1H, с, NH); 9.97 (1H, с, CONH); 7.42 (2H, д, ³*J*=7.6, H-2,6 Ph); 7.26–7.26 (2H, т, ³*J*=7.9, H-3,5 Ph); 7.15 (1H, с, CH-9); 6.98–7.01 (1H, т, ³*J*=7.4, H-4 Ph); 4.14–4.18 (1H, дд, ³*J*=7.9, ³*J*=6.1 CH піролідин); 2.57–2.70 (8H, м, 1,3,5,8-CH₂); 2.02–2.04 (2H, м, CH₂); 1.66–1.75 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 181.3 (СО); 180.3 (СО); 169.2 (СОNН); 154.4; 152.3; 139.3; 137.6; 130.7; 130.6; 128.9; 123.4; 119.4; 53.0; 49.1; 33.2; 32.1; 28.6; 28.1; 27.9; 23.0; 22.5; 19.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 403 [M]⁺ (65). Знайдено, %: С 71.62; H 6.29; N 10.46. C₂₄H₂₅N₃O₃. Розраховано, %: С 71.44; H 6.25; N 10.41.

2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-Діоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-

спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-(2-нітрофеніл) ацетамід (6.21). Вихід 87%, жовтий порошок, Т_{пл.}=248–250°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻ ¹): 3370 та 3274 (NH); 3050 (аромат С-Н); 2950–2838 (аліфат С-Н); 1708 (CO); 1544 та 1339 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.28 (1H, c, NH); 9.98 (1H, c, CONH); 7.91 (1H, д, ³*J*=8.2, H-3 Ar); 7.65–7.68 (1H, т, *J*=7.3, Ar); 7.55 (1H, д, ³*J*=8.8, H-6 Ar); 7.30–7.37 (1H, т, ³*J*=7.8, Ar); 7.15 (1H, c, CH-9); 3.40–3.43 (1H, т, ³*J*=6.4 СН піролідин); 2.57–2.80 (8H, м, 1,3,5,8-CH₂); 1.95–2.12 (2H, м, CH₂); 1.66–1.81 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 181.5 (CO); 179.9 (CO); 169.7 (CONH); 154.4; 150.6; 142.3; 137.9; 134.3; 131.4; 131.1; 130.2; 125.4; 125.3; 125.2; 53.9; 49.5; 33.8; 32.7; 32.1; 28.0; 27.8; 23.0; 22.5; 19.2. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 449 [M+H]⁺ (60). Знайдено, %: С 64.37; H 5.44; N 12.54. С₂₄H₂₄N₄O₅. Розраховано, %: С 64.28; H 5.39; N 12.49.

2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-диоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-

спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-(3-нітрофеніл)ацетамід (6.22). Вихід 77%, білий порошок, Т_{пл.}=186–189°С. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3335 (NH); 2936–2872 (аліфат C-H); 1712 (CO); 1533 та 1350 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.26 (1H, с, NH); 10.49 (1H, с, CONH); 8.41 (1H, с, H-2 Ar); 7.85–7.88 (1H, д, ³*J*=8.2, H-4Ar); 7.71–7.74 (1H, д, ³*J*=9.3, H-6Ar); 7.53–7.57 (1H, т, *J*=8.2, H-5 Ar); 7.13 (1H, с, CH-9); 4.24–4.28 (1H, т, ³*J*=6.3, CH піролідин); 2.60–2.70 (8H, м, 1,3,5,8-CH₂); 2.00–2.11 (2H, м, CH₂); 1.63–1.81 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 181.8 (CO); 179.9 (CO); 170.1 (CONH); 154.4; 151.8; 148.2; 140.4; 137.6; 130.7; 130.4; 125.2; 125.1; 117.9; 113.3; 53.1; 49.0; 33.2; 32.1; 28.6; 28.0; 27.9; 22.9; 22.5; 19.1. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 449 [M+H]⁺ (48). Знайдено, %: C 64.35; H 5.45; N 12.57. C₂₄H₂₄N₄O₅. Розраховано, %: C 64.28; H 5.39; N 12.49.

4-Нітро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (6.22). До розчину 2.12 г (10 ммоль) сполуки **1.95** у 20 АсОН при перемішуванні та охолодженні льодом обережно додають 3.00 г (43 ммоль) сухого NaNO₂. Суміш витримують за кімнатної температури 30 хв, потім виливають на подрібнений лід і нейтралізують 15% розчином амоніаку, до рН 8–9. Фільтрують осад, що випав і кристалізують з МеОН. Отримують 1.5 г безбарвного порошку, який містить за даними спектру ЯМР ¹Н, сполуку **6.23** (вихід 56%) з домішкою димеру **6.24** (~3%). $T_{nл.}=125-128$ °C. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2934–2865 (–(CH₂)_n–), 2234 (CN), 1560, 1363 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.47 (0.97H, с, H-9 (**6.23**)); 7.23 (0.05H, с, H-9,9' (**6.24**)); 2.68–2.97 (9H, м); 1.68–2.01 (7H, м). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): сполуки **6.23** – 258 [M+H]⁺ (4), 212 [M+H–NO₂]⁺ (100); сполуки **6.24** – 423 [M+H]⁺ (6).

2,2',3,3',5,5',6,6',7,7',8,8-Додекагідро-4,4'-діакридин-4,4'(1H,1'H)-

дикарбонітрил (6.24). Вихід 30%, оранжевий порошок. Т_{пл.} =30–133°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 7.23 (2H, с, H-9,9'); 2.52– 2.87 (16H, м, 8CH₂); 1.52–1.93 (12H, м, 6CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 422 [M]⁺ (**6.24**). Знайдено, %: С 79.79; Н 7.25; N 13.35. С₂₈Н₃₀N₄. Розраховано, %: С 79.59; Н 7.16; N 13.26.

4-Нітро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (6.25). Отримують аналогічно сполуці **6.23**. Вихід 10%, безбарвний порошок, T_{пл.}=185–188°С (MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3295; 3158 (NH₂); 2958–2834 (–(CH₂)_n–); 1707 (CO); 1541, 1370 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.38 (1H, с) і 7.62 (1H, с, NH₂); 7.32 (1H, с, H-9); 2.62– 2.83 (8H, м, 1,3,5,8-CH₂); 1.49–1.82 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 229 [M–NO₂]⁺ (94). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 276 [M+H]⁺ (24). Знайдено, %: С 60.93; Н 6.14; N 15.17. С₁₄Н₁₇N₃O₃. Розраховано, %: С 61.08; Н 6.22; N 15.26.

4-[(Е)-(4-Ціано-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-

іл)діазеніл]бензолсульфамід (6.31). При механічному перемішуванні і охолодженні льодом до 2.77 мл (0.05 моль) 96% H₂SO₄ додають 1.38 г (0.02 моль) сухого NaNO₂ і 1.38 г (0.01 моль) п-амінобензолсульфаміду у 30 мл AcOH, суміш перемішують впродовж 10 хв. До утвореної солі діазонію при охолодженні льодом через крапельну воронку додають розчин 2.12 г (0.01 моль) нітрилу **1.95** у 15 мл AcOH. Суміш перемішують впродовж 15 хв, додають 50 мл H₂O і нейтралізують 1 н розчином K₂CO₃ до pH 8–9. Осад фільтрують і кристалізують з *i*-PrOH. Вихід 65%, блідо-жовтий порошок, T_{nn} =180–181°C (з розк.). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3390 (NH₂); 2923 (– (CH₂)_n–); 2230 (CN); 1454 (–N=N–); 1350; 1165–1152 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (2H, д, ³*J*=7.9, H-3,5 Ar); 7.55 (2H, с, NH₂); 7.45 (1H, с, H-9); 2.92–2.97 (2H, м, 5-CH₂); 2.53–2.75 (6H, м, 1,3,8-CH₂); 1.65–2.26 (6H, м, 2,6,7-CH₂). Mac-спектр (БША),

m/z (*I*_{від}, %): 396 [M+H]⁺ (7). Знайдено, %: С 60.89; Н 5.41; N 17.75. С₂₀H₂₁N₅O₂S. Розраховано, %: С 60.74; Н 5.35; N 17.71

4-[(Е)-Фенілдіазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбонітрил (6.32). При механічному перемішуванні і охолодженні льодом до 2.77 мл (0.05 моль) НСІ додають 1.38 г (0.02 моль) сухого NaNO₂ і 1.38 г (0.01 моль) аніліну у 30 мл АсОН, суміш перемішують впродовж 10 хв. До утвореної солі діазонію при охолодженні льодом через крапельну воронку додають розчин 2.12 г (0.01 моль) нітрилу 1.95 у 15 мл АсОН. Суміш перемішують впродовж 15 хв, додають 50 мл H₂O і нейтралізують 1 н розчином K₂CO₃ до рН 8-9. Осад фільтрують і кристалізують з *i*-PrOH. Вихід 40%, жовтий порошок, T_{пл}=125–126°С (з розк.). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2931–2861 (-(CH₂)_n-); 2242 (CN); 1450 (-N=N-). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.66–7.72 (2H, м, H Ph); 7.52–7.57 (3H, м, H Ph); 7.42 (1H, с, H-9); 2.93 (2H, т, ³*J*=6.2, 5-CH₂); 2.71–2.77 (2H, м, 3-CH₂); 2.58–2.70 (2H, м, 8(1)-CH₂); 2.36–2.48 (2H, м, 1(8)-СН₂); 2.15–2.25 (1H, м, 2-СН_{ед}); 1.91–2.01 (1H, м, 2-СН_{ах}); 1.66–1.82 (4H, м, 6,7-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{віл}, %): 317 [M+H]⁺ (12). Знайдено, %: С 75.81; Н 6.30; N 17.66. С₂₀Н₂₀N₄. Розраховано, %: С 75.92; Н 6.37; N 17.71.

4-[(Е)-(4-Метилфеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбонітрил (6.33). Отримують аналогічно сполуці **6.31**. Вихід 42%, жовтий порошок, Т_{пл.}=133–134°С (з розк.). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 2937–2835 (–(CH₂)_n–, CH₃); 2232 (CN); 1454 (–N=N–). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.61 (2H, д, ³*J*=7.6, H-2,6 Ar); 7.41 (1H, с, H-9); 7.35 (2H, д, ³*J*=7.6, H-3,5 Ar); 2.92 (2H, т, ³*J*=6.2, 5-CH₂); 2.71–2.76 (2H, м, 3-CH₂); 2.55–2.70 (2H, м, 8(1)-CH₂); 2.38–2.48 (2H, м, 1(8)-CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.13–2.25 (1H, м, 2-CH_{eq}); 1.88–2.01 (1H, м, 2-CH_{ax}); 1.66–1.79 (4H, м, 6,7-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 331 [M+H]⁺ (12). Знайдено, %: С 76.43; Н 6.80; N 17.05. С₂₁H₂₂N₄. Розраховано, %: С 76.3; Н 6.71; N 16.96. **Термоліз сполуки 6.26. Метод I**. Розчин 1 г (3 ммоль) сполуки **6.25** у 7 мл п-ксилолу кип'ятять впродовж 10-15 хв, потім суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 5 мл н-гексану і проводять аналіз ГХ-МС.

Термоліз сполук 6.26-6.33. Метод II. Термоліз проводять аналогічно методі I, використовуючи у якості розчинника N,N-диметилацетаміду і підтримуючи температуру реакції близько 150 °C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додають воду і фільтрують осад. Отриманий продукт без очистки аналізують методом ВЕЖХ-МС або кристалізують з н-гексану, отримуючи 2,2',3,3',5,5',6,6',7,7',8,8-додекагідро-4,4'-діакридин-4,4'(1H,1'H)-дикарбонітрил (**6.24**).

4-[(E)-(4-Метилфеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбоксамід (6.37). При механічному перемішуванні і охолодженні льодом до 2.77 мл (0.05 моль) НСІ додають 1.38 г (0.02 моль) сухого NaNO₂ і 1.38 г (0.01 моль) аніліну у 30 мл АсОН, суміш перемішують впродовж 10 хв. До утвореної солі діазонію при охолодженні льодом через крапельну воронку додають розчин 2.12 г (0.01 моль) аміду 6.1 у 15 мл АсОН. Суміш перемішують впродовж 15 хв, додають 50 мл H₂O і нейтралізують 1 н розчином K₂CO₃ до рН 8–9. Осад фільтрують і кристалізують з *i*-PrOH. Вихід 60%, жовтий порошок, $T_{пл}$ =145–146°С (з розк.). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3433 (NH₂); 2930–2852 (–(CH₂)_п–, CH₃); 1678 (CO); 1436 (–N=N–). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.56 (2H, д, ³*J*=8.4, H-2,6 Ar); 7.54 (1H, уш. с) і 7.58 (1H, уш. с, NH₂); 7.28 (2H, д, ³*J*=8.4, H-3,5 Ar); 7.19 (1H, с, H-9); 2.51–2.73 (7H, м); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.05–2.12 (1H, м); 1.52–1.78 (6H, м). Масспектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 349 [M+H]⁺ (21). Знайдено, %: С 72.28; H 6.88; N 16.02. С₂₁H₂₄N₄O. Розраховано, %: С 72.39; H 6.94; N 16.08.

4-[(Е)-Фенілдіазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-акридин-4карбоксамід (6.38). Отримують аналогічно сполуці **6.37**. Вихід 60%, жовтий порошок, Т_{пл.}=140–141°С (з розк.). ІЧ спектр (КВг таблетки, ν, см⁻¹): 3451 (NH₂); 2919–2828 (–(CH₂)_n–); 1685 (CO); 1452 (–N=N–). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.62–7.68 (2H, м, H Ph); 7.56 (1H, с) і 7.58 (1H, с, NH₂); 7.45–7.51 (3H, м, H Ph); 7.20 (1H, с, H-9); 2.56–2.72 (6H, м); 2.33–2.43 (1H, м); 2.05–2.15 (1H, м); 1.52–1.78 (6H, м). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 335 [M+H]⁺ (24). Знайдено, %: С 71.95; Н 6.70; N 16.81. С₂₀H₂₂N₄O. Розраховано, %: С 71.83; Н 6.63; N 16.75.

4-[(Е)-(2-Нітрофеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбоксамід (6.39). При механічному перемішуванні і охолодженні льодом до 20 мл конц HCl додають 0.69 г (0.01 моль) сухого NaNO₂ i 1.38 г (0.01 моль) оабо *n*-нітроаніліну у 30 мл АсОН, суміш перемішують впродовж 10 хв. До утвореної солі діазонію при охолодженні льодом через крапельну воронку додають розчин 2.30 г (0.01 моль) карбоксаміду 6.1 у 15 мл АсОН. Суміш перемішують впродовж 15 хв, додають 50 мл H₂O і нейтралізують 1 н розчином K₂CO₃ до pH 8–9. Вихід 3.10 г (82%), оранжевий порошок, T_{пл}=135– 137°С (MeOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3414 (NH₂); 2937–2856 (-(CH₂)_n-); 1677 (C=O); 1530 (as NO₂); 1453 (N=N); 1348 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), б, м. д. (*J*, Гц): 8.02 (1Н, д, ³*J*=8.3, Н Аг); 7.78 (1Н, т, ³*J*=8.3, H Ar); 7.69 (1H, т, ³*J*=8.3, H Ar); 7.52–7.54 (1H, м, H Ar); 7.52 (1H, с) и 7.62 (1Н, с, СОНІ2); 7.18 (1Н, с, Н-9); 2.66–2.70 (6Н, м, 1,2,3-СН2); 2.22–2.26 (2H, м, 5-CH₂); 1.69–1.73 (6H, м, 6,7,8-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д.: 172.7 (CONH₂); 154.3; 154.0; 151.1; 148.2 (С-9); 144.0; 136.9; 131.1; 130.6; 124.6; 123.2; 81.6 (C-4); 31.6; 31.1 (8-CH₂); 27.6 (3-CH₂); 27.5; 22.6; 22.1; 17.3. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 380 [M+H]⁺ (30). Знайдено, %: С 63.22; H 5.66; N 18.59. C₂₀H₂₁N₅O₃. Розраховано, %: С 63.31; H 5.58; N 18.46.

4-[(Е)-(4-Нітрофеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбоксамід (6.40). Отримують аналогічно сполуці **6.39**. Вихід 3.22 г (85%), жовтий порошок, T_{пл.}=170–171°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3429 (NH₂); 2926–2854 (–(CH₂)_n–); 1595 (as NO₂); 1481 (N=N); 1348 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.31 (2H, д, ³*J*=8.3, H-3,5 Ar); 7.87 (2H, д, ³*J*=8.7, H-2,6 Ar); 7.61 (2H, уш. с, CONH₂); 7.22 (1H, с, H-9); 2.60–2.70 (6H, м, 1,2,3-CH2); 2.16–2.23 (2H, м, 5-CH₂); 1.69–1.73 (6H, м, 6,7,8-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.6 (CONH₂); 154.2; 151.1; 146.0; 144.2 (С-9); 137.0; 134.0; 131.3; 130.8; 124.1; 82.1 (С-4); 32.0; 31.3; 28.1; 27.9; 23.1; 22.6; 17.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 380 [М+Н]⁺ (40). Знайдено, %: С 63.49; Н 5.42; N 18.62. С₂₀Н₂₁N₅O₃. Розраховано, %: С 63.31; Н 5.58; N 18.46.

Синтез арилгідразонів 6.41-6.42 з азосполук 6.39-6.40 (загальна методика). При механічному перемішуванні і охолоджені льодом до 15 мл конц. H₂SO₄ через крапельну воронку додають розчин 3.79 г (0.01 моль) азосполуки **3.39** або **3.40** у 15 мл АсOH. Суміш перемішують впродовж 15 хв, додають H₂O і нейтралізують 2 н розчином K₂CO₃ до pH 8–9 та фільтрують осад.

(2-Нітрофеніл)гідразон(4Е)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1Н)-он (6.41). Вихід 2.65 г (79%), червоний порошок, Т_{пл.}=236–238°С (3 розк., МеОН– ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3312 (NH); 2934–2860 (–(CH₂)_n–); 1614 (C=N); 1578 та 1328 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.75 (1H, с, NH); 8.14–8.17 (1H, м, H-3 Ar); 8.04–8.07 (1H, м, H-6 Ar); 7.68–7.75 (1H, м, H Ar); 7.26 (1H, с, H-9); 6.93–6.99 (1H, м, H Ar); 2.75–2.86 (6H, м, 7CH₂); 1.77–1.94 (8H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/ CF₃CO₂D), δ, м. д.: 152.4; 146.1 (C=N); 141.0; 140.0; 139.7; 136.6; 136.5; 136.1; 132.9; 126.0; 121.0; 117.6; 27.7; 27.5; 27.1; 24.4; 21.1; 21.0; 19.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 337 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 67.77; Н 6.11; N 16.79. С₁₉Н₂₀N₄O₂. Розраховано, %: С 67.84; Н 5.99; N 16.65.

(4-Нітрофеніл)гідразон(4Е)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1Н)-он (6.42). Вихід 1.01 г (30%), оранжевий порошок, Т_{пл.}=280–282°С (з розк., *i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3414 (NH); 2923–2854 (–(CH₂)_n–); 1595 (C=N); 1547 та 1321 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.48 (1H, с, NH); 8.15 (2H, д, ³*J*=9.1, H-3,5 Ar); 7.74 (1H, с, H-9); 7.56 (2H, д, ³*J*=9.1, H-2,6 Ar); 2.80–2.82 (6H, м, 7CH₂); 1.79–1.92 (8H, м). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 152.4; 150.2; 143.4 (C=N); 141.6; 140.7; 139.5; 133.9; 133.5; 125.4; 113.1; 29.3; 27.3; 27.1; 25.4; 21.5; 21.3; 20.1. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 337 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 67.78; Н 6.12; N 16.75. С₁₉Н₂₀N₄O₂. Розраховано, %: С 67.84; Н 5.99; N 16.65.

Синтез сполук 6.43–6.58 (загальна методика). У суміші 5 мл H₂O і 6 мл конц. HCl розчиняють 0.01 моль відповідного аміну. Далі при інтенсивному перемішуванні і охолодженні додають 0.69 г (0.01 моль) сухого NaNO₂. До отриманого розчину солі діазонію при перемішуванні і охолоджені льодом додають розчин 1.41 г (0.01 моль) карбоксаміду 2.7 у 20 мл AcOH. Реакційну суміш перемішують впродовж 15 хв, потім нейтралізують 15% розчином NaOH до нейтрального середовища, і фільтрують осад.

(**Z**)-6-(**2**-п-Толілгідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.43). Вихід 2.03 г (70%), жовтий порошок, Т_{пл.}=164–165°С (водн. МеОН), Rf 0.15. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3434 (OH); 3345 (as NH₂); 3334 (sym NH₂); 3233 (N–H); 1688 (C=O); 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.84 (1H, с, NH); 11.73 (1H, с, CO₂H); 7.32 (2H, с, CONH₂); 6.97 (2H, д, ³*J*=8.3, H-3,5 Ar); 6.92 (2H, д, ³*J*=8.3, H-2,6 Ar); 2.43–2.44 (2H, м, 5-CH₂); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.20–2.21 (2H, м, 2-CH₂); 1.62–1.64 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆/ CCl₄), δ, м. д.: 174.1 (CO₂H); 166.4 (CONH₂); 141.7 (C=N); 129.8; 129.1; 128.3; 112.3; 33.4 (2-CH₂); 32.2 (5-CH₂); 25.5 (4-CH₂); 24.0 (3-CH₂); 20.2 (CH₃). Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 (100 МГц, ДМСО-d₆/ CCl₄), δ, м. д.: 128.7; 111.9; 33.1*; 31.9*; 26.1*; 23.6*; 19.8. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 278 [M+H]⁺ (24). Знайдено, %: C 60.55; H 6.99; N 15.21. C₁₄H₁₉N₃O₃. Poзраховано, %: C 60.63; H 6.91; N 15.15.

(**Z**)-6-(**2**-(**4**-**Хлорфеніл**)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.44). Вихід 1.91 г (65%), жовтий порошок, Т_{пл.}=178–179°С (водн. МеОН), Rf 0.68. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3426 (ОН); 3345 (*as* NH); 3321 (*sym* NH); 3231 (NH); 1689 (C=O); 1647 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.64 (1H, c, NH); 11.96 (1H, уш. с, CO₂H); 7.64 (1H, c) i 7.62 (1H, c, CONH₂); 7.24 (2H, д, ³*J*=8.8, H-3,5 Ar); 7.09 (2H, д, ³*J*=8.8, H-2,6 Ar); 2.44 (2H, т, ³*J*=6.9, 5-CH₂); 2.24 (2H, т, ³*J*=6.9, 2-CH₂); 1.50–1.55 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.6 (CO₂H); 166.5 (CONH₂); 143.4 (C=N); 133.2; 129.1; 123.6; 114.2; 33.7 (2-CH₂); 32.5 (5-CH₂); 26.4 (4-CH₂); 24.7 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 300 [M(³⁷Cl)+H]⁺ (9), 299 [M(³⁷Cl)]⁺ (13), 298 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (26), 297 [M(³⁵Cl)]⁺ (30). Знайдено, %: С 52.38; H 5.50; N 14.20. С₁₃H₁₆ClN₃O₃. Розраховано, %: С 52.44; H 5.42; N 14.11.

(**Z**)-6-(2-Фенілгідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.45). Вихід 0.91 г (34%), оранжевий порошок, Т_{пл.}=180–181°С (MeCN), Rf 0.15. IЧ спектр (KBr таблетки, v, см⁻¹): 3470 (OH); 3400 (as NH₂); 3350 (sym NH₂); 3246 (NH); 1703 (C=O); 1634 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.69 (1H, c, NH); 11.52–12.10 (1H, уш. c, CO₂H); 7.58 (1H, c) i 7.57 (1H, c, CONH₂); 7.22 (2H, т, ³*J*=7.9, H-3,5 Ph); 7.07 (2H, д, ³*J*=7.7, H-2,6 Ph); 6.81 (1H, т, ³*J*=7.3, H-4 Ph); 2.44 (2H, т, ³*J*=6.9, 5-CH₂); 2.25 (2H, т, ³*J*=6.9, 2-CH₂); 1.54– 1.60 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.5 (CO₂H); 166.5 (CONH₂); 144.2 (C=N); 131.8; 129.3; 120.2; 112.6; 33.6 (2-CH₂); 32.4 (5-CH₂); 26.4 (4-CH₂); 24.1 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 264 [M+H]⁺ (10). Знайдено, %: С 59.23; H 6.44; N 15.89. C₁₃H₁₇N₃O₃. Розраховано, %: С 59.30; H 6.51; N 15.96.

(E)-6-(2-(2-Нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.46). Вихід 2.83 г (92%), оранжевий порошок, Т_{пл.}=155–156°С (водн. ДМФА), Rf 0.15. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3465 (OH); 3317 (аs NH₂); 3293 (sym NH₂); 3230 (NH); 1703 (C=O); 1666 (C=N); 1505 (as NO₂); 1338 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.74 (1H, с, NH); 8.23 (2H, д, ³*J*=8.6, H-3 Ar); 8.11 (1H, д, ³*J*=8.5, H-6 Ar); 7.21 (1H, с) і 7.79 (1H, с, CONH₂); 7.66 (1H, т, ³*J*=7.2, H-5 Ar); 7.01 (1H, т, ³*J*=7.7, H-4 Ar); 2.62 (2H, т, ³*J*=7.5, 5-CH₂); 2.24 (2H, т, ³*J*=7.2, 2-CH₂); 1.52–1.56 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.2 (CO₂H); 165.5 (CONH₂); 146.1; 140.4 (C=N); 136.4; 132.0; 125.5; 119.8; 116.7; 33.4 (2-CH₂); 24.7 (5-CH₂); 23.9 (4-CH₂); 2.3.3 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 309 [M+H]⁺ (48). Знайдено, %: C 50.74; H 5.31; N 18.09. C₁₃H₁₆N₄O₅. Розраховано, %: C 50.65; H 5.23; N 18.17. (E)-6-(2-(3-Нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.47). Вихід 1.91 г (60%), жовтий порошок, Т_{пл.}=200–205°С (водн. ДМФА), Rf 0.32. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3420 (OH); 3339 (*as* NH₂); 3317 (*sym* NH₂); 3203 (NH); 1718 (C=O); 1668 (C=O); 1640 (C=N); 1525 (as NO₂); 1348 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.94 (1H, с, CO₂H); 9.97 (1H, с, NH); 8.09 (1H, т, ⁴*J*=2.2, H-2 Ar); 7.90 (1H, д. д, ³*J*=8.2, ⁴*J*=1.7, H-4 Ar); 7.63 (1H, д. д, ³*J*=8.0, ⁴*J*=1.9, H-6 Ar); 7.48 (1H, т, ³*J*=8.2, H-5 Ar); 7.57 (1H, с) і 6.98 (1H, с, CONH₂); 2.59 (2H, т, ³*J*=7.4, 5-CH₂); 2.23 (2H, т, ³*J*=7.4, 2-CH₂); 1.53–1.58 (2H, м, 4-CH₂); 1.40–1.45 (2H, м, 3-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.2 (CO₂H); 166.2 (CONH₂); 146.1; 140.4 (C=N); 136.4; 132.0; 125.5; 119.8; 116.7; 33.4 (2-CH₂); 24.7 (5-CH₂); 24.3 (4-CH₂); 22.7 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 309 [M+H]⁺ (3). Знайдено, %: C 50.58; H 5.18; N 18.28. C₁₃H₁₆N₄O₅. Розраховано, %: C 50.65; H 5.23; N 18.17.

(**Z**)-6-(**2**-(**2**-**Метил-5**-**нітрофеніл**)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.48). Вихід 2.35 г (73%), жовто-оранжевий порошок, Т_{пл.}=175–176°С (водн. ДМФА), Rf 0.15. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3461 (OH); 3348 (*as* NH₂); 3324 (*sym* NH₂); 3151 (NH); 1718 (C=O); 1677 (C=O); 1635 (C=N); 1520 (*as* NO₂); 1344 (*sym* NO₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.25 (1H, c, NH); 12.02 (1H, c, CO₂H); 8.05 (1H, д, ⁴*J*=2.4, H-6 Ar); 7.88 (1H, c) i 7.83 (1H, c, CONH₂); 7.57 (1H, д.д. ³*J*=8.2, ⁴*J*=2.4, H-4 Ar); 7.34 (1H, д. ³*J*=8.3, H-3 Ar); 2.52 (2H, т. ³*J*=6.6, 5-CH₂); 2.27 (2H, т. ³*J*=6.8, 2-CH₂); 2.21 (3H, c, CH₃); 1.57–1.59 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (CO₂H); 166.3 (C=N); 135.3; 131.1; 128.5; 113.8; 104.5; 33.4 (2-CH₂); 32.3 (5-CH₂); 26.3 (4-CH₂); 23.9 (3-CH₂); 16.7 (CH₃). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 323 [M+H]⁺ (25). Знайдено, %: C 52.26; H 5.69; N 17.47. C₁₄H₁₈N₄O₅. Poзраховано, %: C 52.17; H 5.63; N 17.38.

(E)-6-(2-(4-Нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.49). Вихід 1.76 г (57%), жовтий порошок, Т_{пл.}=205–207°С (водн. МеОН), Rf 0.08. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3474 (ОН); 3236 (уш.); 1704 (С=О); 1652 (С=N); 1505 (as NO₂); 1348 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.97 (1H, c, CO₂H); 10.30 (1H, c, NH); 8.11 (2H, д, ³*J*=8.9, H-3,5 Ar); 7.54 (2H, д, ³*J*=8.9, H-2,6 Ar); 7.61 (1H, c) i 7.07 (1H, c, CONH₂); 2.63 (2H, т, ³*J*=7.6, 5-CH₂); 2.24 (2H, т, ³*J*=7.4, 2-CH₂); 1.53–1.55 (2H, м, 4-CH₂); 1.42–1.44 (2H, м, 3-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 177.7 (CO₂H); 169.5 (CONH₂); 147.4; 143.0 (C=N); 136.4; 128.8; 116.6; 36.9 (2-CH₂); 28.4 (5-CH₂); 27.8 (4-CH₂); 26.5 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 309 [M+H]⁺ (34). Знайдено, %: C 50.73; H 5.32; N 18.25. C₁₃H₁₆N₄O₅. Розраховано, %: C 50.65; H 5.23; N 18.17.

(Z)-6-(2-(4-Бромофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.50). Вихід 2.43 г (70%), бежевий порошок, Т_{пл.}=174–175°С (водн. МеОН), Rf 0.12. ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3450 (ОН); 3333 (NH₂); 3261 (NH); 1667 (C=O); 1594 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.64 (1H, с, NH); 7.64–7.68 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.34–7.36 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.04 (2H, уш. с, CONH₂); 2.41–2.43 (2H, м, 5-CH₂); 2.22–2.24 (2H, м, 2-CH₂); 1.53–1.55 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (CO₂H); 166.1 (CONH₂); 143.4 (C=N); 132.8; 131.6; 114.4; 111.0; 33.5 (2-CH₂); 32.4 (5-CH₂); 26.3 (4-CH₂); 24.0 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 343 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (28), 341 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (26). Знайдено, %: С 45.52; H 4.79; N 12.36. C₁₃H₁₆BrN₃O₃. Розраховано, %: С 45.63; H 4.71; N 12.28.

(Z)-6-(2-(2-Бромо-4-нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.51). Вихід 2.15 г (75%), жовтий порошок, Т_{пл.}=210–212°С (водн. ДМФА), Rf 0.12. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3414 (OH); 3325 (NH₂); 3201 (NH); 1718 (C=O); 1697 (C=O); 1633 (C=N); 1501 (as NO₂); 1337 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.69 (1H, с, NH); 8.34– 8.35 (1H, м, H-3 Ar); 8.14 (1H, д, ³*J*=9.3, H-5 Ar); 8.02 (2H, уш. с, CONH₂); 7.52 (1H, д, ³*J*=7.3, H-6 Ar); 2.58–2.60 (2H, м, 5-CH₂); 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH₂); 1.54– 1.56 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (CO₂H); 165.5 (CONH₂); 146.7; 139.5; 139.4; 128.3; 124.8; 111.9; 105.3; 33.5 (2-CH₂); 32.5 (5-CH₂); 27.7 (4-CH₂); 24.0 (3-CH₂). Знайдено, %: С 40.21; Н 3.83; N 14.53. C₁₃H₁₅BrN₄O₅. Розраховано, %: С 40.33; Н 3.90; N 14.47.

(Z)-6-(2-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова

кислота (6.52). Вихід 3.01 г (89%), жовтий порошок, T_{пл.}=215–217°С (водн. ДМФА), Rf 0.11. IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3411 (OH); 3326 (NH₂); 3232 (NH); 1716 (C=O); 1691 (C=O); 1635 (C=N); 1505 (as NO₂); 1340 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.76 (1H, с, NH); 8.26–8.27 (1H, м, H-3 Ar); 8.16 (1H, д, ³*J*=8.8, H-5 Ar); 8.06 (2H, с, CONH₂); 7.58 (1H, д, ³*J*=9.3, H-6 Ar); 2.52–2.54 (2H, м, 5-CH₂); 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH₂); 1.55–1.57 (4H, м, 3,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (CO₂H); 165.5 (CONH₂); 145.5; 139.7; 139.1; 125.3; 124.5; 116.0; 111.8; 33.4 (2-CH₂); 32.4 (5-CH₂); 25.7 (4-CH₂); 24.0 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 345 [M(³⁷Cl)+H]⁺ (3), 343 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (8). Знайдено, %: C 45.49; H 4.48; N 16.41. C₁₃H₁₅ClN₄O₅. Розраховано, %: C 45.56; H 4.41; N 16.35.

(E)-6-(2-(4-Метокси-3-нітрофеніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.53). Вихід (83%), червоний порошок, Т_{пл.}=192–194°С (водн. MeOH). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3460 (O–H); 3319 (NH₂); 3201 (N–H); 1697 (C=O); 1509 (as NO₂); 1314 (sym NO₂); 1027 (O–Me). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.64 (1H, с, NH); 8.21–8.23 (1H, м, 5-Ar); 7.79 (1H, м, 2-Ar); 7.53 (1H, с) і 7.19 (1H, с, CONH₂); 7.32–7.34 (1H, м, 6-Ar); 3.80 (3H, с, Me); 2.58–2.60 (2H, м, 5-CH₂); 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH₂); 1.54–1.56 (2H, м, 4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.1 (CO₂H); 165.5 (CONH₂); 152.1; 151.1; 145.0 (C=N); 135.4; 125.9; 118.3; 55.7 (Me); 33.3 (2-CH₂); 25.9 (5-CH₂); 24.7 (4-CH₂); 24.1 (3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 339 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 49.85; H 5.29; N 16.69. С₁₄H₁₈N₄O₆. Розраховано, %: С 49.70; H 5.36; N 16.56.

(E)-6-(2-(Аміносульфоніл)феніл)гідразоно)-6-карбамоілгексанова кислота (6.54). Вихід 52%, жовтий порошок, Т_{пл.}=225–227 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.93 (1H, с, CO₂H); 9.90 (1H, с, NH); 7.65 (2H, д, ³*J*=8.7, 3,5-Ar); 7.49 (2H, д, ³*J*=8.7, 2,6-Ar); 7.48 (1H, с, CONH₂); 6.95 (1H, с, CONH₂); 7.07 (2H, с, SO₂NH₂); 2.58–2.62 (2H, м, 5-CH₂); 2.21–2.24 (2H, м, 2-CH₂), 1.53–1.56 (2H, м, 4-CH₂), 1.39–1.43 (2H, м, 3-CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 442 [M]⁺ (66). Знайдено, %: С 45.55; Н 5.41; N 16.48. С₁₃H₁₈N₄O₅S. Розраховано, %: С 45.61; Н 5.30; N 16.36.

(Е)-6-[(2-{[(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-

аміно]сульфоніл}феніл)гідразоно]-6-карбамоілгексанова кислота (6.55). Вихід 62%, помаранчевий порошок, Т_{пл.}=210–212°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3461 (ОН); 3279 (NH); 1643 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.84 (1H, c, SO₂NH); 10.01 (1H, c, NH); 7.62 (2H, д, ³*J*=8.7, 3,5-Ar); 7.53 (1H, c, CONH₂); 7.50 (2H, д, ³*J*=8.7, 2,6-Ar); 7.04 (1H, c, CONH₂); 2.81–2.82 (2H, м, C<u>H</u>₂CH₃); 2.58–2.61 (2H, м, 5-CH₂); 2.21–2.24 (2H, м, 2-CH₂); 1.51–1.55 (2H, м, 4-CH₂); 1.39–1.41 (2H, м, 3-CH₂); 1.19–1.23 (3H, т, CH₂C<u>H₃</u>). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 455 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 44.85; H 4.76; N 18.56. C₁₇H₂₂N₆O₅S₂. Розраховано, %: С 44.92; H 4.88; N 18.49.

(Z)-6-({2-[(1,3-Тіазол-2-іламіно)сульфоніл]феніл}гідразоно)-6карбамоілгексанова кислота (6.56). Вихід 33%, світло-жовтий порошок, T_{пл.}=213–215°C (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3454 (ОН); 3316 (NH); 1661 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.95 (1H, с, NH); 7.61 (2H, д, ³*J*=8.7, 3,5-Ar); 7.49 (1H, с, CONH₂); 7.45 (2H, д, ³*J*=8.7, 2,6-Ar); 7.20 (1H, д, ³*J*=8.7, CH); 7.00 (1H, с, CONH₂); 6.75 (1H, д, ³*J*=8.7, CH); 2.55–2.59 (2H, м, 5-CH₂); 2.19–2.23 (2H, м, 2-CH₂); 1.50–1.53 (2H, м, 4-CH₂); 1.37–1.39 (2H, м, 3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 426 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 45.25; H 4.58; N 16.38. C₁₆H₁₉N₅O₅S₂. Розраховано, %: C 45.17; H 4.50; N 16.46.

(Z)-6-[(2-{[(2,6-Диметоксипіримидин-4-

іл)аміно]сульфоніл}феніл)гідразоно]-6-карбамоілгексанова кислота (6.57). Вихід 39%, жовтий порошок, Т_{пл.}=220–222°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3474 (ОН); 3233 (NH); 1681 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.78 (1H, с уш, CO₂H); 10.07 (1H, с, NH); 7.74 (2H, д, ³*J*=8.7, 3,5-Ar); 7.55 (1H, с, CONH₂); 7.52 (2H, д, ³*J*=8.7, 2,6-Ar); 7.05 (1H, с, CONH₂); 5.94 (1H, с, CH-Py); 3.77 (6H, с, 20CH₃); 2.56–2.60 (2H, м, 5-CH₂); 2.19–2.23 (2H, м, 2-CH₂), 1.50–1.53 (2H, м, 4-CH₂), 1.36–1.39 (2H, м, 3-CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 481 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 47.61; Н 5.13; N 17.33. С₁₉H₂₄N₆O₇S. Розраховано, %: С 47.49; Н 5.03; N 17.49.

(6Z)-6-({2-[(Ацетиламіно)сульфоніл]феніл}гідразоно)-6карбамоілгексанова кислота (6.58). Вихід 39%, білий порошок, Т_{пл.}=225– 227°С (ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3481 (ОН); 3107 (NH₂); 3290 (NH); 1677 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.82 (1H, с уш, СО₂Н); 10.11 (1H, с, NH); 7.62 (2H, д, ³*J*=8.7, 3,5-Ar); 7.63 (1H, с, CONH₂); 7.54 (2H, д, ³*J*=8.7, 2,6-Ar); 7.09 (1H, с, CONH₂); 2.54–2.56 (2H, м, 5-CH₂); 2.21 (3H, с, CH₃); 2.18–2.20 (2H, м, 2-CH₂); 1.51–1.55 (2H, м, 4-CH₂); 1.35– 1.37 (2H, м, 3-CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 384 [M]⁺ (47). Знайдено, %: С 46.74; H 5.39; N 14.43. C₁₅H₂₀N₄O₆S. Розраховано, %: С 46.87; H 5.24; N 14.57.

Синтез індолів 6.59–6.60 (загальна методика). У колбі об'ємом 100 мл змішують 3.36 г (0.01 моль) арилгідразону 6.41-6.42, 3.36 г (0.02 моль) ZnCl₂ і 30 мл AcOH, насиченої газоподібним HCl (5.5 г HCl/100 мл AcOH). Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником впродовж 5 год, виливають на лід і нейтралізують 2 н розчином K₂CO₃ до pH 5. Осад фільтрують та очищають кристалізацією.

1-Нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5Н-індоло[3,2-с]-акридин (6.59). Вихід 0.05 г (15%), коричневий порошок, Т_{пл.}=130–132°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.64 (1H, с, NH); 8.10 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 8.06 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.38 (1H, с, H-7); 7.27 (1H, т, ³*J*=7.8, H Ar); 3.01–3.03 (4H, м, 2CH₂); 2.85–2.87 (2H, м, CH₂); 2.72–2.74 (2H, м, CH₂); 1.75–1.84 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 320 [M+H]⁺ (48). Знайдено, %: С 71.58; H 5.26; N 13.09. С₁₉H₁₇N₃O₂. Розраховано, %: С 71.46; H 5.37; N 13.16.

3-Нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5Н-індоло[3,2-с]-акридин (6.60). Вихід 0.05 г (15%), оранжевий порошок, Т_{пл.}=230–232°С (водн. ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.15 (1H, с, NH); 8.50 (1H, с, H-4); 7.99 (1H, д, ³*J*=8.3, H Ar); 7.55 (1H, д, ³*J*=8.3, H Ar); 7.41 (1H, с, H-9); 2.73–3.10 (8H, м, 4CH₂); 1.76–1.84 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 320 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 71.35; Н 5.49; N 13.25. С₁₉H₁₇N₃O₂. Розраховано, %: С 71.46; Н 5.37; N 13.16. Спектри ЯМР ¹³С сполук **6.59, 6.60** не вдалося зареєструвати через низьку розчинність у ДМСО-d₆, CF₃COOD, CDCl₃.

Синтез індолів 6.61–6.73 (загальна методика). У колбі об'ємом 100 мл змішують 0.01 моль арилгідразона 6.43–6.58, 0.02 моль ZnCl₂ і 30 мл AcOH, насиченої газоподібним HCl (5.5 г HCl / 100 мл AcOH). Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотнім холодильником впродовж 1–2 год, виливають на лід і нейтралізують 2 н розчином K₂CO₃ до pH 5. Осад фільтрують та очищають кристалізацією.

4-(2-Карбомоіл-5-метил-1H-індол-3-іл)бутанова кислота (6.61). Вихід 1.00 г (39%), сірий порошок, Т_{пл.}=230–231°С (*i*-PrOH–MeCN). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3430 (OH); 3284 (NH₂); 3238 (NH); 1683 (С=О); 1631 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.04 (1H, уш. с, CO₂H); 11.00 (1H, с, NH); 7.38 (1H, с, H-4); 7.34 (2H, уш. с, CONH₂); 7.26 (1H, д, ³*J*=8.4, H-7); 7.02 (1H, д. д, ³*J*=8.4, ⁴*J*=1.2, H-6); 2.99 (2H, т, ³*J*=7.5, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.23 (2H, т, ³*J*=7.5, CH₂); 1.76–1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.5 (CO₂H); 163.3 (CONH₂); 133.5; 127.6; 127.5; 127.0; 125.4; 118.9; 118.1; 111.5; 33.3; 25.9; 23.2; 21.2. Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 260 [M]⁺ (98). Знайдено, %: С 64.48; Н 6.34; N 10.63. С₁₄H₁₆N₂O₃. Розраховано, %: С 64.60; Н 6.20; N 10.76.

4-(2-Карбомоіл-5-хлор-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.62). Вихід 1.65 г (59%), сірий порошок, Т_{пл.}=225–227°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3425 (ОН); 3259 (NH₂); 1684 (С=О); 1633 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.01 (1Н, уш. с, СО₂Н); 11.36 (1Н, с, NH); 7.67 (1H, д, ⁴*J*=2.1, H-4); 7.43 (2H, уш. с, CONH₂); 7.39 (1H, д, ³*J*=8.7, H-7); 7.18 (1H, д. д, ³*J*=8.7, ⁴*J*=2.1, H-6); 2.97 (2H, т, ³*J*=7.8, CH₂); 2.25 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.76– 1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.4 (СО₂Н); 162.9 (СОNH₂); 133.4; 128.7; 128.5; 123.6; 123.5; 118.8; 117.9; 113.5; 33.1; 25.8; 23.0. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 283 [M(³⁷Cl)+H]⁺ (7); 282 [M(³⁷Cl)]⁺ (7); 281 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (20); 280 [M(³⁵Cl)]⁺ (6). Знайдено, %: С 55.70; Н 4.74; N 9.91. С₁₃H₁₃ClN₂O₃. Розраховано, %: С 55.62; Н 4.67; N 9.98.

4-(2-Карбомоіл-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.63). Вихід 1.31 г (53%), світло-коричневий порошок, Т_{пл.}=197–199°С (МеОН). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3404 (ОН); 3334 (NH₂); 1694 (С=О); 1637 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.01 (1H, уш. с, СО₂Н); 11.13 (1H, с, NH); 7.61 (1H, д. ³*J*=8.0, H Ar); 7.37 (1H, д. ³*J*=7.5, H Ar); 7.36 (2H, уш. с, CONH₂); 7.19 (1H, т. ³*J*=7.2, H Ar); 7.02 (1H, т. ³*J*=7.5, H Ar); 3.03 (2H, т. ³*J*=7.4, CH₂); 2.23 (2H, т. ³*J*=7.4, CH₂); 1.76–1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (СО₂Н); 163.1 (СОNH₂); 135.0; 127.4; 126.9; 123.5; 119.5; 118.9; 118.5; 111.7; 33.3; 26.0; 23.2. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 247 [M+H]⁺ (56). Знайдено, %: С 63.49; Н 5.80; N 11.44. С₁₃H₁₄N₂O₃. Розраховано, %: С 63.40; H 5.73; N 11.38.

4-(2-Карбомоіл-7-нітро-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.64). Вихід 0.64 г (22%), жовтий порошок, Т_{пл.}=240–242°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3470 (OH); 3222 (NH₂); 1651 (C=O); 1599 (C=O); 1508 (as NO₂); 1310 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.04 (1H, уш. с, CO₂H); 11.36 (1H, с, NH); 8.24 (1H, д, ³*J*=7.9, H Ar); 8.21 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 8.38 (1H, с) і 7.56 (1H, с, CONH₂); 7.30 (1H, т, ³*J*=7.9, H-5); 3.13 (2H, т, ³*J*=7.4, CH₂); 2.22 (2H, т, ³*J*=7.4, CH₂); 1.76–1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.3 (CO₂H); 162.0 (CONH₂); 132.7; 131.6; 129.4; 128.4; 127.6; 122.0; 121.2; 119.1; 33.3; 25.8; 23.0. Знайдено, %: С 53.69; H 4.64; N 14.54. C₁₃H₁₃N₃O₅. Розраховано, %: С 53.61; H 4.50; N 14.43.

4-(2-Карбомоіл-6-нітро-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.65). Вихід 1.46 г (50%), жовтий порошок, Т_{пл.}=200–202°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3435 (OH); 3339 (NH₂); 3271 (NH); 1697 (С=О); 1666 (С=О); 1509 (as NO₂); 1335 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.09 (1H, уш. с, CO₂H); 11.98 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, H-7); 7.89–7.91 (1H, м, H Ar); 7.83–7.85 (1H, м, H Ar); 7.78 (1H, уш. с) і 7.56 (1H, уш. с, CONH₂); 3.04 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.26 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.76–1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.4 (СО₂Н); 162.5 (СОNH₂); 143.5; 133.3; 133.2; 132.0; 120.3; 118.1; 113.8; 108.6; 33.1; 25.9; 23.0. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 292 [M+H]⁺ (44). Знайдено, %: С 53.70; Н 4.56; N 14.39. С₁₃Н₁₃N₃O₅. Розраховано, %: С 53.61; Н 4.50; N 14.43.

4-(2-Карбомоіл-7-метил-4-нітро-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (**6.66**). Вихід 1.38 г (45%), жовто-зелений порошок, Т_{пл.}=230–232°С (МеОН). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3456 (ОН); 3311 (NH₂); 1738 (С=О); 1648 (С=О); 1582 (аѕ NO₂); 1326 (ѕут NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.93 (1Н, уш. с, CO₂H); 11.56 (1H, с, NH); 7.65 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 7.62 (1H, уш. с) і 7.78 (1H, уш. с, CONH₂); 7.15 (1H, д, ³*J*=7.8, H Ar); 3.07 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.60 (3H, с, CH₃); 2.11 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.58–1.63 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.1 (CO₂H); 162.9 (CONH₂); 141.8; 136.3; 131.7; 129.0; 122.5; 117.6; 117.2; 117.0; 33.4; 26.6; 24.0; 17.1 (CH₃). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 306 [M+H]⁺ (30). Знайдено, %: С 55.15; H 4.89; N 13.83. C₁₄H₁₅N₃O₅. Розраховано, %: C 55.08; H 4.95; N 13.76.

4-(2-Карбомоіл-5-нітро-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.67). Вихід 1.86 г (64%), бежевий порошок, Т_{пл.}=280–282°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3414 (OH); 3307 (NH₂); 3229 (NH); 1683 (С=О); 1640 (С=О); 1519 (аѕ NO₂); 1329 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.09 (1H, уш. с, CO₂H); 11.94 (1H, с, NH); 8.67 (1H, д, ⁴*J*=2.2, H-4); 8.07 (1H, д.д. ³*J*=9.0, ⁴*J*=2.2, H-6); 7.55 (1H, д. ³*J*=9.0, H-7); 7.70 (1H, уш. с) і 7.52 (1H, уш. с, CONH₂); 3.07 (2H, т. ³*J*=7.3, CH₂); 2.28 (2H, т. ³*J*=7.3, CH₂); 1.80– 1.84 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.4 (CO₂H); 162.5 (CONH₂); 140.7; 138.0; 130.7; 126.7; 120.5; 118.6; 117.2; 112.5; 33.1; 26.0; 22.9. Знайдено, %: С 53.73; Н 4.62; N 14.48. С₁₃H₁₃N₃O₅. Розраховано, %: С 53.61; H 4.50; N 14.43.

4-(2-Карбомоіл-5-бром-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.68). Вихід 0.72 г (21%), сірий порошок, Т_{пл.}=230–235°С (*i*-PrOH). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3426 (OH); 3340 (NH₂); 3221 (NH); 1672 (С=О); 1643 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.09 (1Н, уш. с, СО₂Н); 11.43 (1H, c, NH); 7.82 (1H, c, H-4); 7.48 (2H, уш. c, CONH₂); 7.36 (1H, д, ³*J*=8.6, H-7); 7.29 (1H, д.д, ³*J*=8.6, ⁴*J*=1.5, H-6); 2.98 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.24 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.73–1.80 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 174.4 (CO₂H); 162.5 (CONH₂); 133.4; 128.9; 128.2; 125.7; 121.6; 117.6; 113.7; 111.2; 33.2; 25.9; 22.9. Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 327 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (16), 325 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (8). Знайдено, %: С 48.13; H 4.09; N 8.58. C₁₃H₁₃BrN₃O₅. Розраховано, %: С 48.02; H 4.03; N 8.62.

4-(2-Карбомоіл-7-бром-5-нітро-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (**6.69**). Вихід 2.01 г (55%), світло-коричневий порошок, Т_{пл.}=280–282°С (водн. ДМФА). ІЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3425 (OH); 3388 (NH₂); 3153 (NH); 1684 (C=O); 1651 (C=O); 1528 (as NO₂); 1336 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.14 (1H, с, CO₂H); 11.76 (1H, с, NH); 8.72 (1H, д, ⁴*J*=1.5, H Ar); 8.26 (1H, д, ⁴*J*=1.5, H Ar); 7.66 (1H, уш. с) і 8.03 (1H, уш. с, CONH₂); 3.12 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.26 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.80–1.84 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 173.9 (CO₂H); 161.9 (CONH₂); 141.0; 137.1; 128.7; 127.2; 125.8; 121.6; 116.9; 104.7; 33.1; 25.9; 23.3. Знайдено, %: C 42.25; H 3.19; N 11.38. C₁₃H₁₂BrN₃O₅. Розраховано, %: C 42.18; H 3.27; N 11.35.

4-(2-Карбомоіл-5-нітро-7-хлор-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.70). Вихід 1.03 г (32%), світло-коричневий порошок, $T_{пл.}=175-177^{\circ}C$ (MeOH). IЧ спектр (КВг таблетки, v, см⁻¹): 3478 (OH); 3339 (NH₂); 3230 (NH); 1693 (C=O); 1660 (C=O); 1565 (as NO₂); 1343 (sym NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 12.42 (1H, с, CO₂H); 11.98 (1H, с, NH); 8.66 (1H, с, H Ar); 8.15 (1H, с, H Ar); 7.90 (1H, уш. с) і 7.67 (1H, уш. с, CONH₂); 3.11 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.25 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.80–1.84 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д.: 174.4 (CO₂H); 164.8 (CONH₂); 145.2; 140.0; 138.9; 125.5; 124.7; 118.0; 116.6; 112.7; 33.7; 26.1; 24.2. Мас-спектр (БША), *m/z* ($I_{від}$, %): 328 [M(³⁷Cl)+H]⁺ (12), 327 [M(³⁷Cl)]⁺ (7), 326 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (7), 325 [M(³⁷Cl)]⁺ (5). Знайдено, %: C 47.85; H 3.69; N 12.99. C₁₃H₁₂ClN₃O₅. Розраховано, %: C 47.94; H 3.71; N 12.90. **4-(2-Карбомоіл-5-(аміносульфоніл)-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота** (**6.71**). Вихід (52%), світло-жовтий порошок, Т_{пл.}=260–262°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.16 (1H, с, CO₂H); 11.68 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д, ⁴*J*=2, 4-H Ar); 7.60 (1H, уш. с) та 7.52 (1H, уш. с, CONH₂); 7.66 (1H, д.д, ⁴*J*=2, ³*J*=8.8, 6-H Ar); 7.52 (д, ³*J*=8.8, 7-H Ar); 7.17 (2H, с, SO₂NH₂); 3.05 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.26 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 1.75–1.83 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 326 [M+H]⁺ (26). Знайдено, %: С 47.80; H 4.56; N 12.81. С₁₃H₁₅N₃O₅S. Розраховано, %: С 47.99; H 4.65; N 12.92.

4-(2-Карбомоіл-5-{[(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]сульфо-ніл}-1Н-індол-3-іл)бутанова кислота (6.72). Вихід (52%), світло-жовтий порошок, $T_{пл}=242-245$ °C (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.82 (1H, с, CO₂H); 11.60 (1H, с, NH); 8.14 (1H, с, 4-H Ar); 7.62 (1H, уш. с) та 7.42 (1H, уш. с, CONH₂); 7.59 (1H, д, ³*J*=8.8, 6-H Ar); 7.50 (1H, д, ³*J*=8.8, 6-H Ar); 3.08 (2H, т, ³*J*=7.3, CH₂); 2.79 (2H, кв, ³*J*=7.3, CH₂CH₃); 2.23–2.28 (2H, м, CH₂); 1.78–1.86 (2H, м, CH₂); 1.21 (3H, т, ³*J*=7.3, CH₃). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 438 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 46.55; H 4.49; N 16.18. C₁₇H₁₉N₅O₅S₂. Розраховано, %: С 46.67; H 4.38; N 16.01.

4-{2-Карбомоіл-5-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл]-1Н-індол-3-іл) }бутанова кислота (6.73). Вихід (43%), жовтий порошок, Т_{пл.}=220–222°С (МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.02 (1H, с, СО₂Н); 11.65 (1H, с, NH); 8.10 (1H, д, ⁴*J*=2, 4-H Ar); 7.62 (1H, уш. с) та 7.52 (1H, уш. с, CONH₂); 7.60 (1H, д.д., ⁴*J*=2, ³*J*=8.8, 6-H Ar); 7.54 (1H, д., ³*J*=8.8, 6-H Ar); 7.50 (1H, д., ³*J*=6.1, thiazol); 7.21 (1H, д., ³*J*=6.1, thiazol); 3.06 (2H, м, CH₂); 2.26 (2H, м, CH₂); 1.80 (2H, м, CH₂); Mac-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 409 [M+H]⁺ (80). Знайдено, %: С 47.16; Н 3.83; N 13.60. С₁₆Н₁₆N₄O₅S₂. Розраховано, %: С 47.05; Н 3.95; N 13.72.

Синтез оксазинів 3.120, 6.74-6.80 (загальна методика). До 3 мл крижаної AcOH при охолодженні льодом додають 1 мл концентрованої H_2SO_4 і залишають на декілька хвилин. Окремо готують розчин 1.4 г (0,01 моль) сполуки 2.7, 0,01 моль відповідного кетону і 1 мл Ac₂O у 3 мл крижаної AcOH.

До цієї суміші повільно при перемішуванні і охолодженні льодом додають перший розчин (H₂SO₄+AcOH), перемішують протягом 40 хв, потім нейтралізують до pH~7 розчином соди. Осад фільтрують і очищають кристалізацією з водного MeOH.

5,6,7,8-Тетрагідроспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклогексан]-4(3Н)-он (**3.120**). Вихід 2.0 г (90%), Т_{пл.}=145–148°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.88 (1H, c, NH); 1.90–2.10 (12H, м, 6CH₂); 1.20–1.60 (6H, м, 3CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 221 [M]⁺. Знайдено, %: С 70.75; Н 8.49; N 6.49. С₁₃H₁₉NO₂. Розраховано, %: С 70.56; Н 8.65; N 6.33.

5,6,7,8-Тетрагідроспіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-4(3Н)-он (6.74). Вихід 0.73 г (35%), Т_{пл.}=143–145°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСОd₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, c, NH); 1.90–2.10 (10H, м, 5CH₂); 1.20–1.60 (6H, м, 3CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 207 [M]⁺. Знайдено, %: С 69.45; Н 8.19; N 6.89. С₁₂Н₁₇NO₂. Розраховано, %: С 69.54; Н 8.27; N 6.76.

2,2-Диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (6.75). Вихід 0.82 г (45%), Т_{пл.}=141–142°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, с, NH); 1.95–2.05 (4H, м, 2CH₂); 1.63–1.85 (4H, м, 2CH₂); 1.45 (6H, с, 2CH₃). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 181 [M]⁺. Знайдено, %: С 66.35; H 7.69; N 17.59. С₁₀H₁₅NO₂. Розраховано, %: С 66.27; H 7.73; N 17.66.

2-Етил-2-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (6.76). Вихід 1.07 г (40%), Т_{пл.}=145–147°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, c, NH); 1.95–2.05 (6H, м, 3CH₂); 1.73 (3H, c, CH₃); 1.61–1.85 (4H, м, 2CH₂); 0.97 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃,). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 195 [M]⁺. Знайдено, %: С 67.54; Н 8.69; N 7.29. С₁₁Н₁₇NO₂. Розраховано, %: С 67.66; Н 8.78; N 7.17.

2,2-Діетил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (6.77). Вихід 0.98 г (47%), Т_{пл.}=139–141 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, c, NH); 1.91–2.05 (8H, м, 4CH₂); 1.63–1.85 (4H, м, 2CH₂); 0.97 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 209 [M]⁺. Знайдено, %: С 68.73; H 9.29; N 6.81. C₁₂H₁₉NO₂. Розраховано, %: С 68.87; H 9.15; N 6.69.

2-Бутил-2-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он

(6.78). Вихід 0.98 г (47%), Т_{пл.}=135–137°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.92 (1H, c, NH); 1.91–2.10 (10H, м, 5CH₂); 1.73 (3H, c, CH₃); 1.63–1.85 (4H, м, 2CH₂); 0.90 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 223 [M]⁺. Знайдено, %: С 69.85; Н 9.69; N 6.39. С₁₃H₂₁NO₂. Розраховано, %: С 69.92; Н 9.48; N 6.27.

2-Метил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (6.79). Вихід 1.17 г (70%), Т_{пл.}=145–147°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.91 (1H, с, NH); 5.09 (1H, м, CH); 1.89–2.07 (4H, м, 2CH₂); 1.43–1.85 (4H, м, 2CH₂); 1.37 (3H, д, ³*J*=5.7, CH₃,). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 167 [M]⁺. Знайдено, %: С 64.76; Н 7.69; N 8.49. С₉Н₁₃NO₂. Розраховано, %: С 64.65; Н 7.84; N 8.38.

2-Феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (6.80). Вихід 1.56 г (68%), Т_{пл.}=148–153°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.28–7.49 (5H, м, Ph); 7.86 (1H, c, NH); 5.50 (1H, c, CH); 1.92–2.05 (4H, м, 2CH₂); 1.41–1.75 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 229 [M]⁺. Знайдено, %: С 73.25; Н 6.68; N 6.29. С₁₄Н₁₅NO₂. Розраховано, %: С 73.34; Н 6.59; N 6.11.

1,3,4,5,7,8,9,10-Октагідрофенантридин-6(2Н)-он (1.62). Метод А. У 25 мл толуена при нагріванні розчиняють 1.41 г (0.01 моль) сполуки **2.7** додають 1.03 мл (0.01 моль) циклогексанона і 1 г ТsOH і кип'ятять з насадкою Діна-Старка 4 год. Після охолодження осад фільтрують і кристалізують з ДМФА. Вихід 1.83 г (90%), Т_{пл.}=288–290°С (Т_{пл.}=287–289°С [108]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.7 (1H, уш. с, NH); 2.20–2.74 (10H, м, 5CH₂); 1.85–2.00 (2H, м, CH₂); 1.50–1.70 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 203 [M]⁺. Знайдено, %: С 76.95; Н 8.29; N 6.78. С₁₃Н₁₇NO. Розраховано, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89.

1,2,3,4,6,7,8,9-Октагідро-5Н-циклопентаізохінолин-5-он(6.81).Отримують аналогічно сполуці1.62.Вихід1.80 г(95%), Т_{пл.}=292–294 °C.Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц):11.3 (1H, уш. с, NH); 2.20–

2.69 (8H, м, 4CH₂); 1.85–2.01 (2H, м, H-2); 1.51–1.72 (4H, м, 2CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 188 [M-1]⁺. Знайдено, %: С 76.05; Н 7.69; N 7.57. С₁₂H₁₅NO. Розраховано, %: С 76.16; Н 7.99; N 7.40.

3-Метил-4-пропіл-5,6,7,8-тетрагідроізохінолин-1(2Н)-он (6.85). Отримують аналогічно сполуці **1.62**. Вихід 1.74 г (85%), Т_{пл.}=262–263°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.27 (1Н, уш. с, NH); 2.22–2.68 (6H, м, 3 CH₂); 2.25 (3H, с, CH₃); 1.89–2.00 (2H, м, 2H-2); 1.41–1.74 (4H, уш. с, 2CH₂); 0.90 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃,). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 205 [M]⁺. Знайдено, %: С 76.15; Н 9.49; N 6.99. С₁₃Н₁₉NO. Розраховано, %: С 76.06; Н 9.33; N 6.82.

Метод Б. 1,3,4,5,7,8,9,10-Октагідрофенантридин-6(2Н)-он (1.62). Розчин 0.01 моль сполуки **3.120** у 5 мл АсОН нагрівають при 60°С впродовж 30 хв, охолоджують до кімнатної температури, нейтралізують розчином лугу до лужного середовища та фільтрують осад. Вихід 1.90 г (95%), Т_{пл.}=288– 290°С (ДМФА).

Аналогічно отримують сполуки **6.81–6.85**. Сполука **6.81** вихід 1.66 г (88%).

3-Метил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолин-1(2Н)-он (6.82). Вихід 0.98 г (60%), Т_{пл.}=215–217°С (Т_{пл.}=217°С [393]).

3,4-Диметил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолин-1(2Н)-он (6.83). Вихід 0.44 г (25%), Т_{пл.}=282–283°С (Т_{пл.}=282–283°С [393]).

4-Етил-3-метил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолин-1(2Н)-он (6.84). Вихід 0.67 г (35%), Т_{пл.}=275–278°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.31 (1Н, уш. с, NH); 2.23 (3H, с, CH₃); 2.21–2.65 (6H, м, 3CH₂); 1.39–1.72 (4H, м, 2CH₂); 1.08 (3H, т, ³*J*=6.8, CH₃,). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 191 [M]⁺. Знайдено, %: С 75.22; Н 8.80; N 7.48. С₁₂Н₁₇NO. Розраховано, %: С 75.35; Н 8.96; N 7.32.

Сполука 6.85. Вихід 0.92 г (45%), Т_{пл.}=262–263°С.

3-(4-Ціан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-іл) пропанова кислота (6.86). Сполуку **2.44** масою 3 г кип'ятять у концентрованій соляній кислоті на протязі 4 год. Охолоджений розчин нейтралізують водним розчином амоніаку до нейтрального середовища, випадає білий осад. Фільтрують, фільтрат екстрагують хлороформом (3х10 мл), хлороформну витяжку сушать MgSO₄ і розчинник випаровують на роторному випарнику до малого об'єму. До залишку додають н-гексан до випадіння осаду, котрий фільтрують і кристалізують. Вихід 2 г (63%), білий порошок, T_{nn} =175–177°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.69 (1H, уш. с, CO₂H); 7.16 (1H, уш. с, CH); 2.65–2.70 (8H, м, 4CH₂); 2.20–2.22 (2H, м, CH₂); 1.73–1.80 (8H, м, 4CH₂). Мас-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 284 [M]⁺ (94%). Знайдено, %: С 71.75; H 7.19; N 8.99. C₁₇H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: C 71.81; H 7.09; N 8.85.

4-(3-Аміно-3-оксопропіл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4карбоксамід (6.87). 2.65 г сполуки **2.44** розчиняють у концентрованій сульфатній кислоті і залишають за кімнатної температури на 5 днів. Реакційну масу виливають на подрібнений лід, потім при охолодженні і перемішуванні нейтралізують водним розчином амоніаку до рН 9–10. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з ДМФА. Вихід 2.2 г (72%), білий порошок, $T_{nn.}$ =264–265°С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.23 (2H, уш. с, NH₂); 7.15 (1H, с, CH); 6.99 (1H, уш. с, NH₂); 6.67 (1H, уш. с, NH₂); 2.76–2.78 (2H, м, CH₂); 2.63–2.66 (4H, м, 2CH₂); 2.28–2.34 (2H, м, CH₂); 1.74–1.92 (8H, м, 4CH₂); Mac-спектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 265 [M]⁺ (4%). Знайдено, %: С 67.66; H 7.58; N 13.83. С₁₇H₂₃N₃O₂. Розраховано, %: С 67.75; H 7.69; N 13.94.

4-(2-Ціаноетил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (6.88). Сполуку **2.44** (1 г) кип'ятять у водному етилцеллозольві з добавкою 0.5 мл морфоліну 5 год. Розчин виливають у воду і залишають на 12 год. Осад фільтрують і очищають кристалізацією. Вихід 0.65 г (61%), білий порошок, T_{пл.}=152–154°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.16 (1H, c, CH); 7.06 (1H, c, NH₂); 6.9 (1H, c, NH₂); 2.74–2.76 (2H, м, CH₂); 2.63– 2.66 (4H, м, 2CH₂); 2.26–2.31 (4H, м, 2CH₂); 1.74–1.90 (8H, м, 4CH₂). Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 283 [M]⁺ (3%). Знайдено, %: С 72.15; Н 7.59; N 14.97. С₁₇H₂₁N₃O. Розраховано, %: С 72.06; Н 7.47; N 14.83.

(2'Е,6'Z)-2,3,5,6,7,8-Гексагідро-1Н,2'Н,6'Н-спіро[акридин-4,3'-

піперидин]-2',6'-діон діоксим (6.89). Сполуку **2.44** (2.65 г) розчиняють у *i*-PrOH. При перемішуванні додають розчин 1.6 г солянокислого гідроксиламіну у 10 мл 2 н розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять 2 год, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують осад. Вихід 2.5 г (79%), білий порошок, Т_{пл.}=268–270°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.05 (1H, c, OH); 9.84 (1H, c, OH); 8.39 (1H, c, NH); 7.08 (1H, c, CH); 2.66–2.70 (8H, м, 4CH₂); 2.24–2.26 (2H, м, CH₂); 1.68–1.90 (8H, м, 4CH₂). Масспектр (ЕУ), *m/z* (*I*_{від}, %): 314 [M]⁺ (55%). Знайдено, %: С 64.84; H 7.19; N 17.96. С₁₇H₂₂N₄O₂. Розраховано, %: С 64.95; H 7.05; N 17.82.

2,3,5,6,7,8-Гексагідро-1H,2'H,6'H-спіро[акридин-4,3'-піперидин]-2',6'-діон (6.90). Наважку діоксиму **6.89** масою 1 г кип'ятять у концентрованій соляній кислоті протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізують розчином соди до нейтрального середовища. Кристалізація із *i*-PrOH. Вихід 0.5 г (65%), безбарвні кристали, T_{пл.}=240–241°C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.05 (1H, c, NH); 7.17 (1H, c, CH); 2.58–2.66 (8H, м, 4CH₂); 1.69–1.87 (10H, м, 5CH₂). Знайдено, %: C 71.68; H 7.00; N 9.97. C₁₇H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: C 71.81; H 7.09; N 9.85.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

7.1. Пошук потенційних інгібіторів протеїнкіназ FGFR1 і CK2 серед похідних спірохіназолонів

Раціональний дизайн низькомолекулярних органічних інгібіторів протеїнкіназ є важливою складовою сучасної біотехнології та біомедичної хімії. Високоефективні специфічні інгібітори застосовуються для вивчення ролі ензимів у мережі сигнальних шляхів клітини і розробки нових фармацевтичних препаратів.

При розробці нових інгібіторів для створення лікарських засобів протеїнкіназа СК2 є багатообіцяючою молекулярною мішеню. СК2 – висококонсервативна конститутивно активна серин-треонінова кіназа і приймає участь в регуляції контролі клітинного циклу, транскрипції, трансляції, виживанні клітин, проліферації та апоптозі [394]. СК2 відіграє важливу роль в сигнальній мережі клітини, тому що фосфорилює більше 400 білків. Зміна рівня реалізації спадкової інформації або активності даної кінази спричиняє розвиток нейродегенеративних патологій, запальних процесів, серцево-судинних хвороб, вірусних і паразитарних інфекцій [395], онкологічних захворювань [396] та ін.

Ефективні інгібітори СК2 знайдено серед різних класів хімічних сполук [397, 398], наприклад серед похідних кумарину [399], флавоноїду [400], хіноліну [401] та хінолону [402], піримідинону [403] та хроменону [404]. Відомо, що на другій стадії клінічних досліджень у якості протипухлинного препарату знаходиться лише одна сполука СХХ4945 [405].

FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) мембраний білок, який відноситься до тирозинкіназних рецепторів факторів росту фібробластів. FGFR1 є критичним фактором у процесі ембріонального розвитку організму, зокрема в утворенні м'язової та кісткової тканин [406]. В дорослих організмах вплив активації FGFR1 на клітину проявляється в збільшенні новоутворення клітин і внутрішньоклітинних структур, і як наслідок можлива пряма участь кінази в процесах онкогенезу [407].

Участь FGFR1 у процесах онкогенезу пов'язують насамперед із функцією ангіогенезу. Коли пухлина досягає критичного об'єму, для продовження її росту недостатньо лише дифузії газів і поживних речовин усередині пухлинної тканини. Подальший ріст пухлини відбувається за умови неоваскуляризації пухлинної тканини. Неоваскуляризація пухлин також сприяє їх метастазуванню. Онкогенний ангіогенез стає можливим при появі в пухлині мутацій, що ведуть до активації різноманітних факторів ангіогенезу, серед яких є і FGFR1 [408].

Таким чином, пошук ефективних інгібіторів протеїнкінази FGFR1 та СК2 не втрачає своєї актуальності. Похідні хіназолонів відомі своєю біологічною активністю у біомедичній хімії, зокрема як один із класів інгібіторів рецепторних протеїнкіназ. Для пошуку нових низькомолекулярних інгібіторів протеїнкінази FGFR1 та СК2 серед похідних хіназолонів було проведено віртуальний скринінг колекції сполук та біохімічне тестування *in vitro* відібраних речовин.

Молекулярний докінг. Для проведення аналізу зв'язування колекції сполук було використано рецептор-орієнтований віртуальний скринінг. Докінг проводився в АТФ зв'язувальні сайти протеїнкіназ СК2 (код бази даних RCSB 3NSZ – 1.30Å) та FGFR1 (код бази даних RCSB 3GQI – 2.50Å), за допомогою програми Autodock4. Взяті для докінгу структури є кіназними доменами в активному стані.

Ранжування лігандів проводилось за енергією зв'язування з кіназним доменом. Для цього використовується скорингова функція програми Autodock4. Скорингова функція Autodock4 оцінює вільну енергію зв'язування ліганду з рецептором в ккал/моль, менші значення відповідають більш сильним інгібіторам. Також наведено інформацію про наявність водневих зв'язків між лігандом та рецептором, що характерні для відомих інгібіторів досліджених протеїнкіназ. Для абсолютної більшості інгібіторів характерна наявність водневих зв'язків з шарнірним регіоном кіназного домену, який поєднує N та C кінцеві домени і бере участь у зв'язуванні природного субстрату – АТФ. Також оцінювались водневі зв'язки з консервативними залишками лізину, аспарагіну та глутаміну, які беруть участь в каталітичному перенесенні фосфатної групи, що теж характерно для багатьох інгібіторів протеїнкіназ. Проведено візуальну оцінку ліганду в сайті зв'язування з метою вилучення сполук, що мають нереалістичне положення в сайті зв'язування АТФ.

Візуальний аналіз. Візуальний аналіз результатів молекулярного докінгу (зв'язування сполук з амінокислотними залишками АТФ-зв'язуючого сайту протеін кіназ CK2 та FGFR1) проводилося за допомогою програми Discovery Studio Visualizer 4.0 (http://accelrys.com/).

In vitro тестування. Загальний об'єм реакційної суміші становив 30 мкл. Спочатку до 3 мкл реакційного буферу (готується додаванням 200 мМТгіз-HCl (pH 7.5), 500 мМКСl, 100 мМ MgCl₂) додавали 0.5 мкл розчину пептидного субстрату (RRRDDDSDDD (NewEnglandBiolabs), 135 µM), 15.5 мкл води та 0.05 мкл розчину протеїнкінази (0.01 відносної протеїнкіназної активності). Потім вносили 1 мкл інгібітора, потрібної концентрації та через 3 хвилини запускали реакцію, додаванням до 20 мкл об'єму реакційної суміші ще 10 мкл розчину 150 мкМ АТР, який також містив 1 мікрокюрі у-32Р-АТФ. Кінцева концентрація АТФ у реакційній суміші становила 50 мкМ. Реакційну суміш інкубували 30 хв при 30 °C. Реакцію зупиняли додаванням 8 мкл 5% фосфорної кислоти. Увесь об'єм проби переносили на фосфоцелюлозні фільтри «Whatman P81», які тричі по 5 хв промивали 0.75 % фосфорною радіоактивність кислотою. Фільтри висушували, ïΧ вимірювали на сцинтиляційному лічильнику PerkinElmerTri-Carb 2800-TR. Пробу з 1 мкл ДМСО 3,8%) (кінцева концентрація становила замість інгібітора використовували як негативний контроль. Ступінь інгібування протеїнкінази

визначали за співвідношенням включення ³²Р з інгібітором та за його відсутності.

Результати. Серед синтезованих сполук за допомогою молекулярного докінгу було виділено 14 сполук для протеїнкінази СК2 та FGFR1 із найменшою вільною енергією зв'язування по даними скоринг-функції (табл. 7.1 і 7.2) та наявністю водневих зв'язків із відповідними амінокислотними залишками, які характерні для кіназних інгібіторів (рис. 1 і 2) [408]. Дані сполуки з високою долею вірогідності можуть бути інгібіторами відповідних рецепторів. Методики синтезу та спектральні характеристики сполук 7.2, 7.4, 7.5 та 7.7–7.9 представлено у статті [292], а методи синтезу інших наведено у експериментальній частині розділу 2.

По аналогії із реакцією Німентовського було проведено циклізацію єнамінонітрилу **2.24** з формамідом (Схема 7.1).

Схема 7.1



В умовах кислотного каталізу реакції Мейєра-Мора проходить утворення сполук **7.3** і **7.6** (Схема 7.2).

Схема 7.2



Таблиця 7.1.

Значення найменшої вільної енергії сполук для протеїнкінази FGFR1

Сполука	Структура	Score	Сполука	Структура	Score
7.1	NC Ph	-7.39	2.24	Ph CN	-6.73
7.2	H ₃ C _N O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	-7.04	7.5		-6.63
2.9		-6.92	7.6	NC H ₃ C NC NC NC NC CN CN CN CH ₃	-6.54
7.3	NC H ₃ C H ₃	-6.87	7.7	O NH2	-6.5
1.61 ¹¹⁰	NH ₂	-6.81	7.8	H ₃ C N O NH ₂	-6
2.7 ¹¹⁶	$\overbrace{\bigcup_{i=1}^{H} \bigcup_{i=1}^{H} \bigcup_{i=1}^{NH}}^{H}$	-6.79	7.9	H ₃ C N O NH ₂	-5.84
7.4		-6.77	7.10 ¹¹⁶	O NH CH3	-5.74



Рис. 7.1. Комплекс ліганду **2.9** (табл. 7.1) із АТФ-зв'язувальним сайтом рецептора FGFR1 (модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу, водневі зв'язки зображено зеленою пунктирною лінією).

Утворення двох водневих зв'язків відбувається за рахунок взаємодії атомів оксиґену та гідроґену амідної групи сполуки **2.9** (рис. 7.1, табл. 7.1) та амінокислотних залишків GLU562 і ALA564. Гідрофобні контакти сполука **2.9** формує з амінокислотними залишками LEU630, VAL561, LYS514.

Однією з ключових вимог для селективних інгібіторів СК2 є наявність водневих зв'язків з амінокислотними залишками Val66 і Ile174.

З АТФ-зв'язувальним сайтом рецептора СК2 в утворенні водневого зв'язку приймають участь атоми гідрогену NH₂-групи ліганду **2.24** (рис. 7.2, табл. 7.2) та амінокислотного залишку GLU114. Гідрофобні контакти ліганд **2.24** формує з амінокислотними залишками ILE174, VAL66, LYS68.

T (\mathbf{a}
Гаопиня	1	1
гаозпіцл		

n		• •	•••			CITCO
Зпапенна	U9UMPUIII01	D1TL UO1	AUAUL11		Π note1 UV 1 U 9 $2U$	('K')
эпачення	паимопшот	DIJIDHUI		СПОЛУК ДЛЯ	протентивази	UN2
				, , , , , , , , , , , , , , , , ,		-

Сполука	Структура	Score	N⁰	Сполука	Score
7.1	NC NN NH ₂	-9.09	2.24	CN CN CN	-7.2
7.2	H ₃ C N N N N H	-7.24	7.5	N N NH ₂	-7.92
2.9		-7.27	7.6	NC H ₃ C NC CN CN CH ₃	-7.1
7.3	H ₃ C CH ₃ H ₃ C CH ₃ CN CH ₃ CH ₃	-7.08	7.7	O NH2	-8.12
1.61 ¹¹⁰	NH2	-7.52	7.8	H ₃ C N N N N H ₂	-6.58
2.7 ¹¹⁶	H N N N H	-7.3	7.9	H ₃ C _N ONH ₂	-5.85
7.4	H ₃ C ^{H₂} N N N N N H	-7.64	7.10	N CH ₃	-6.86



Рис. 7.2. Комплекс ліганду **2.24** (табл. 7.2) із АТФ-зв'язувальним сайтом рецептора СК2 (модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу, водневі зв'язки зображено зеленою пунктирною лінією).

Для відібраних 14 сполук проведено *in vitro* тестування з використанням кіназного домену СК2 людини. Усі потенційні інгібітори відповідали правилам Ліпінського [409].

Інгібувальну активність досліджуваних сполук відносно протеїнкінази СК2 визначали за включенням фосфатної групи, яка містить радіоактивний ³²P, в пептидний субстрат при його фосфорилюванні кіназою у присутності γ-³²P-АТФ.

Для даної вибірки більш детального дослідження не проводились, тому що залишкова активність протеїнкінази при додаванні вибраних сполук становить більше ніж 45%.

В таблиці 7.3 вказані структури сполук та залишкова активність протеїнкінази СК2 при їх додаванні в концентрації (ІС50, µМ) 10 µМ.

Сполука	Структура	MW	CLogP	CLogS	act, %
7.10	N NH O NH	164.21	0.8	-1.5	79.31
7.7	O NH2	272.35	1.6	-2.7	83.75
1.61	NH ₂	202.3	3	-4.2	84.18
2.7	$\overbrace{\bigcup_{i=1}^{N}}_{i=1}^{H}$	206.29	1.4	-2.1	86.31
7.5	N N NH ₂	264.37	1.9	-2.4	86.86
7.1	NC NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	250.31	2.2	-4.1	91.78
2.9	H N N H	206.29	1.4	-2.1	92.84

396

Таблиця 7.3 (1	продовження)
----------------	--------------

7.4	H ₃ C ^{-C} N N N N N H	289.42	2.2	-3.2	93.17
2.24	CN CN	223.28	1.7	-3.6	96.5
7.3	$H_{3}C \xrightarrow{CH_{3}}CN$ $H_{3}C \xrightarrow{H_{3}C}CH_{3}$ $H_{3}C \xrightarrow{H_{3}C}CH_{3}$	187.25	1.1	-2.4	98.73
7.2		275.4	1.8	-2.9	93.79

Біохімічні тести показали, що найбільш активною сполукою була **7.10**. При концентрації 10 мкМ вона пригнічує активність протеїнкінази на 21%. Цього не достатньо, потрібно більше 50%.

Середній розрахований показник LogP для досліджуваних сполук становив 1.74 і не перевищував значення 3 (сполука **1.61**). Середнє значення показника LogS складало -2.84 при його максимальному значенні -4.2 у сполуки **1.61**. За результатами аналізу обрахованих показників LogP і LogS можна зробити висновок, що оптимізацію похідних спірохіназолонів потрібно проводити в напрямку збільшення гідрофобності цих сполук. Це, у свою чергу, має покращити інгібувальну активність сполук.

У результаті рецепторно-орієнтованого віртуального скринінгу похідних спірохіназолонів для протеїнкіназ СК2 та FGFR1 було відібрано 14 сполук. Біохімічні тести *in vitro* продемонстрували що залишкова активність
протеїнкінази при додаванні вибраних сполук становить більше ніж 45%. Результати аналізу показників LogP і LogS дозволяють зробити висновок, що оптимізацію похідних спірохіназолонів потрібно проводити в напрямку збільшення гідрофобності цих сполук.

7.2. Вивчення антимікробної активності

Серед важливих завдань сучасної науки та фармацевтичної індустрії є пошук та розробка нових біологічно-активних сполук. Не менш важливе завдання впровадження в практику нових антимікробних препаратів, направлених на зниження стійкості до антибіотиків [410, 411].

У співпраці з інститутом молекулярної біології та генетики НАН України проводилась вибірка серед синтезованих сполук. Надіслані сполуки порівнювалися зі сполуками для яких вже досліджувалась антимікробна активність (бази даних CHEMBL [412] та DrugBank [413]. Для антимікробного скринінгу вибиралися сполуки які відрізняються від досліджених на 30%. Було відібрано 5 сполук і проведено дослідження їх антимікробної активності проти п'яти бактерій та двох грибів методами аналізу інгібування росту цілих клітин.

Дані про штами мікроорганізмів на яких було проведено тестування наведено у таблиці 7.4.

Методика дослідження антибактеріальної дії. Всі бактерії культивували в катіон-відрегульованому середовищі Мюллера Хинтона (САМНВ) при 37°С протягом ночі. Зразок кожної культури потім розводили в 40 разів у свіжому середовищі і інкубували при 37°С протягом 1.5–3 год. Отримані культури середньої логарифмічної фази розбавляли (КУО/мл, виміряні ОD600), потім додавали в кожну лунку сполуки, що містять пластинки, даючи щільність клітин 5×10⁵ КУО/мл і загальний обсяг 50 мкл.

Таблиця 7.4.

Абревіатура	Назва	Опис	Штам	Організму	Tun
Sa	Staphylococcus	MRSA	ATCC	Бактерія	G+ve
	aureus		43300		
Ec	Escherichia	FDA control	ATCC	Бактерія	G-ve
	coli		25922		
Кр	Klebsiella	MDR	ATCC	Бактерія	G-ve
	pneumoniae		700603		
Ab	Acinetobacter	Type strain	ATCC	Бактерія	G-ve
	baumannii		19606		
Pa	Pseudomonas	Type strain	ATCC	Бактерія	G-ve
	aeruginosa		27853		
Ca	Candida	CLSI	ATCC	Гриб	Yeast
	albicans	reference	90028		
Cn	Cryptococcus	Н99 - Туре	ATCC	Гриб	Yeast
	neoformans	strain	208821		
	var. grubii				

Мікробні штами і клітинні лінії.

Інгібування росту всіх бактерій визначали вимірюванням поглинання при 600 нм (OD600), використовуючи монохроматорний ридер Tecan M1000 Pro. Відсоток інгібування росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тій же пластині, що й еталон.

Методика дослідження протигрибкової дії. Штам грибів культивували протягом 3 днів на агарі дріжджового екстракту-декстрози пептона (YPD) при 30° С. Суспензію дріжджів від 1×10⁶ до 5×10⁶ КУО/мл (як визначено за OD530) готували з п'яти колоній. Потім суспензію розбавляли і додавали в кожну

лунку планшетів, що містять з'єднання, що дало кінцеву щільність клітин суспензії грибів 2.5×10³ КУО/мл і загальний обсяг 50 мкл. Всі плашки покривали і інкубували при 35°С протягом 36 год без струшування.

Інгібування росту *С. albicans* визначали вимірюванням поглинання при 530 нм (OD530). Інгібування росту С. neoformans визначали, вимірюючи різницю поглинання між 600 і 570 нм (OD600-570), після додавання резазурина (0.001 % кінцевої концентрації) і інкубування при 35°C протягом додаткових 2 год. Поглинання вимірювали за допомогою зчитувача плашок Biotek Synergy HTX. Відсоток інгібування росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (гриби без інгібіторів) на одній пластині.

Інгібування росту індивідуального зразка розраховувався у відсотках на основі негативних контролів (лише середовищ) та позитивних контролів (бактеріальних/грибкових середовищ без інгібіторів). Значення негативного інгібування вказують на те, що швидкість росту (або OD600) вище порівняно негативним контролем (тільки бактерії/грибки встановлено на 0% 3 гальмування). Темпи зростання для всіх бактерій та грибів мають різницю - /+ 10%, ЩО В зареєстрованого нормального розподілу росту межах бактерій/грибів.

Скринінг виконувався у вигляді двох повторів (n=2), повтори проводились на різних плашках, але в одному експерименті (мікробна інкубація). Кожне індивідуальне значення наведено в таблицях.

Методики синтезу та спектральні характеристики сполук 7.11–7.13 представлено у статті [292], а методи синтезу інших наведено у експериментальній частині розділу 6.

Таблиця 7.5.

Сполито	Штами						
Сполука	(Sa)	(Ec)	(Kp)	(Pa)	(Ab)	(Ca)	(Cn)
	-15.7	1.7	11.2	10.1	15.3	3.9	16.5
	-12.8	3.2	3.4	4.5	16.5	3.7	16.3
	6.4	-0.6	0.8	-1.4	10.0	3.4	-5.0
	-3.0	-11.9	-3.6	-5.2	-5.2	10.7	-12.9
NC CONH ₂	-0.5	-2.1	-1.5	-2.7	13.4	3.8	-25.6
	10.6	-1.5	3.4	-0.6	10.8	-0.1	-24.3
	12.0	0.2	1.8	-1.5	10.9	-1.7	-10.0
	14.1	2.6	-2.6	-12.3	-8.9	1.4	-22.1

Дані інгібування росту цілих клітин синтезованими сполуками у відсотках



Рис. 7.4. Графік інгібування росту цілих клітин мікроорганізмів синтезованими сполуками

Повторний експеримент підтверджує активність сполук 7.11 і 7.12 по відношенню до штаму *Acinetobacter baumannii* (Табл. 7.6 і рис. 7.5).



Рис. 7.5. Графік інгібування росту цілих клітин мікроорганізмів синтезованими сполуками.

Таблиця 7.6.

	Штами						
Сполуки	(Sa)	(Ec)	(Kp)	(Pa)	(Ab)	(Ca)	(Cn)
	-6.5	2.4	5.7	12.6	17	8	3.9
	-2.7	3.5	7.8	5.9	20.5	6.4	3.9
	9.9	-0.7	4	0.5	18	3.6	-6.1
	-9.6	-9.2	-5.1	1.1	2.8	19.8	-3.3
NC CONH ₂ 6.24	-7.5	-5.6	0.1	-4.6	7.8	5.4	-29.2
	12.2	0.3	3.9	-4.2	4.5	3.1	-42.1
	13.5	0.5	3.9	-3.9	7.4	1.3	-7.2
	19.2	5	4.6	-2.4	14.4	2.7	-24.1

Дані інгібування росту цілих клітин синтезованими сполуками у відсотках

За результати антимікробного тестування *in vitro* було встановлено, що найбільшу активність серед синтезованих сполук проявили по відношенню до *Acinetobacter baumannii* проявила - 9-(2-гідроксиетил)спіро[3,5,9-триазатрицикло[5.3.3.01,6]тридек-5-єн-4,1'-циклогексан]-2-он 21% при концентрації 32 мкг/мл.

Кращі показники антимікробної активності серед синтезованих сполук мають похідні арилгідразонів; методики їх синтезу наведено у розділі 6.

Встановлено що найбільшу активність серед похідних N-арилгідразонів (32%) проявляє сполука **6.55** проти грамнегативної бактерії *Acinetobacter baumannii* (табл. 7.7, рис.7.6).



Рис. 7.6. Графік залежності інгібувальної активності синтезованих сполук по відношенню до штамів бактерій.

Таблиця 7.7.

Штами Сполука (Sa) *(Kp)* (Pa)(Ab)*(Ca)* (*Cn*) (Ec)но́ -4.2 -12.8 -14.4 -2.6 -8.2 13.4 -54.2 6.43 50,NH, но -1.5 -7.4 -1.4 -31.4 0.5 12.5 20.9 H,ľ 6.53 но́ NH. -2.9 -1.3 13.8 14.0 1.8 -2.0 -18.7 6.54 нó 31.9 -0.6 11.8 -4.7 13.8 10.8 -10.1 6.55 нó 15.3 -1.2 -3.7 12.1 -1.2 -2.2 -42.5 6.56

Дані інгібувальної активності синтезованих сполук

У ході повторного незалежного експерименту було виявлено фунгіцидну активність сполуки **6.43** (52%) проти грибку *Cryptococcus neoformans* (табл. 7.8, рис. 7.7).

Таблиця 7.8.

Штами Сполука (Sa) (Ec) (Кр) (Pa) (Ab)(*Ca*) (Cn)Q но́ -19.5 -5.9 3.1 -4.5 -7.1 15.7 52.5 ci 6.43 SO₂NH₂ но -38.7 18.8 7.6 3.1 0.4 23.6 -4.4 H₂N 6.53 Ó но 9.5 6.2 9.7 4.3 26.3 2.8 -19.4 6.54 но 3.1 -8 19 5.1 -10.1 4.9 -2.4 6.55 ő но 4.3 22.6 6.9 13.1 -52.6 4 4.7 6.56

Дані інгібувальної активності синтезованих сполук



Рис. 7.7. Графік залежності інгібувальної активності синтезованих сполук по відношенню до штамів бактерій

Синтезовані сполуки проявляють помірну антимікробну активність, що дозволяє рекомендувати продовження пошуку ефективних протимікробних засобів серед даної групи хімічних сполук, у тому числі і завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями.

7.3. Дослідження нейротропної активності 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-аміну

Синтез органічних молекул, структурно схожих до природних біологічно активних – дуже перспективний підхід до створення нових лікарських препаратів. Завдяки цьому підходу синтезовано дуже багато синтетичних діючих речовин ліків. Значною мірою це відноситься до різних конденсованих систем з ядром піридину, наприклад, таких як похідні акридину і хіноліну. Дослідження в цій області ведуться в основному в двох напрямках: модифікація піридинового скелета фармакофорними фрагментами або анелювання до піридинового циклу нових гетероядер. У лікувальній практиці використовується яскравий представник конденсованої системи з ядром піридину – 1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-амін, більш відомий як препарат «Такрин» [414] для лікування хвороби Альцгеймера. Однак, на ряду з ефективністю препарату спостерігається сильно виражений гепатотоксичний ефект, що змушує проводити нові дослідження в цій області. У неврології все більше уваги приділяється концепції змішаних деменцій, згідно з якою, як нейродегенеративний, так і ішемічний компонент присутні при розвитку судинних і нейродегенеративних когнітивних порушень. При хворобі Альцгеймера супутня судинна патологія приводить до формування більш вираженого когнітивного дефіциту та інтенсифікації дегенеративного процесу. Одним з напрямків лікування може бути зменшення наявності зазначених метаболічних церебральних порушень [415]. У зв'язку з цим зусилля багатьох дослідників спрямовані на пошук аналогів «Такрину» серед похідних акридину, які володіли б більш високою фармакологічною активністю при низькій токсичності [416-418].

Раніше нами запропонований одностадійний метод синтезу важкодоступних похідних гідроакридинів – структурних аналогів «Такрину», а також вивчена їх реакційна здатність. З огляду на перспективність даного напрямку, нами було здійснено синтез сполук, які є структурними аналогами «Такрину» і вивчена біологічна активність одного з них.

У якості модельних сполук було обрано 2,2-дизаміщені піримідин-4-они (Схема 2.6, стор. 97).

Згідно літературних джерел [108, 106, 110, 419] заміщені хіназолон-4они перегруповуються під дією електрофільних агентів до похідних 4амінопіридинів. Ці сполуки є модуляторами іонних каналів, так як містять 4амінопіридиновий цикл. Дані сполуки стимулюють утворення ацетилхоліну, синтез якого в організмі необхідний для лікування хвороби Альцгеймера [420]. Згідно літературних джерел зрозуміло, що перебіг цього перегрування в неполярних розчинниках можливий лише при високих температурах та кислотному середовищі. З метою розширення ряду бісанельованих 4амінопіридинів і вивчення їх біологічної активності проведено перегрупування вихідних пірролопірімідін-4-онів **2.12**, **2.13** під дією надлишку POCl₃ кип'ятінням у толуені. В результаті реакції виділені очікувані анельовані 4-амінопіридини **2.55**, **2.57** (Схема 2.26, стор. 97).

Так як заміщені 4-амінопіридини проявляють значну фармакологічну активність, то логічно було дослідити сполуку 2.55 на наявність фізіологічної активності [421]. У лабораторії НДІ Медико-біологічних проблем ДМА під керівництвом проф. Дроздова А.Л. проводились дослідження впливу сполуки 2.55 на показники нейроактивності на моделі "відкрите поле". Експеримент проводили на 20 білих дорослих мишах масою 150.0 – 200.0 гр. Речовину вводили у вигляді масляного розчину в дозах 10, 20, 100 мг/кг. Сполуку 2.55 вводили мишам натщесерце, внутрішньошлунково. Перед введенням розчину сполуки кожній групі мишей був проведений тест «відкрите поле» для визначення показників вихідного фону. Далі мишам вводили масляний розчин сполуки 2.55 в еквівалентній дозі, і проводили тест «відкрите поле» через 2 години після введення. Через добу групі мишей був повторно проведено тест для реєстрації динаміки показників. Зміна показників поведінки мишей проводили на установці розміром 100х100 см з відстанню між «помилковими» норками 10 см. Отримані дані обробляли математично за допомогою tкритерію Стьюдента.

Про горизонтальну рухову активність (ГРА) свідчило кількість пересічених квадратів протягом 2-х хвилин, про вертикальну рухову активність (ВРА) – кількість підйомів на задні лапки, про емоційну реактивність – кількість болюсів дефекації (КБД), про безумовну рефлекторної діяльності – кількість обстежених норок (КОН). Поряд з цими показниками реєстрували продовження гроумінга (Гр) в секундах під час тестування.

Результати тестування представлено у таблиці 7.9.

Серія	Статичні	ГРА	BPA	Гр. (с.)	HP	КБД	
спостережень	показники			1 ()			
1 Buyimuri dou	М	40.40	7.40	0.20	4.33	1.20	
Вихідний фон	±m	7.65	0.51	0.20	0.61	0.80	
2 Через 2 год	М	14.40	2.60	6.60	1.00	0.40	
після введення;	±m	4.85	1.03	3.74	0.32	0.40	
доза 10 мг/кг	% ЗМ.	-64.36%	-64.87%	32.00%	-76.91%	-66.67%	
3 Durvinuur hau	М	39.40	8.00	2.80	3.20	1.60	
Вихідний фон	±m	4.87	1.14	0.86	0.80	0.51	
4 Через 2 год	М	21.20	4.40	0.40	1.60	0.80	
після введення;	±m	5.88	1.21	0.40	0.51	0	
доза 20мг/кг	% ЗМ.	-46.19%	-45.00%	-85.71%	-50.00%	-50.00%	
5 Durning them	М	29.60	6.50	6.20	2.80	0.90	
Б ихідний фон	±m	4.17	1.15	2.38	1.06	0.28	
6 Через 2 год	М	12.90	2.10	4.30	1.80	0.30	
після введення;	±m	2.23	0.57	2.59	0.61	0.15	
доза 100мг/кг	% ЗМ.	-56.42%	-67.69%	-30.65%	-35.71%	-66.67%	





Рис. 7.8. Вплив масляного розчину сполуки 2.55 на мишей

За результатами експерименту встановлено, що через дві години після введення масляного розчину сполуки **2.55** показники горизонтальної та вертикальної рухової активності мишей суттєво знижуються. Зміни параметрів не залежать від об'єму використовуваної дози. Встановлено, що через годину після введення водного розчину сполуки **2.55** показники рухової активності не змінюються.

Експериментальна частина до розділу 7

Спектри ЯМР ¹Н записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 МГц) ДМСО-d₆, використовуючи в якості стандарту пік залишкового розчинника (δ =2.50 м. д.) або ТМС. Спектри БША реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз проводили на приладі LECO CHN-900. Точки плавлення замірювали за допомогою приладу Тіле. Контроль реакцій та чистоти отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Merck Silica gel 60 F-254 з 10:1, CHCl₃/*i*-PrOH у якості елюенту.

4-Аміно-6-феніл-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін-6-карбонітрил (7.1). Єнамінонітрил **2.24** (2 г) гріють у 5 мл формаміду впродовж 6 год при температурі 140–150°С. Продукт випадає при охолодженні до кімнатної температури. Вихід 78%, світло-коричневі кристали, Т_{пл.}=224–226°С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.22 (1H, c, NH); 7.42– 7.61 (5H, м, 5CH); 6.61 (2H, уш. c, NH₂); 2.61–3.12 (4H, м, 2CH₂); 2.21–2.31 (2H, м, CH₂). Мас-спектр (БША), *m/z* (*I*_{від}, %): 251 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 71.77; H 5.86; N 22.43. С₁₅Н₁₄N₄. Розраховано, %: С 71.98; H 5.64; N 22.38.

7,9-Диметил-8-азаспіро[4.5]дека-6,9-дієн-6,10-дикарбонітрил (7.6). β-Амінокротонітрил масою 2 г розчиняють у 15 мл ізопропиловому спирті, додають 2.3 мл циклопентанону і пару крапель HCl. Розчин кип'ятять 10 год. Після охолодження осад фільтрують та кристалізують з метилового спирту. Вихід 0.6 г (30%), білий порошок, T_{пл.}=199–200°C (T_{пл.}=199–200°C [422]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.41 (1H, c, NH); 2.01 (6H, с, 2CH₃); 1.62–1.83 (8H, м, 4CH₂).

Аналогічно отримують **2,4,4,6-тетраметил-1,4-дигідропіридин-3,5**д**икарбонітрил (7.3)**. Вихід 1.1 г (40%), білий порошок, T_{пл.}=222–224°C (Т_{пл.}=223–224°C [422]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.4 (1H, c, NH); 1.9 (6H, c, 2CH₃); 1.1 (6H, c, 2CH₃).

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень досягнуто основну мету дисертаційної роботи – встановлено закономірності електрофільних перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів оксиґену і/або нітроґену: 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,3бенз(нафт)оксазинів, 3,1-бензоксазинів, хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

1. Фундаментальною основою для електрофільних перегрупувань вищезазначених гетероциклів є наявність гемінальної дигетероатомної системи (O-C-N, N-C-N, O-C-O), карбонільної групи, що утворює з одним із гетероатомів гемінальної системи лактамну чи лактону групу, а також атом карбону в sp^3 -гібридному стані, який має ще два замісники, що не є атомами гідрогену та, як мінімум, один має бути аліфатичним. Сформульовані принципи дозволяють не лише пояснити отримані результати перегрупувань, а й спрогнозувати нові реакції.

2. Встановлено критичний вплив розміру аліфатичних анельованих циклів в 2,2-дизаміщених піримідин-4-онах на умови перебігу перегрупування під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Сполуки з 5-ти членним анельованим циклом до піримідин-4-ону потребують нагріву протягом 2-х годин при 110°C через копланарне розташування диметилімінієвої та хлорімінієвої груп в проміжних інтермедіатах, яке приводить до знаходження позитивного заряду на атомі нітрогену диметилімінієвої групи, що є несприятливою умовою для проходження реакції. У випадку 6-ти та 7-ми членних анельованих циклів – в проміжних інтермедіатах відбувається міжатомне відштовхування від атомами гідрогену метильних та метиленової груп, а також атомами гідрогену СН та NH, що сприяє знаходженню позитивного заряду на ендоциклічному атомі нітрогену хлорімінієвої солі і, як наслідок, легшому перебігу перегрупування.

3. Розмір аліфатичних спіроциклів анельованих та до піримідинового каркасу впливає не лише на умови реакції, а й на утворення продуктів. Невеликий розмір аліфатичних циклів (5-ти членні) сприяє швидкій циклізації між первинним продуктом формілювання та єнаміновим фрагментом до піридинового циклу (ентропійний фактор). Збільшення розміру аліфатичних циклів до 7-ми членних заважає швидкій аналогічній циклізації, що спричиняє формілювання єнамінового фрагменту з подальшою циклізацією і формілюванням до диформілпохідного біс-анельованого піридину. У випадку 6-ти членних аліфатичних циклів спостерігається утворення суміші двох продуктів з переважанням продукту з ароматичним піридиновим циклом.

4. Особливістю електрофільного перегрупування 1,3бенз(нафт)оксазинів до похідних 2,3-дигідро-1*H*-(бензо)ксантен-9-іл-*N*,*N*диметилімідоформаміду в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака є вплив електронегативності замісників в α-положенні до атому оксиґену. Так наявність, атому йоду, а тим паче атому брому в α-положенні до атому оксиґену значно ускладнює перебіг реакції, на відміну від заміщених 5-бромі незаміщених 1,3-бенз(нафт)оксазинів;

а) Електрофільному перегрупуванню до заміщених ксантенів піддаються спіропохідні 1,3-бенз(нафт)оксазинів зі середнім розміром спіроциклу (5-8 членні цикли). Спіро[1,3-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-4(3*H*)он не вступає у взаємодію з реагентом Вільсмайєра-Хаака навіть при тривалому нагріві при 100°С.

б) 2,2-Диметил-1,3-бенз(нафт)оксазини трансформуються під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака до раніше невідомих похідних (4-аміно-2*H*-(бензо[g])хромен-2-іліден)малональдегдів.

5. Спіропохідні 3,1-бензоксазинів рециклізуються за кімнатної температури з кількісним виходом до похідних 9-хлор-1,2,3,4тетрагідроакридинів або 1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2*H*)-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака незалежно від наявності атомів брому в αположенні до атому нітрогену, на відміну від ізомерних 1,3-бензоксазинів. Нову реакцію можливо використовувати для селективного отримання гідрованих похідних акридинів з кількісним виходом.

6. Формілюванням 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону В умовах реакції Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури було синтезовано N-(диметиламіно)метилен-2-(1-метил-3-оксопроп-1-єн-1-іл)бензамід, який утворився в результаті розкриття піримідинового циклу з подальшим формілюванням. При збільшенні температури реакції до 40°C ДЛЯ спіропохідних хіназолін-4(3*H*)-онів, а також збільшенням кількості реагенту Вільсмайєра-Хаака було синтезовано очікувані 1-циклогекс(пент)-1-ен-1ілхіназолін-4-(1*H*)-они з хорошими виходами, які утворились в результаті внутрішньомолекулярної рециклізації.

7. Відкрито нове електрофільне перегрупування 1,3-бензодіоксин-4онів, яке під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводить до глибокої перебудови карбонового скелету з утворенням раніше невідомих похідних *N*-[(9-хлор-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініума, які було виділено у вигляді органічних перхлоратів. Нові похідні ксантену містять в своїй структурі атом хлору, який здатен до нуклеофільного заміщення, що розширює межі використання цих похідних.

8. Формілпохідні ксантену з амідиновим фрагментом, отримані перегрупуванням 1,3-бенз(нафт)оксазинів, флуоресцюють в жовто-зеленій області спектру з великим Стоксовим зсувом (4300–5700 см⁻¹) та помірними квантовими виходами (0.07–28.94%). Найменшим квантовим виходом флуоресценції володіють сполуки з 7-ти членним анельованим алкановим циклом, а найбільшим – з 5-ми членним циклом, внаслідок сплощення хромоформної системи. Доведено, що реалізуються два типи взаємодії диметиламідинового замісника з ксантеновим каркасом: π -спряження амідин-ксантен та стереоелектронна взаємодія lp(N) $\rightarrow \pi^*$, незважаючи на його майже перпендикулярне розташування відносного ксантену.

9. За допомогою оптичних спектрів та квантово-хімічних розрахунків було встановлено, що протонування барвників, отриманих по реакції Кньовенагеля, трифтороцтовою кислотою відбувається за амідиновим фрагментом, що приводить до гіпсохромового зсуву максимуму поглинання. Барвники, синтезовані по реакції Шиффа, проявляють позитивний ацидохромізм, що викликано протонуванням атому нітрогену азометинової групи.

10. 1,2,3,4,5,6,7,8-Октагідроакридин-4-карбоксамід та його нітрил за рахунок імін-єнамінної таутомерії реагують з малеімідами та іншими електрофільними агентами за атомом С-4 з утворенням відповідних продуктів. Циклогексанон-2-карбоксамід вступає в реакцію Яппа-Клінгемана в умовах азосполучення з утворенням поліфункціональних арилгідразонів, які по методу Фішера трансформуються в похідні індолу.

11. Циклогексанон-2-карбоксамід реакцією з кетонами утворює заміщені 2,2-діалкіл-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,3-бензоксазин-4-они, які в оцтовій кислоті при 60°С трансформуються у похідні тетрагідрофенантридин-2-ону або ізохінолін-2-ону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Minkin, V. I. Formylation and acylation of organic compounds with substituted amides of carboxylic acids / V. I. Minkin, G. N. Dorofeenko // Russ. Chem. Rev. – 1960. – 29 (11). – P. 599-618.

2. Seybold, G. J. Industrielle Bedeutung der Vilsmeier–Haack-Reaktion in der Farbstoffchemie / G. J. Seybold // Prakt. Chem. – 1996. – 338. – P. 392-396.

3. Jones, G. The Vilsmeier Reaction of Fully Conjugated Carbocycles and Heterocycles / G. Jones, S. P. Stanforth // Org. React. – 1997. Vol. 49. – P.1.

4. Jones, G. The Vilsmeier Reaction of Non-Aromatic Compounds / G. Jones, S. P., Stanforth // Org. React. – 2000. – 56. – P. 355-686.

5. Su, W. Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents / W. Su, Y. Weng, L. Jiang, Y. Yang, L. Zhao, Z. Chen, Z. Li, J. Li // Org.Prep. and Proc.Inter. – 2010. – Vol. 42. – P.503.

6. Rajput, A. P. Review article on Vilsmeier-Haack reaction / A. P. Rajput,
P. D. Girase // Intern. J. Pharm., Chem., Biol. Sciences. - 2012. - 3 (1). P.25.

Dimroto, O. Ueber eine neue Synthese aromatischer Oxyaldehyde / O.
 Dimroto, R. Zoeppritz // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1902. – Bd. 35. – S. 993-997.

8. Vilsmeier, A. Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde / A. Vilsmeier, A. Haack // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1927. – Bd. 60. – S. 119-122.

9. Filleux-Blanchard, M. L. Barriers to Internal Rotation and Intermolecular Exchange in Vilsmeier-Haack Adducts / M.T. Quemneur, G.J. Martin // Chem. Commun. – 1968. – 836-837.

10. Martin, G. Recherches sur la reaction de vilsmeier-haack etude du mecanisme de formation du complexe par des mesures cinetiques en resonance magnetique nucleaire / G. Martin, S. Poigrant, M. L. Filleux-Blanchard, M. T. Quemneur // Tetrahedron Lett. – 1970. – Vol. 58. – P. 5061-5064.

11. King, W. J. Preparation of thiophene-2-aldehyde and some substituted thiophene aldehydes / W. J. King, F. F. Nord // J. Org. Chem. – 1948. – 13. – P.635-640.

 Rivero, I. A. The Use of Solid-Phase Supported 1-N-Piperazine-4-N-carboxaldehyde in Vilsmeier Reactions / I. A. Rivero, K. A. Espinoza, A. Ochoa // J. Comb. Chem. – 2004. – 6(2). – P. 270-274.

13. Wallace, D. M. Rational tetraarylporphyrin syntheses: tetraarylporphyrins from the MacDonald route / D.M. Wallace, S. H. Leung, M. O. Senge, K. M. Smith // J. Org. Chem. – 1993. – 58. – P. 7245-7257.

14. Kleinspehn, G. G. Notes- N,N-Disubstituted Carboxamides as Agents for the Acylation of Pyrroles / G. G. Kleinspehn, A. E. Briod // J. Org. Chem. – 1961. – 26 (5). – P. 1652-1654.

 Thamyongkit, P. Alkylthio Unit as an α-Pyrrole Protecting Group for Use in Dipyrromethane Synthesis / P. Thamyongkit, A. D. Bhise, M. Taniguchi, J. S. Lindsey // J. Org. Chem. – 2006. – 71 (3). – P. 903-910.

King, C. Some Reactions of p-Toluenesulfonyl Isocyanate / C. King //
 J. Org. Chem. – 1960. – 25 (3). – P. 352-356.

Karady, S. The chemistry of cephamycins. V. The reactions of the carbamoyl group / S. Karady, L. M. Weinstock, F. E. Roberts, J. ten Broeke, R. F. Shuman, A. M. Hoinowski, S. H. Pines, M. Sletzinger // Tetrahedron Lett. – 1976. – 28. – P. 2401.

18. Fujisawa, T. One-pot synthesis of ketones from carboxylic acids and grignard reagents using N,N-Diphenyl-p-methoxyphenylchloromethyleniminium chloride / T. Fujisawa, T. Mori, T. Sato // Tetrahedron Lett. – 1982. – 48. – P. 5059.

 Bésán, J. A Newer Synthesis of Formamidines Used as Acaricide-Insecticides / J. Bésán, L. Kulcsár, M. Kovács // Synthesis. – 1980. –11. – P. 883-884.

20. Kimura, Y. New preparation method for Vilsmeier reagent and related imidoyl chlorides / Y. Kimura, D. Matsuura, T. Hanawa, Y. Kobayashi // Tetrahedron Lett. – 2012. – 53. – 1116-1118.

21. Kimura, Y. Novel synthetic methods for the Vilsmeier-Haack reagents and green routes to acid chlorides, alkyl formats and alkyl Chlorides / Y. Kimura,
D. Matsuura // Int. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 3. – P.1-7.

22. Abhishek, Dubey Pivaloyl chloride/DMF: a new reagent for conversion of alcohols to chlorides / Abhishek, Dubey, Arun K. Upadhyay, Pradeep Kumar // Tetrahedron Lett. – 2010. – 51. – P. 744-746.

23. Martinez, A. G. A new procedure for formylation of less active aromatics / A. G. Martínez, R. M. Alvarez, J. O. Barcina, S. de la Moya Cerero, E. T. Vilar, A. G. Fraile, M. Hanack, L. R. Subramanian // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1990. – P. 1571-1572.

24. Siddaiah, V. A concise synthesis of polyhydroxydihydrochalcones and homoisoflavonoids / V. Siddaiah, C. V. Rao, S. Venkateswarlu, G. V. Subbaraju // Tetrahedron. – 62 (5). – P. 841-846.

 Luca, L. D. Beckmann Rearrangement of Oximes under Very Mild Conditions / L. D. Luca, G. Giacomelli and A. Porcheddu // J. Org. Chem. 2002. – 67. – P. 6272-6274.

26. Su, W. K. Recent Developments in the Use of bis-(Trichloromethyl) Carbonate in Synthesis / W. K. Su, Y. Y. Weng, C. Zheng, Y. Zhang, F. Shi, B. Hong, Z. W. Chen, J. J. Li, Z. H. Li // Org. Prep. Proced. Int. – 2009. – 41 (2). – P. 93-141.

27. Scott, F. L. Unusually versatile vilsmbier-haack reagents / F. L. Scott,
J. A. Barry // Tetrahedron Lett. – 1968. – P. 2457-2460.

28. Cohous, G. Nitrilsynthesen mit Chlorsulfonylisocyan / G. Cohous // Chem. Ber. – 1967. – 100. – P. 2719-2729.

29. Dingwall J. G. Studies of heterocyclic compounds. Part VI. N,N-Dimethylthioformamide new reagent in the Vilsmeier reaction / J.G. Dingwall, D.H. Reid, K. Wade // J. Chem. Soc. C. – 1969. – P. 913-915.

30. Jacques Muzart. N,N-Dimethylformamide: much more than a solvent / Jacques Muzart // Tetrahedron. – 2009. – 65. – P. 8313-8323.

31. Pettit, G. R. Formylation of Aromatic Amines with Dimethylformamide / G. R. Pettit, E. G. Thomas // J. Org. Chem. – 1959. – 24 (6). – P. 895–896.

32. Kraus, M. A. The Formylation of Aliphatic Amines by Dimethylformamide / M. A. Kraus // Synthesis. – 1973. – P. 361–362.

33. Takahashi, K. Formylation of Amines by Dimethylformamide in the Presence of Hydrous Zirconium Oxide / K. Takahashi, M. Shibagaki, H. Matsushita // Agric. Biol. Chem. – 1988. – 52 (3). – P. 853–854.

34. Iwata, M. N-Formylation of Aliphatic Primary Amines with N,N-Dimethylformamide Promoted by 2,3-Dihydro-1,4-phthalazinedione / M. Iwata, H. Kuzuhara // Chem. Lett. – 1989. – 18 (11). – P. 2029–2030.

Corey, E. J. Synthesis of 1,n-Dicarbonyl Derivates Using Carbanions
 from 1,3-Dithianes / E. J. Corey, D. Seebach // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1965.
 – 4 (12). – P. 1077–1078.

36. Khanapure, S. P. 12-Oxo-LTB₄, a Key Pivotal Intermediate in LTB₄
Metabolism / S. P. Khanapure, S. Manna, J. Rokach, R. C. Murphy, P. Wheelan, W.
S. Powell // J. Org. Chem. – 1995. – 60 (6). – P. 1806–1813.

37. Groth, U. Enantioselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Indolines via Asymmetric Intramolecular Carbolithiation in the Presence of (-)-Sparteine / U. Groth, P. Köttgen, P. Langenbach, A. Lindenmaier, T. Schütz, M. Wiegand // Synlett. – 2008. – 9. – P. 1301–1304.

38. Narasimhan, N. S. Synthetic Application of Lithiation Reactions; Part XIII. Synthesis of 3-Phenylcoumarins and Their Benzo Derivatives / N. S. Narasimhan, R. S. Mali, M. V. Barve // Synthesis. – 1979. – 11. – P. 906–909.

 Kumar, S. Structure Based Development of Phenylimidazole-Derived Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase / S. Kumar, D. Jaller, B. Patel, J. M. LaLonde, J. B. DuHadaway, W. P. Malachowski, G. C. Prendergast, A. J. Muller // J. Med. Chem. – 2008. – 51 (16). – P. 4968–4977. 40. Pizzuti, M. B. Catalytic asymmetric synthesis of the alkaloid (+)myrtine / M. B. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa // Org. Biomol. Chem. – 2008. – 6 (19). – P. 3464–3466.

41. Chang, F. C. Acyl amides as epimerization reagents / F. C. Chang, R.
T. Blickenstaff // J. Am. Chem. Soc. - 1958. - 80 (11). - 2906-2906.

42. Dakanali, M. Formate ester synthesis via reaction of 2bromoethylamines with dimethylformamide / M. Dakanali, G. K. Tsikalas, H. Krautscheid, H. E. Katerinopoulos // Tetrahedron Lett. – 2008. – 49 (10). – P. 1648-1651.

43. Coppinger, G. M. Preparations of N,N-Dimethylamides / G. M. Coppinger // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – 76 (5). – P. 1372–1373.

44. Balogh-Hergovich, E The oxygenation of flavonol by copper (I) and copper(II) flavonolate complexes. The crystal and molecular structure of bis(flavonolato)copper (II) / E. Balogh-Hergovich, G. J. Speier // Chem. Soc., Chem. Commun. -1991. - 8. - P.551-552.

45. Balogh-Hergovich, E'. Kinetics and mechanism of the Cu(I) and Cu(II) flavonolate-catalyzed oxygenation of flavonol. Functional quercetin 2,3-dioxygenase models / E'. Balogh-Hergovich, J. Kaizer, G. J. Speier // Mol. Catal. A: Chem. – 2000. – 159 (2). – P. 215–224.

46. Balogh-Hergovich, E. Preparation and Oxygenation of (Flavonolato)copper Isoindoline Complexes with Relevance to Quercetin Dioxygenase / E'. Balogh-Hergovich, J. Kaizer, G. J. Speier, G. Huttner, A. Jacobi // Inorg. Chem. – 2000. – 39 (19). – P. 4224–4229.

47. Kadish, K. M.; Syntheses and spectroscopic characterization of (T(p-Me₂N)F₄PP)H₂ and (T(p-Me₂N)F₄PP)M where T(p-Me₂N)F₄PP = the dianion of meso-tetrakis(o,o,m,m-tetrafluoro-p-(dimethylamino)phenyl)porphyrin and M = cobalt(II), copper(II), or nickel(II). Structures of (T(p-Me₂N)F₄PP)Co and mesotetrakis(pentafluorophenyl)porphinatocobalt(II), (TF₅PP)Co / K. M. Kadish, B. C. Han, M. M. Franzen, Araullo-McAdams // C. J. Am. Chem. Soc. – 1990. – 112 (23). – P. 8364–8368.

48. Agarwal, A. Convenient Dimethylamino Amination in Heterocycles and Aromatics with Dimethylformamide / A. Agarwal, P. M. S. Chauhan // Synth. Commun. – 2004. – 34. – P. 2925–2930.

49. Heindel, N. D. Dialkylamino-aminations with dialkylformamides / N.
D. Heindel, P. D. Kennewell // Chem. Commun. – 1969. – 2. – P. 38-38.

50. Watanabe, T. A Convenient Synthesis of Methylamino and Dimethylamino Substituted Aromatic Compounds / T. Watanabe, Y. Tanaka, K. Sekiya, Y. Akita, A. Ohta // Synthesis. – 1980. – 1. – P. 39–41.

51. D'Amico, J. J. 2-Substituted Thiobenzothiazole and Related Compounds. I. Novel Methods for the Preparation of 2,2'-Thiobis(benzothiazoles), 2-(N,N-Disubstituted amino)benzothiazoles, and Related Compounds / J. J. D'Amico, S. T. Webster, R. H. Campbell, C. E. Twine // J. Org. Chem. – 1965. – 30 (11). – P. 3618–3625.

52. Sharma, A. A convenient microwave-assisted desulfitative dimethylamination of the 2(1H)-pyrazinone scaffold using N,N-dimethylformamide / A. Sharma, V. P. Mehta, E. Van der Eycken // Tetrahedron. – 2008. – 64 (11). – P. 2605–2610.

53. Rusina, A. Formation of Rh(I)-Carbonyl Complex by the Reaction with Some Non-alcoholic, Oxygen-containing Solvents / A. Rusina, A. A. Vlc^{*}ek // Nature. – 1965. – 206. – P. 295–296.

54. Serp, P.; Hernandez, M.; Kalck, P. C. R. Acad. Sci. Paris, Serrie IIc: Chimie 1999, 2, 267–272.

55. Coalter, J. N., Cleavage of H–C(sp²) and C(sp²)–X Bonds (X = Alkyl, Aryl, OR, NR₂): Facile Decarbonylation, Isonitrile Abstraction, or Dehydrogenation of Aldehydes, Esters, Amides, Amines, and Imines by $[RuHCl(PiPr_3)_2]_2 / J$. N. Coalter, J. C. Huffman, K. G. Caulton // Organometallics. – 2000. – 19(18). – P. 3569–3578.

56. Serp, P. A Facile Route to Carbonylhalogenometal Complexes (M = Rh, Ir, Ru, Pt) by Dimethylformamide Decarbonylation / P. Serp, M. Hernandez, B. Richard, P. Kalck // Eur. J. Inorg. Chem. –2001. – 9. – P. 2327–2336.

57. Wu, X.; Fast microwave promoted palladium-catalyzed synthesis of phthalides from bromobenzyl alcohols utilizing DMF and $Mo(CO)_6$ as carbon monoxide sources / X. Wu, A. K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman // Tetrahedron Lett. – 2004. – 45 (7). – P. 4635–4638.

58. Wan, Y. Dimethylformamide as a Carbon Monoxide Source in Fast Palladium-Catalyzed Aminocarbonylations of Aryl Bromides / Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg // J. Org. Chem. – 2002. – 67 (17). – P. 6232– 6235.

59. Jin, C. H. Direct Etherification of Alkyl Halides by Sodium Hydride in the Presence of N,N-Dimethylformamide / C. H. Jin, H. Y. Lee, S. H. Lee, I. S. Kim, Y. H. Jung // Synlett. – 2007. – 17. – P. 2695–2698.

60. Serieys, A. Zinc(0)/dimethylformamide-mediated synthesis of symmetrical carboxylic anhydrides from acid chlorides / A. Serieys, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Pe' rez-Luna // Tetrahedron Lett. – 2008. – 49. – P. 5322–5323.

61. Angyal, S. J. An easy synthesis of muco-inositol / S. J. Angyal, L. Odier // Carbohydr. Res. – 1980. – 80 (1). – P. 203–206.

62. Serrano, P. Regio- and Stereoselective Synthesis of Aminoinositols and
 1,2-Diaminoinositols from Conduritol B Epoxide / P. Serrano, A. Llebaria, A.
 Delgado // J. Org. Chem. – 2005. – 70 (20). – P. 7829–7840.

 Liebscher, J. Notiz über eine einfache Synthese von Nitrilen aus Aldehyden / J. Liebscher, H. Hartmann // Zeitschrift fur Chemie. – 1975. – 15. – P. 302.

64. Supsana, P. DMF-Catalysed Thermal Dehydration of Aldoximes: A Convenient Access to Functionalized Aliphatic and Aromatic Nitriles / P. Supsana, T. Liaskopoulos, P. G. Tsoungas, G. Varvounis // Synlett. – 2007. – 17. – P. 2671–2674.

65. Xiang, D. Vilsmeier-Haack Reactions of 2-Arylamino-3-acetyl-5,6dihydro-4H-pyrans toward the Synthesis of Highly Substituted Pyridin-2(1H)-ones / D. Xiang, Y. Yang, R. Zhang, Y. Liang, W. Pan, J. Huang, D. Dong // J. Org. Chem. – 2007. – 72. – P. 8593-8596.

66. Marson, C. M. Reactions of carbonyl compounds with (monohalo) methyleniminium salts (vilsmeier reagents) / C. M. Marson // Tetrahedron. – 1992. – 48 (18). – P. 3659-3726.

67. Thomas, A. D. Vilsmeier–Haack reactions of carbonyl compounds: synthesis of substituted pyrones and pyridines / A. D. Thomas, C. V. Asokan // Tetrahedron. -2004. - 60 (23). -5069-5076.

68. Meth-Cohn, O. A versatile new synthesis of quinolines, thienopyridines and related fused pyridines / O. A. Meth-Cohn, B. Narine // Tetrahedron Lett. – 1978. – 19 (23). – P. 2045-2048.

69. Gangadasu, B. Facile and selective synthesis of chloronicotinaldehydes by the Vilsmeier reaction / B. Gangadasu, P. Narender, S. Bharath Kumar, M. Ravinder, B. Ananda Rao, C. Ramesh, B. China Raju, V. Jayathirtha Rao // Tetrahedron. – 2006. – 62 (35). – P. 8398-8403.

70. Amaresh, R. R. A new and convenient synthesis of 2-imino-2Hpyrancarboxaldehydes from β -ketoamides using Vilsmeier reagent / R. R. Amaresh, P. T. Perumal // Tetrahedron. – 1999. – 55 (26). – P. 8083-8094.

71. Pan, W.; Efficient One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyridin-2(1H)-ones via the Vilsmeier—Haack Reaction of 1-Acetyl,1-carbamoyl Cyclopropanes / W. Pan, D. Dong, K. Wang, J. Zhang, R. Wu, D. Xiang, Q. Liu // Org. Lett. – 2007. – 9 (12). – P. 2421-2423.

72. Jones, G. Comprehensive Heterocylclic Chemistry II / G. Jones, A. Mckillop // Oxford : Pergamon press,1996. – Vol. 5. – 167 p.

73. Jaysinghe, L. N-Methyl-4-hydroxy-2-pyridinone Analogues from Fusarium oxysporum / L. Jaysinghe, H. K. Abbas, M. R. Jacob, W. H. M. W. Herath, N. P. D. Nanayakkara // Nat. Prod. – 2006. – 69 (3). – P. 439-442.

74. Asokan, C. V. A facile method for the synthesis of nicotinonitriles from ketones via a one-pot chloromethyleneiminium salt mediated three-component reaction / C. V. Asokan, E. R. Anabha , A. D. Thomas, A. M. Jose, K. C. Lethesh,

M. Prasanth, K. U. Krishanraj // Tetrahedron Letters. – 2007. – 48 (32). – P. 5641-5643.

75. Tabuchi, Y. Preparation of novel (Z)-4-ylidenebenzo[b]furo[3,2-d][1,3]oxazines and their biological activity / Y. Tabuchi, Y. Ando, H. Kanemura, I. Kawasaki, T. Ohishi, M. Koida, R. Fukuyama, H. Nakamuta, S. Ohta, K. Nishide, Y. Ohishi // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – 17. – P. 3959-3967.

76. Akila, S. The Vilsmeier cyclization of 2'-azido and 2'aminochalcones—a mild one pot synthesis of 2-aryl-4-chloroquinoline and its Nformyl-1,2-dihydro derivatives / S. Akila, S. Selvi, K. Balasubramanian // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P.3465.

77. Bulicz, J. Synthesis and pharmacology of pyrido[2,3-d]pyrimidinediones bearing polar substituents as adenosine receptor antagonists / J.
Bulicz, D. C. G. Bertarelli, D. Baumert, F. Fulle, C. E. Muller, D. Heber // Bioorg.
Med. Chem. - 2006. - Vol. 14. - P.283.

78. Chen, L. Domino reaction of α -acetyl-carbamoyl ketene ditioacetals Vilsmeier reagents: a novel and efficient synthesis of 4-halogenated 2(1H)-pyridinones / L. Chen, Y. L. Zhao, Q. Liu, C. Cheng, C.-R. Piao // J. Org. Chem. – 2007. – 72. – P.9259.

Naik, T. R. R., Synthesis of thieno[2,3-b]benzo [1,8] naphthyridine-2-carboxylic acids under microwave irradiation and interaction with DNA studies / T.
R. R. Naik, H. S. B. Naik, M. Raghavendra, S.G. K. Naik // ARKIVOC. – 2006. – 15. – P. 84.

80. Aghera, V. K. Synthesis, spectral and microbial studies of some novel quinoline derivatives via Vilsmeier-Haack reagent / V. K. Aghera, J. P. Patel, P. H. Parsanian // ARKIVOC. – 2008. – Vol. 12. – P.195.

 Rajanna, K. C. Chloroformylation of N-succinimide and synthesis of enamines — pyrrolone derivatives / M. Moazzam Ali, S. Sana // J. Dispersion. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 25. – P. 17. 82. Gangadasu, B. Facile and selective synthesis of chloronicotinaldehydes
by the Vilsmeier reaction / B. Gangadasu, P. Narender, S. B. Kumar, M. Ravinder,
B. A. Rao, C. Ramesh // Tetrahedron. - 2006. - Vol. 62. - P.8398.

83. Gangjee, A. 6-Substituted 2,4-diamino-5-methylpyrido[2,3-d]pyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductases from *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* and as antitumor agents / A. Gangjee, A. Vasudevan, S. F. Queener, R. L. Kisliuk // J. Med. Chem. – 1995. – 38. – P.1778.

84. Gangjee, A. Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii dihydrofolate reductase inhibitors and antitumor agents: synthesis and biological activities of 2,4-diamino-5-methyl-6-[(monosubstituted anilino)methyl] pyrido[2,3-d]pyrimidines, / O. Adair, S.F. Queener // J. Med. Chem., 1999. – 42. – P.2447.

85. Zhao, L. Efficient synthesis of highly functionalized dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines by a double annulation strategy from α -alkenoyl- α -carbamoyl ketene-(S,S)-acetals / L. Zhao, F. Liang, X. Bi, S. Sun, Q. Liu, J. // Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – P.1094.

 Cuccia, J. S. A novel and efficient synthesis of 4-phenyl-2chloropyrimidines from acetophenone cyanoimines / J. S. Cuccia, L. B. Fleming, D. J. France // Synth. Commun. – 2002. – Vol.32. – P.3011.

87. ArunaKumar, D. B. Synthesis and antimicrobial investigation of some novel phenyl pyrazole, azetidinone and diazenyl ethanone derivatives of benzofurans / D. B. ArunaKumar, G. K. Prakash, M. N. Kumaraswamy, B. P. Nandeshwarappa, B. S. Sherigara, K. M. Mahadevan // Indian J. Chem. – 2007. – 46B. – P. 336-343.

88. Goudarshivannanavar, B. C. A convenient synthesis of 2(2benzo[b]furo)indoles and benzofuropyrazoles / B. C. Goudarshivannanavar, H. Jayadevappa, K. M. Mahadevan // Indian J. Chem. – 2009. – 48B. – 1419-1423.

89. Elgemeie, G. H. Novel Synthesis of 5-Amino-1-arylsulfonyl-4pyrazolin-3-ones as a New Class of N-Sulfonylated Pyrazoles / G. H. Elgemeie, N. H. Metwally // J. Chem. Res, S. – 1999. – 6. – P. 384-385. 90. Garg, H. G. Synthesis and biological activity of 1,5-diphenyl-4arylazopyrazoles and 5,5-dimethylcyclohexane-1,2,3-trione bishydrazones / H. G. Garg, A. Singhal, J. M. L. Mathur // J. Pharm. Sci. – 1973. – 62. – P.494.

91. Kees, K. L. New potent antihyperglycemic agents in db/db mice: synthesis and structure-activity relationship studies of (4-substituted benzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones / K. L. Kees, J. J. Fitzgerald, K. E. Steiner, J. F. Mattes // J. Med. Chem. – 1996. – 39. – P.3920.

92. Gupta, A. K. Synthesis of D-ring Functionalized and D-Benzo/heteroannulated Estrone Derivatives via α-Oxoketene Dithioacetal / A. K. Gupta, K. M. Jadav, B. Patro, H. Ila // Synthesis. – 1995 – P.841.

93. Ahmed, S. An efficient conversion of conjugated oximes into substituted pyridines under Vilsmeier conditions / S. Ahmed, R. C. Boruah // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol.37. – P.8231.

94. Doorenbos, N. J. Steroids. XXX. Indolocholestanes and indolandrostanes / N. J. Doorenbos, M. T. Wu // J. Med. Chem. – 1968.

95. Green, B. The synthesis of steroidal [16α,17α-d]-2'-pyrazolines and [16,17-d]-pyrazoles / B. Green, B. B. L. Jenseen, P. L. Lalan // Tetrahedron. – 1978.
– Vol. 34. – P.1633.

96. Elguero, J. P. Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies In Goya / J.P.
Elguero N. Jagerovic // Targets Heterocycl. Syst. - 2002. - Vol.6 - P.52

97. Wang, K. Efficient and divergent synthesis of fully substituted 1Hpyrazoles and isoxazoles from cyclopropyl oximes / K. Wang, D. Xiang, J. Liu, W. Pan // Org. Lett. – 2008. – Vol. 10 – P.1691.

98. Damodiran, M. Synthesis of highly functionalized oxazines by Vilsmeier cyclization of amidoalkyl naphthols / M. Damodiran, N. Panneer Selvam,
P. T. Perumal // Tetrahedron Lett. – 2009. – 50 (39). – P. 5474-5478.

99. Wang, B. D.; Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNAbinding properties of the Ln(III) complexes with ethylenediiminobi(6hydroxychromone-3-carbaldehyde) Schiff-base / B. D. Wang, Z. Y. Yang, D. D. Qin, Z. N. Chen // J. Photochem. Photobiol. A Chem. – 2008. – 194 (1). – P. 49-58. 100. Tang, X. Y. Vilsmeier-Haack reaction of 1-cyclopropyl-2arylethanones / X.Y. Tang, M., Shi, // J.Org. Chem. – 2008. – 73. – P.8317.

101. Su, W. K. A simple and efficient procedure for the beckmann rearrangement of oxime using bis-(trichloromethyl) carbonate/DMF / W. K. Su, Y. Zhang, J. J. Li, P. Li // Org. Prep. Proced. Int. – 2008. – 40. – P. 543-550.

102. Vishnu, P. Visible-Light-Driven Beckmann Rearrangement // P. Vishnu, Srivastava, Arvind K. Yadav, Lal Dhar S. Yadav. // Synlett. – 2014. – 25. – P. 0665–0670.

103. Moore, James A. A direct synthesis of 4-amincquinolines / James A.
Moore, L. D. Kornreich // Tetrahedron Letters. – 1963. – 20. – P. 1277-1281.

104. Tang, J. The Divergent Transformations of Aromatic o-Aminonitrile with Carbonyl Compound / J. Tang, J. Li, L. Zhang, S. Ma, D. Shi, Q. Zhang, L. Yang, X. Wang, X. Liu, C. Liu. // J. Heterocyclic Chem. – 2012. – 49. – P. 533.

105. Ершов, О. В. Иминолактон-лактамная перегруппировка в реакциях γ-оксонитрилов / О. В. Ершов, М. Ю. Иевлев // Химия гетероцикличсеких соединений. – 2017. – 53(9). – Р. 948–952.

106. Упадышева, А.В. Рециклизация 2,2-дизамещенных-4(3H)-оксо и 4-хлор-1,2-дигидропиримидинов в производные 4-аминопиридина / А.В. Упадышева, Н.Д. Григорьева, Ю.С. Рябокобылко, А.П. Знаменская // Химия гетероциклических соединений. – 1983. – № 1. – С.107-111.

107. Фарат, О. К. Реакції заміщених 2-спіро-піримідин-4-онів [Текст]: дис. канд. хім. наук.: 02.00.03: захищена 26.10.12: затвердж. 01.03.13 / Фарат Олег Костянтинович. – Дніпропетровськ, 2012. – 135 с.

108. Zigeuner G. Über das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)chinazolin]-4'(3'H)-on / G. Zigeuner, G. Gübitz // Monatsh. Chem. – 1970. – №101. – S. 1547-1558.

109. Zigeuner, G. Zur Reaction von cyclischen Ketonen mit Thionarnstoff bzw. Ammonrhodanid / G. Zigeuner, G. Gübitz, V. Ezenreich // Monatsh. Chem. – 1970. – № 101. – S. 1686-1695. 110. Упадышева, А. В. Внутримолекулярная перегруппировка бициклических 2,2-дизамещенных 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов под действием полифосфорной кислоты / А. В. Упадышева, Н. Д. Григорьева, А. П. Знаменская // Химия гетероциклических соединений. – 1977. – №11. – С. 1549-1553.

111. Stambach, J. F. Rearrangement of 1-Oxa-5-azabicyclo[5.5]undec-2-en4-ones to 5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2(1*H*]-ones / J. F. Stambach, L. Jung, R. Hug
// Synthesis. – 1998. – 3. – P. 265-266.

112. Masatoshi, Y. Reaction of Spiro[piperidine-4, 2'-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroquinazolin)]-4'-ones with Acid Anhydrides. I. / Y. Masatoshi, J. Horiuchi, Y. Takeuchi // Chem. Pharm. Bull. – 1980. – Vol.28 (9). – P. 2623-2628.

113. Masatoshi, Y. Reaction of 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolin-4-ones with Acid Anhydride. II. / Y. Masatoshi, J. Horiuchi, Y. Takeuchi // Chem. Pharm. Bull. – 1981. – Vol. 29 (10). – P. 3055-3059.

114. Masatoshi, Y. Reaction of 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolin-4-ones with Acid Anhydride. III. / Y. Masatoshi, J. Horiuchi, Y. Takeuchi // Chem. Pharm. Bull. –1981. – 29 (11). – P. 3124-3129.

115. Markov, V. I. Rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro(cyclo-hexane-1,2'-quinazo-lin)-4'(3'H)-one during Vilsmeier reaction / V. I Markov, O. K.
Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaya // Mendeleev Commun. – 2012.– № 22. –P.101-102.

116. Markov, V. I. Synthesis and formylation of substituted 2spiropyrimidin-4-ones and related compounds / V. I Markov, O. K. Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaya, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. -2013. $- N_{\odot} 8$. - P. 1158.

117. Yoshizawa, K. Efficient solvent-free Thorpe reactions / K. Yoshizawa,
S. Toyota, F. Toda // Green Chemistry. – 2002. – 4. – P. 68–70.

118. Schramm, S. Einfache Darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen /
S. Schramm, E. Gründemann // Journal für Praktische Chemie. – 1984. – № 326. –
S. 279-286.

119. Dimroth, K. Uric Zur Cyanmethylierung schwach basischer Amine / K.
Dimroth, H. Untera // European Journal of Inorganic Chemistry. – 1965. – Vol. 98,
№ 12. – P. 3902-3906.

120. Cavalla, J. F. 3 - Amino-4-cyano-3-pyrrolines: their Hydrolysis to 3-Pyrrolidones and their Reaction with Hydrogen Sulphide / J. F. Cavalla // Journal of the Chemical Society. – 1962. – P. 4664-4672.

121. Cavalla, J. F. 5-Amino-4-ciano-5-pirrolinees: their conversion to pirrolo[3,4-d]pyrimidines / J. F. Cavalla // Tetrahedron Letters. – 1964. – № 39. – P. 2807-2808.

122. Cavalla, J. F. Substituted Pyrrolo[3,4-d]pyrimidines : their Preparation from 3-Amino- 4-cyano-3- pyrrolines / J. F. Cavalla, A. D. Willis // Journal of the Chemical Society. – 1967. – P. 693-697.

123. Reactivity of substituted 2-spiropyrimidin-4-ones under Vilsmeier-Haack conditions / S. A. Varenichenko, O. K. Farat, V. I Markov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – № 11. – P. 1602-1607.

124. Bischoff C. Zur Cyanethylierung von Hydrochinazolinonen / C.
Bischoff, E. Schröder, E. Gründemann // J. prakt. Chem. – 1984. – № 326. – S. 849-852.

125. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность 4-метил-1,5-диазаспиро[5.5]ундек-3-ен-2-она и его производных / С. А. Варениченко, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), В. И. Марков // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т.4. – С. 8-13.

126. Supsana, P. DMF-Catalysed Thermal Dehydration of Aldoximes: A Convenient Access to Functionalized Aliphatic and Aromatic Nitriles / P. Supsana, T. Liaskopoulos, P. G. Tsoungas, G. Varvounis // Synlett . – 2007. – 17. – P. 2671–2674.

127. Soler-Lypez, M. Towards Alzheimer's root cause: ECSIT as an integrating hub between oxidative stress, inflammation and mitochondrial dysfunction. Hypothetical role of the adapter protein ECSIT in familial and sporadic

Alzheimer's disease pathogenesis / M. Soler-Lypez, N. Badiola, A. Zanzoni, P. Aloy // Bioessays. – 2012. – 34. – P. 532-541.

128. Schneider, L. S. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer1s disease: An appraisal from 1984 to 2014 / L. S. Schneider, F. Mangialasche, N. Andreasen, H. Feldman, E. Giacobini, R. Jones, V. Mantua, P. Mecocci, L. Pani, B. Winblad, et al.. // J. Intern. Med. – 2014. – 275. – P. 251–283.

 Reale, M. Selective acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors reduce amyloid-beta ex vivo activation of peripheral chemo-cytokines from Alzheimer1s disease subjects: Exploring the cholinergic anti-inflammatory pathway / M. Reale, M. Di Nicola, L. Velluto, C. D'Angelo, E. Costantini, D. K. Lahiri, M. A. Kamal, Q. S. Yu, N. H. Greig // Curr. Alzheimer Res. – 2014. – 11. – P. 608–622.

130. Aldo, A. 4-Aminopyridine derivatives with antiamnesic activity / A. Aldo, A. Leonia, A. Locatellia, R. Morigia, M. Rambaldia, C. Pietrab, G. Villetti // Eur. J. Med. Chem. -2000. – Vol. 35. – P. 77–82.

131. Denny, W. A. Potential antitumor agents. 36. Quantitative relationships between experimental antitumor activity, toxicity, and structure for the general class of 9-anilinoacridine antitumor agents / W. A. Denny, B. F. Cain, G. J. Atwell, C. Hansch, A. Panthananickal, A. Leo // Journal of Medicinal Chemistry. – 1982. – Vol. 25, No 3. – P. 276-315.

132. Baguley, B. C. Synthesis, antitumor activity, and DNA binding properties of a new derivative of amsacrine, N-5-dimethyl-9-[(2-methoxy-4-methylsulfonylamino)phenylamino]-4-acridinecarboxamide / B. C. Baguley, W. A. Denny, G. J. Atwell, G. J. Finlay, G.W. Rewcastle, S. J. Twigden, W. R. Wilson // Cancer Research. – 1984. – Vol. 44, No 8. – P. 3245-3251.

133. Nelson, E. M. Mechanism of antitumor drug action: poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)methanesulfon-m-anisidide / E. M. Nelson, K. M. Tewey, L. F. Liu // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1984. –Vol. 81, N_{2} 5. – P. 1361-1365.

134. Prommier, Y. F. Cancer chemotherapy and biotherapy / Y. F. Prommier. – Philadelphia : Lippincott William and Wilkins, 2006. – 451-475 p.

135. Ulrich, H. The Chemistry of Imidoyl Halides / H. Ulrich // N.Y.: Plenum Press. – 1968. – 301 p.

136. Cook, A. H. Experiments in the piperidine series. Part1 / A. H. Cook,K. J. Reed // J. Org. Chem. - 1945. - P.399-402.

137. Kato, T. Studies of ketene and its derivatives. 76. reactions of acetoacetamide and beta-aminocrotonamide / T. Kato, M. Noda // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – № 24. – P. 303.

138. Wang, S. Scaffold Diversity Inspired by the Natural Product Evodiamine: Discovery of Highly Potent and Multitargeting Antitumor Agents / S. Wang, K. Fang, G. Dong, S. Chen, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng // J. Med. Chem. – 2015. – 58 (16). – P. 6678-6696.

139. Bergeron, R. J. Synthesis and Biological Evaluation of Naphthyldesferrithiocin Iron Chelators / R. J. Bergeron, J. Wiegand, M. Wollenweber, J. S. McManis, S. E. Algee, K. Ratliff-Thompson // J. Med. Chem. – 1996. – 39 (8). – P. 1575-1581.

140. Farat, O. K. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier–Haack reagent / O. K. Farat, I. V. Ananyev, S. A. Varenichenko, E. V. Zaliznaya, V. I. Markov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – 55 (1). – P. 38–46.

141. Farat, O. K. Vilsmeier-Haack reagent: An efficient reagent for the transformation of substituted 1,3-naphthoxazines into xanthene-type dyes / O. K. Farat, I. V. Ananyev, S. A. Varenichenko, A. L. Tatarets, V. I. Markov // Tetrahedron. – 2019. – N_{2} 75. – P. 2832-2842.

142. Coates, L. V.; The preparation and antifungal activity of some salicylic acid derivatives / L. V. Coates, D. J. Drain, K. A. Kerridge, F. J. Macrae, K. Tattersall // J. Pharm. Pharmacol. – 1957. – 9 (1). – P. 855-863.

143. Hughes, E. C. 6-Bromo-2-phenyldihydro-1:3-benzoxazine-4-one and related derivatives / E. C. Hughes, A. W. Titherley // J. Chem. Soc., Trans. – 1911. – 99. – P. 23-28.

144. Capilato, J. N. Development of a novel series of non-natural triaryl agonists and antagonists of the Pseudomonas aeruginosa LasR quorum sensing receptor / J. N. Capilato, S. Philippi, T. Reardon, A. McConnell, D. Oliver, A. Warren, J. Adams, C. Wu, L. Perez // J. Bioorg. Med. Chem. -2017. -25(1). - P. 153-165.

145. Farat, O. K. Rearrangement of substituted 1,3-benzoxazines into xanthene-type compounds / S. A. Varenichenko, E. V. Zaliznaya, V. I. Markov // Укр. Хім. Журн. – 2020. – 86 (2). – Р. 111-122.

146. Farat, O. K. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines / O. K. Farat, V. I. Markov, S. A. Varenichenko, V. V. Dotsenko, A. V. Mazepa // Tetrahedron.–2015. 71. – P. 5554-5561.

147. Фарат, О. К. Синтез похідних тетрагідроакридину в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака / О. К. Фарат, Е. В. Залізна, С. А. Варениченко, В. І. Марков // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2020. – 1. – Р. 92-96.

148. Kondo, K. 2-Substituted 2,3-Dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones: Novel Auxiliaries for Stereoselective Synthesis of 1-α-Methylcarbapenems / K.
Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki // J. Org. Chem. – 1997. – 62.
– P. 2877-2884.

149. Zefirov, Yu V. Van der Waals radii and their application in chemistry /
Yu. V. Zefirov, P. M. Zorkii // Russ. Chem. Rev. – 1989. – 58 (5). – P. 421-440.

150. Matta, C. F. The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design / C. F. Matta, R. J. Boyd. Weinheim : Wiley-VCH Verlag, 2007. – 527 p.

151. Van Allan, J. A. The reaction of some 4-pyrones with activated isocyanates / J. A. Van Allan, S. C. Chang, G. A. Reynolds // J. Heterocycl. Chem. – 1974. – 11 (2). – P. 195-198.

152. Keri, R. S. Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's
disease / R. S. Keri, C. Quintanova, S. M. Marques, A. R. Esteves, S. M. Cardoso, M. A. Santos // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013.– 21. – P. 4559-4569.

153. Hu, M. K. A facile synthesis of bis-tacrine isosteres / Lu C.F. Tetrahedron Letters. – 2000. – 41. – P. 1815-1818.

154. Пат. 2769837A US (Cl. 260-559) 3,5-Diisopropylsalicylamide / Sahyun, M., Faust, J. A. – № 324832 ; заявл. 08.12.1952; опубл. 06.11.1956. – 1 р.

155. Horrom, B. W. The Condensation of Salicylamide with Aldehydes and Ketones B. W. Horrom, H. E. Zaugg // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – 72 (2). – P. 721-724.

156. Gammill, R. B. A new amine catalyzed synthesis of 2-substituted 2,3dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones / R. B. Gammill // J. Org. Chem. – 1981. – 46 (16). – P. 3340-3342.

157. Schulte, K. E. Synthese und Eigenschaften einiger Naphthoxazinone /
K. E. Schulte, V. Weissenborn, H. H. Brandt // Arch. Pharm. – 1978. – 311 (7). – P.
621-628.

158. Irvine, J. L. A General Synthesis of Substituted 2,3-Dihydro-4 H-1,3benzoxazin-4-ones / J. L. Irvine, C. Piantadosi // Synthesis. – 1972. – 10. – P. 568-569.

159. Пат. 0635488A2 DE 205/08, C07D 217/24 Novel process for preparing azetidinone compound and novel starting compound therefor. / Iwasaki Tameo, Kondo Kazuhiko, Ohmizu Hiroshi; Hoffmann, Eitle & Partner; - № 94109711.5; заявл. 23.06.94; опубл. 25.01.95. - 21 с. Пріоритет (JP) - № 151899/93 від 23.06.93.

160. Carlier, P. R. Evaluation of short-tether Bis-THA AChE inhibitors. A further test of the dual binding site hypothesis / P. R. Carlier, Y. F. Han, E. S.-H Chow, C. P.-L. Li, H. Wang, T. X. Lieu, H. S. Wong, Y.-P Pang // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – 7 (2). – P. 351-357.

161. Hu, M.-K. A facile synthesis of bis-tacrine isosteres / M.-K. Hu, C.-F. Lu // Tetrahedron Lett. – 2000. – 41 (11). – P. 1815-1818.

162. Huggill, H.P.W. The bromination of some 4-quinolones / H.P.W. Huggill, S.G.P. Plant // Journal of the Chemical Society. – 1939. – P. 784-787.

163. Son, J. K. A Modified Niementowski Reaction for the Synthesis of 4-Hydroxyquinoline and Its Related Compounds / J. K. Son, S. I. Kim, Y. Jahng // Heterocycles. – 2001. – 55 (10). – P. 1981-1986.

164. Sheldrick, G. M. A short story of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P. 112-122.

165. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2015. – C71. – P. 3-8.

166. Amin, K. M. Synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking study of novel quinazoline derivatives as parp-1 inhibitors / K. M. Amin, M. M. Anwar, M. M. Kamel, E. M. M. Kassem, Y. M. Syam, S. A. Elseginy // Acta Poloniae Pharmaceutica c Drug Research. – 2013. – 70 (5). – P. 833-849.

167. Sarfraz, M. Synthesis, biological evaluation and docking studies of 2,3dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as inhibitors of cholinesterases / M. Sarfraz, N. Sultana, U. Rashid, M. S. Akram, A. Sadiq, M. I. Tariq // Bioorganic Chemistry. – 2017. – 70. – P. 237-244.

168. Badolato, M. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one as a privileged scaffold in drug design / M. Badolato, F. Aiello, N. Neamat // RSC Adv. – 2018. – 8. – P. 20894-20921.

169. Tang, J. The Divergent Transformations of Aromatic o-Aminonitrile with Carbonyl Compound / J. Tang, J. Li, L. Zhang, S. Ma, D. Shi, Q. Zhang, L. Yang, X. Wang, X. Liu, C. Liu // J. Heterocycl. Chem. – 2012. – 49 (3). – P. 533-542.

170. Facile and One-Pot Synthesis of 1,2-Dihydroquinazolin-4(3H)-ones via
Tandem Intramolecular Pinner/Dimroth Rearrangement / J. Tang, D. Shi, L. Zhang,
Q. Zhang, J. Li // Synth. Commun. – 2010. – 40 (5). – P. 632-641.

171. Zhang, L. 2-Methyl-2-phenyl-1,2-dihydroquinazolin-4(3H)-one / L. Zhang, X. Yang, D. Shi, J. Chen // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online. – 2008. – E64. – o450.

172. Borase, P. N. A choline hydroxide catalyzed synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones in an aqueous medium / P. N. Borase, P. B. Thale, G. S. Shankarling // RSC Adv. – 2016. – 6 (67). – P. 63078-63083.

173. Wy, X. Base mediated synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones from 2-aminobenzonitriles and aromatic aldehydes in water / X. Wy, S. Oschatz, A. Block, A. Spannenberg, P. Langer, Org. Biomol. Chem. – 2014. – 12. – P. 1865-1870.

174. Chai, H. N-Heterocyclic Carbene-catalyzed Reactions of o-Aminonitriles with Carbonyl Compounds Approach to 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones / H. Chai, J. Li, L. Yang, M. Liu, D. Yang, Q. Zhang, D. Shi // Chin. J. Chem. – 2014. – 32 (9). – P. 865-870.

175. Balakumar, C. Synthesis, anti-inflammatory evaluation and docking studies of some new fluorinated fused quinazolines / C. Balakumar, P. Lamba, D. P. Kishore, B. L. Narayana, K. V. Eao, K. Rajwinder, A. R. Rao, B. Shireesha, B. Narsajah // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – 45 (11). – P. 4904-4913.

176. Desroses, M. A new concise synthesis of 2,3-dihydroquinazolin4(1H)-one derivatives / M. Desroses, M. Scobie, T. Helleday // New J. Chem. – 2013. –37.
– P. 3595-3597.

177. Tamoradi, T. Synthesis of Polyhydroquinoline, 2,3-Dihydroquinazolin4(1H)-one, Sulfde and Sulfoxide Derivatives Catalyzed by New Copper Complex Supported on MCM-41 / T. Tamoradi, M. Ghadermazi, A. Ghorbani-Choghamaran // Catalysis Letters. – 2019. – 149. – P. 2645–2646.

178. Monreal, I. Eco-Friendly Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)ones Catalyzed by FeCl₃/Al₂O₃ and Analysis of Large 1 H NMR Diastereotopic Effect / I. Monreal, M. Sánchez-Castellanos, K. Ramírez-Gualito, G. Cuevas, K. A. Espinozaa, I. A. Rivero. // J. Braz. Chem. Soc. – 2018. – P. 1-8.

179. Saroja, N. Microwave assisted synthesis of 2-aryl-2,3dihydroquinazolin-4-(1H)-ones and 5-aryl-5,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-1Hpyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-(4H)-ones devoid of solvent / N. Saroja, E. Laxminarayana, K. R. S. Prasad // Indian J. Heterocycl. Chem. – 2014. – 24 (1). – P. 67–70.

180. Mphahlele, M. J. 2-Aryl-6,8-dibromo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones as substrates for the synthesis of 2,6,8-triarylquinazolin-4-ones / M. J. Mphahlele, M. M. Maluleka, T. Khoza // Bull. Chem. Soc. Ethiop. – 2014. – 28 (1). – P. 81–90.

181. Ghorbani-Choghamarani, A. Green and one-pot three-component synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones promoted by citric acid as recoverable catalyst in water / A. Ghorbani-Choghamarani, T. Taghihour // Lett. Org. Chem. -2011. - 8 (7). - P. 470–476.

182. Li, S-Ch. Photochemical synthesis of indazolo[3,2-*b*]quinazolines and their redox-switching properties / S.-Ch. Li, W.-F. Jhang, T.-J. Liou, D.-Y. Yang // Dyes and Pigments. – 2015. – 114. – P. 259–266.

183. Safari, J. Environmentally friendly synthesis of 2-aryl-2,3dihydroquinazolin-4(1H)-ones by novel Co-CNTs as recoverable catalysts / J. Safari, S. Gandomi-Ravandi, Comptes Rendus Chim. – 2013. – 16 (12). – P. 1158-1164.

184. H. R. Shaterian and A. R. Oveisi, Chin. J. Chem., 2009, 27, 2418-2422.

185. Wang, J. Poly(4-vinylpyridine) supported acidic ionic liquid: A novel solid catalyst for the efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones under ultrasonic irradiation / J. Wang, Y. Zong, R. Fu, Y. Niu, G. Yue, Z. Quan, X. Wang, Y. Pan // Ultrason. Sonochem. – 2014. – 21 (1). – P. 29-34.

186. Karimi-Jaberi, Z. Rapid synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1*H*)quinazolinonesusing boric acid or sodium dihydrogen phosphateunder solvent-free conditions / Z. Karimi-Jaberi, L. Zarei // S. Afr. J. Chem. – 2012. – 65 (1). – P. 36-38.

187. Ding, Q. Tandem synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones on grinding under solvent-free conditions / Q. Ding, J. Zhang, J. Chen, M. Liu, J. Ding, H. Wu // J. Heterocycl. Chem. – 2012. – 49 (2). – P. 375-380.

188. Ningdale, V. B. An efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)ones: A natural approach . V. B. Ningdale, U. N. Chaudhary, K. A. Shaikh // Arch. Appl. Sci. Res. – 2013. – 5. – P. 82–87.

189. Zhaleh, S. Green protocol for synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones: lactic acid as catalyst under solvent-free condition / S. Zhaleh, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou // Res. Chem. Intermed. – 2016. – 42. – P. 6381-6390.

190. Maitraie, D. A simple and facile method for the synthesis of novel 5/7 trifluoromethyl-substituted 4(3H)-quinazolone regioisomers / D. Maitraie, G. Venkat Reddy, V. V. V. N. S. Rama Rao, S. Ravi Kanth, P. Shanthan Rao, B. Narsaiah // J. Fluorine Chem. – 2002. – 118 (1-2). – P. 73-79.

191. Yale, H. L. Substituted 2,3-Dihydro-4(1H)-quinazolinones A New Class of Inhibitors of Cell Multiplication / H. L. Yale, M. Kalkstein // J. Med. Chem. – 1967. – 10. – P. 334-336.

Bonola, G. 2,3-Dihydro-4(1H)-quinazolinone derivatives / G. Bonola,
E. Sianesi // J. Med. Chem. – 1970. – 13 (2). – P. 329-332.

193. Sharma, S. D. Synthesis of 3-Oxa- and 3-Aza-1-dethiacepham Analogs
/ S. D. Sharma, V. Kaur // Synthesis. – 1989. – 9. – P. 677-680.

194. Hour, M. 6-Alkylamino- and 2,3-Dihydro-3'-methoxy-2-phenyl-4quinazolinones and Related Compounds: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization / M. Hour, L. Huang, S. Kuo, K. Bastow, Y. Nakanishi, E. Hamel, K. Lee // J. Med. Chem. – 2000. – 43 (23). – P. 4479-4487.

195. Пат. 6479499 B1 CША, C07D 239/91; A61K 31/517. 2-Phenyl-4quinazolinone compounds, 2-phenyl-4-alkoxy-quinazoline compounds and their pharmaceutical compositions / S. Kuo, M. Hour, L. Huang and K. Lee. - № 09/605618; заявл. 28.07.2000; опубл. 12.11.2002. - 23 р.

196. Zeng, L. Iodine: Selectively promote the synthesis of mono substituted quinazolin-4(3H)-ones and 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones in one-pot / L. Zeng,
C. Cai // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – 47 (5). – P. 1035-1039.

197. Rostamizadeh, S. Synthesis of New 2-Aryl Substituted 2,3-Dihydroquinazoline-4(1H)-ones Under Solvent-Free Conditions, Using Molecular Iodine as a Mild and Efficient Catalyst / S. Rostamizadeh, A. M. Amani, R. Aryan, H. R. Ghaieni, N. Shadjou // Synth. Commun. – 2008. – 38. – P. 3567-3576.

198. Wang, M. Strontium chloride-catalyzed one-pot synthesis of 2,3dihydroquinazolin-4(1H)-ones in protic media / M. Wang, T. T. Zhang, Y. Liang, J. J. Gao // Chin. Chem. Lett. – 2011. – 22 (12). – P. 1423-1426.

199. Chen, J. Gallium(III) triflate-catalyzed one-pot selective synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and quinazolin-4(3H)-ones / J. Chen, D. Wu, F. He, M. Liu, H. Wu, J. Ding, W. Su // Tetrahedron Lett. – 2008. – 49 (23). – P. 3814-3818.

200. Zhu, X. Efficient Cu(OTf)₂Cu(OTf)₂-catalyzed synthesis of novel and diverse 2,3-dihydroquinazolin-4(1HH)-ones / X. Zhu, S. R. Kang, L. Xia, J. Lee, N. Basavegowda, Y. R. Lee // Mol. Diversity. – 2015. – 19. – P. 67-75.

201. Sancineto, L. Computer-Aided Design, Synthesis and Validation of 2Phenylquinazolinone Fragments as CDK9 Inhibitors with Anti-HIV-1 Tat-Mediated
Transcription Activity / L. Sancineto, N. Iraci, S. Massari, V. Attanasio, G. Corazza,
M. L. Barreca, S. Sabatini, G. Manfroni, N. R. Avanzi, V. Cecchetti, C.
Pannecouque, A. Marcello, O. Tabarrini // ChemMedChem. – 2013. – 8 (12). – P.
1941-1953.

202. Пат. 3651061 США, C07D 51/48. 2,3-Dihydro-2-(1-Naphthyl)-4(1H)quinazoline and the 6-chloroanalog / R. J. Ericsson and E. Reif. - № 30267 ; заявл. 20.04.1970; опубл. 21.03.1972. – 4 р.

203. Nikpassand, M. 3,3'-(butane-1,4-diyl)bis(1,2-dimethyl-1H-imidazol-3ium) dibromide [BDBIm] Br-An efficient reusable ionic liquid for the microwaveassisted synthesis of quinazolinones / M. Nikpassand, L. Zare Fekri, K. F. Sina, S. Z. Abed, O. Marvi // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – 85 (8). – P. 1959-1964.

204. Gupta, A. D. One-pot Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones under Catalyst- and Solvent-free Conditions S. Samanta and A. K. Mallik // Org. Prep. Proced. Int. – 2015. – 47 (5). – P. 356-360.

205. Narasimhulu, M. Ethylenediamine diacetate-catalyzed threecomponent reaction for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and their spirooxindole derivatives / M. Narasimhulu, Y. R. Lee // Tetrahedron. – 2011. – 67 (49). – P. 9627-9634.

206. Baghbanzadeh, M. Water-Accelerated Synthesis of Novel Bis-2,3dihydroquinazolin-4(1H)-one Derivatives / M. Baghbanzadeh, P. Salehi, M. Dabiri, G. Kozehgary // Synthesis. – 2006. – 2. – P. 344-348.

207. Chen, B. Efficient synthesis of 2,3-disubstituted-2,3dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by dodecylbenzenesulfonic acid in aqueous media under ultrasound irradiation / B. Chen, J. Li, G. Chen // Ultrason. Sonochem. – 2015. – 23. – P. 59-65.

208. Song, Z. A novel catalyst cobalt m-nitrobenzenesulfonate-catalyzed highly efficient synthesis of substituted-quinazolin-4(1H)-ones / Z. Song, X. Wan, S. Zhao // Indian J. Chem. Technol. – 2012. – 19 (2). – P. 118-123.

209. Mekala, R. Efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by titanium silicon oxide nanopowder in aqueous media / R. Mekala, M. V. Madhubabu, G. Dhanunjaya, S. Regati, K. B. Chandrasekhar, J. Sarva // Synth. Commun. – 2017. – 47 (2). – P. 121-130.

210. Maloshitskaya, O. A. A comparison of ring-chain tautomerism in heterocycles derived from 2-aminobenzenesulfonamide and anthranilamide / O. A. Maloshitskaya, J. Sinkkonen, V. V. Alekseyev, K. N. Zelenin, K. Pihlaja // Tetrahedron. – 2005. – 61 (30). – P. 7294-7303.

211. Qiao, R. Z. A facile synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1H)quinazolinones in 2,2,2-trifluoroethanol / R. Z. Qiao, B. L. Xu, Y. W. Wang // Chin. Chem. Lett. – 2007. – 18 (6). – P. 656-658.

212. Zheng, Y. Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of 5-Phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolin-3-amines / Y. Zheng, M. Bian, X. Deng, S. Wang, Z. Quan // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – 346 (2). – P.119-126.

213. Yerram, P. Polyethylene glycol (PEG-400) as a medium for novel and efficient synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives / P. Yerram, R. Chowrasia, S. Seeka, S. J. Tangenda // Eur. J. Chem. – 2013. – 4 (4). – P. 462-466.

214. Ramesh, R. Glycerol assisted eco-friendly strategy for the facile synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1H-pyrazol-5-ols) and 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones under catalyst-free conditions / R. Ramesh, N. Nagasundaram, D. Meignasundar, P. Vadivel, A. Lalitha // Res. Chem. Intermed. – 2017. - 43 (3). – P. 1767-1782.

215. Rostamizadeh, S. Synthesis of Some Novel 2-Aryl-Substituted 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones under Solvent-Free Conditions Using MCM-41-SO₃H as a Highly Efficient Sulfonic Acid / S. Rostamizadeh, A. M. Amani, G. Mahdavinia, H. Sepehrian, S. Ebrahimi. – Synthesis. – 2010. – 8. – P. 1356-1360.

216. Shokrolahi, A. Sulfonated Porous Carbon (SPC): An efficient and recyclable solid acid catalyst for one-pot three-component synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones under solvent-free conditions / A. Shokrolahi, A. Zali, M. A. Zare, K. Esmaeilpour // Iran. J. Catal. – 2012. – 2. – P. 91-94.

217. Sivaguru, P. Synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones using boric acid-functionalized MCM-41 as a novel heterogeneous catalyst under solvent-free condition / P. Sivaguru, K. Parameswaran, M. Kiruthiga, P. Vadivel, A. Lalitha // J. Iran. Chem. Soc. -2015. -12(1). -P. 95-100.

218. Shaterian, H. R. New applications of cellulose-SO3H as a biosupported and biodegradable catalyst for the one-pot synthesis of some threecomponent reactions / H. R. Shaterian, F. Rigi // Res. Chem. Intermed. -2014. -40(8). -P. 2983-2999.

219. Shaterian, H. R. Synthesis of 2,3-Dihydroquinazoline-4(1H)-ones / H.
R. Shaterian, A. R. Oveisi, M. Honarmand // Synth. Commun. – 2010. – 40 (8). – P.
1231-1242.

220. Shaterian, H. R. New applications of phosphoric acid supported on alumina ($H_3PO_4-Al_2O_3$) as a reusable heterogeneous catalyst for preparation of 2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-ones, 2H-indazolo[2,1-b]phthalazinetriones, and benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidines / H. R. Shaterian, N. Fahimi and K. Aziz // Res. Chem. Intermed. – 2014. – 40 (5). – P. 1879-1898.

221. Chinigo, G. M. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-2arylquinazolin-4-ones: Methodology and Application to a Potent Fluorescent Tubulin Inhibitor with Anticancer Activity / G. M. Chinigo, M. Paige, S. Grindrod, E. Hamel, S. Dakshanamurthy, M. Chruszcz, W. Minor, M. L. Brown // J. Med. Chem. – 2008. – 51 (15). – P. 4620-4631.

222. Zhang, J. CuO nanoparticles catalyzed simple and efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and quinazolin-4(3H)-ones under ultrasound irradiation in aqueous ethanol under ultrasound irradiation in aqueous ethanol / J. Zhang, D. Ren, Y. Ma, W. Wang, H. Wu // Tetrahedron. – 2014. – 70 (34). – P. 5274-5282.

223. Safari, J. Application of the ultrasound in the mild synthesis of substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by heterogeneous metal–MWCNTs nanocomposites / J. Safari, S. Gandomi-Ravandi // J. Mol. Struct. –2014. – 1072. – P. 173-178.

224. Rueping, M. Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Catalytic Enantioselective Synthesis of Highly Biologically Active Dihydroquinazolinones / M. Rueping, A. P. Antonchick, E. Sugiono, K. Grenader // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – 48 (5). – P. 908-910.

225. Honjo, T. A Doubly Axially Chiral Phosphoric Acid Catalyst for the Asymmetric Tandem Oxyfluorination of Enamides / T. Honjo, R. J. Phipps, V. Rauniyar, D. Toste // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – 51(38). – P. 9684-9688.

226. Huang, D. Highly Enantioselective Synthesis of Dihydroquinazolinones Catalyzed by SPINOL-Phosphoric Acids / D. Huang, X. Li, F. Xu, L. Li, X. Lin // ACS Catal. – 2013. – 3 (10). – P. 2244-2247.

227. Surpur, M. P. Expeditious One-Pot and Solvent-Free Synthesis of Dihydroquinazolin-4(1H)-ones in the Presence of Microwaves / M. P. Surpur, P. R. Singh, S. B. Patil, S. D. Samant // Synth. Commun. – 2007. – 37 (12). – P. 1965-1970.

228. Safari, J. Microwave-accelerated three components cyclocondensation in the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones promoted by Cu-CNTs / J. Safari, S. Gandomi-Ravandi // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2013. – 371. – P. 135–140.

229. Safari, J. Efficient synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)ones in the presence of nanocomposites under microwave irradiation / J. Safari, S. Gandomi-Ravandi // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2014. – 390. – P. 1-6.

230. Reibenweber, V. G. Oxidation von Isatinen zu Isatosaureanhydriden und 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazinen / V. G. Reibenweber, Dietrich Mangold // Angew. Chem. – 1980. – 92 (3). – P. 196-197.

231. Somasekhara, S. Derivatives of 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-4-one /
S. Somasekhara, V. S. Dighe, S. L. Mukherjee // Curr. Sci. – 1964. – 33 (21). – P. 645-646.

232. Губен, И. Методы органической химии : Практикум / И. Губен. –М. : Глав. Ред. Хим. Лит., 1935. – С. 367.

233. Ziegler, E. Synthesen von heterocyclen, 55. Mitt.: Über reactionen mit salicylsäurechlorid / E. Ziegler, H. D. Hanus // Chemische Berichte. – 1964. – 95 (4-5). – P. 1053-1056.

234. Reissert, A. Zur Kenntnis des o-Amido-benzonitrils / A. Reissert, F. Grube // Chemische Berichte. – 1909. – 42 (3). – P. 3710-3721.

235. Spectral Database for Organic Compounds, SDBS [Електронний pecypc] : база даних. – National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan. Режим доступу : https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi. – Заголовок з екрана.

236. Amin, K. M. Novel class of substituted spiro[quinazoline-2,1H-cyclohexane]derivatives as effective PPAR-1 inhibitors: molecular modeling, synthesis, cytotoxic and enzyme assay evaluation / K. M. Amin, M. M. Anwar, Y. M. Syam, M. Khedr, M. M. Kamel, E. M. M. Kassem // Acta Poloniae Pharmaceutica c Drug Research. – 2013. – 70 (4). – P. 687-708.

237. Luo, X. A diversity-oriented rhodamine library for wide-spectrum bactericidal agents with low inducible resistance against resistant pathogens / X.

Luo, L. Qian, Y. Xiao, Y. Tang, Y. Zhao, X. Wang, L. Gu, Z. Lei, J. Bao, J. Wu, T. He, F. Hu, J. Zheng , H. Li, W. Zhu, L. Shao, X. Dong, D. Chen, X. Qian, Y. Yang // Nat Commun. – 2019. – 10. – P. 258.

238. Giri, R. Synthesis and cancer cell cytotoxicity of substituted xanthenes
/ R. Giri, J. R. Goodell, C. Xing, A. Benoit, H. Kaur, H. Hiasa, D. M. Ferguson //
Bioorg Med Chem. – 2010. – 18. – P.1456-1463.

239. Parkin, D. M. Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin, F. Bray, J.
Ferlay, P. Pisani // Cancer J. Clin. – 2005. – 55. – P. 74-108.

240. Asano, J. Cytotoxic xanthones from Garcinia hanburyi / J. Asano, K. Chiba, M. Tada, T. Yoshii // Phytochemistry. – 1996. – 41. – P. 815-820.

241. Pouli, N. Fused xanthone derivatives as antiproliferative agents / N. Pouli, P. Marakos // Anticancer Agents Med Chem. – 2009. – 9. – P. 77-98.

242. Akao, Y. Anti-cancer effects of xanthones from pericarps of mangosteen / Y. Akao, Y. Nakagawa, Y. Nozawa // Int J Mol Sci. – 2008. – 9. – P. 355-370.

243. Chen, W. A general strategy for development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging / W. Chen, S. Xu, J. J. Day, D. Wang, M. Xian // Angew Chem, Int Ed. – 2017. – 56. – P. 16611–16615.

244. Ilangovan, A. Synthesis, DNA-binding study, and antioxidant activity of 14-aryl-14H-dibenzo a,j xanthene derivatives / A. Ilangovan, K. Anandhan, K. M. Prasad, P. Vijayakumar, R. Renganathan, D. A. Ananth, T. Sivasudha // Med Chem Res. – 2015. – 24. – P. 344-355.

245. Wang, L. Spiroguanidine rhodamines as fluorogenic probes for lysophosphatidic acid / L. Wang, M. Sibrian-Vazquez, J. O. Escobedo, J. Wang, R. G. Moore, R. M. Strongin // Chem Commun. – 2015. – 51. – P. 1697-1700.

246. Nakamura, H. Mechanism of wavelength conversion in polystyrene doped with benzoxanthene: emergence of a complex / H. Nakamura, Y. Shirakawa, H. Kitamura, N. Sato, O. Shinji, K. Saito, S. Takahashi // Sci Rep. – 2013. – 3. – P. 2502.

247. Richard, J. A. *De novo* synthesis of phenolic dihydroxanthene nearinfrared emitting fluorophores // Org Biomol Chem. – 2015. – 13. – P. 8169-8172.

248. Romieu, J. A. An expedient synthesis of N,N-dialkylaminodihydroxanthene-pyrylium conjugated near-infrared fluorescent dyes // A. Richard // Tetrahedron Lett. – 2016. – 57. – P. 317-320.

249. Ong, M. J. H Divergent synthesis of dihydroxanthene-hemicyanine fused near-infrared fluorophores through the late-stage amination of a bifunctional precursor // M. J. H Ong, R. Srinivasan, A. Romieu, J. A. Richard // Organic Lett. – 2016. – 18. – P. 5122-5125.

250. Qi, Y. Real-time monitoring of endogenous cysteine levels in vivo by near-infrared turn-on fluorescent probe with large Stokes shift / Y. Qi, Y. Huang, B. Li, F. Zeng, S. Wu // Analytical Chemistry. – 2018. – 90. – P. 1014-1020.

251. Ning, J. Molecular design strategy to construct the near-infrared fluorescent probe for selectively sensing human cytochrome P450 2J2 / J. Ning, T. Liu, P. Dong, W. Wang, G. Ge, B. Wang, Z. Yu, L. Shi, X. Tian, X. Huo, L. Feng, Wang, C. C. Sun, J. N. Cui, T. D. James, X. Ma // J Am Chem Soc. – 2019. – 141. – P. 1126-1134.

252. Ding, N. Azo-based near-infrared fluorescent theranostic probe for tracking hypoxia-activated cancer chemotherapy *in vivo* / N. Ding, Z. Li, X. Tian, J. Zhang, K. Guo, P. Wang // Chem Comm. – 2019. – 55. – P. 13172-13175.

253. Meng, H. Oligofluorene-thiophene derivatives as high-performance semiconductors for organic thin film transistors / H. Meng, J. Zheng, A. J. Lovinger, B-C Wang, P. G. Van Patten, Z. Bao // Chem Mater. – 2003. – 15. – P. 1778-1787.

254. Velapoldi, R. A. A Fluorescence Standard Reference Material: Quinine Sulfate Dihydrate /R. A. Velapoldi, K. D. Mielenz // Applied Optics. – 1981. – 20 (9). – P. 1718-1718.

255. Farat, O. K. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-Chromenes and Tetrahydroacridines / O. K. Farat, V. I. Markov., S. A. Varenichenko, V. V. Dotsenko, A. V. Mazepa // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – P. 5554-5561.

256. Brouwer, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) / A. M. Brouwer // Pure Appl Chem. – 2011. – 83 (12). – P. 2213-2228.

257. Reichardt, C. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, third ed. : book / C. Reichardt // Wiley-VCH, Weinheim. – 2003. – P. 418-424.

258. Ananyev, I. V. Conjugation effects in a para-nitroaniline molecule and its structural non-rigidity / I. V. Ananyev, K. A. Lyssenko // Russ Chem Bull. – 2014. – 63 (6). – P. 1270-1282.

259. Adamo, C. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model / C. Adamo, V. Barone // J Chem Phys. – 1999. – 110. – P. 6158-6170.

260. Frisch M. J., Trucks G.W., Schlegel H.B., et al. Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford, CT: Gaussian, Inc.; 2016.

261. Ntokos, G. Some tetrahydrobenzopyrylocyanines. II Monomethine merocyanines / G. Ntokos, C. Kokkinos, R. Wizinger // Bulletin de la Societe Chimique de France – 1976. – 1–2. – P. 241-243.

262. Snare, M. J. The photophysics of rhodamine B / M. J. Snare, F. E. Treloar, K. P. Ghiggino, P. J. Thistlethwaite // J Photochem. – 1982. – 18 (4). – P. 335-346.

263. Parker, C. A. Photoluminescence of solutions / C. A. Parker. – Amsterdam-London-New York: Elsevier Publishing Company, 1968. – 544 p.

264. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., et al. Gaussian 09, Revision A.1. Wallingford, CT: Gaussian, Inc.; 2009.

265. Perdew, J. P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys Rev Lett. – 1996. – 77 (18). – P. 3865-3868.

266. Krishnan, R. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. Pople // J Chem Phys. – 1980. – 72. – P. 650-654.

267. Gu, J. 2-Styrylindolium based fluorescent probes visualize neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease / J. Gu, U. R. Anumala, F. L. Monte, T. Kramer, R. H. von Haußen, J. Hölzer, V. Goetschy-Meyer, G. Mal, I. Hilger, Ch. Czech, B. Schmidt // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – 22. – P. 7667–7671.

268. Ntokos, G. De quelques tetrahydrobenzopyrylocyanines. I Cyanines assymetriques / G. Ntokos, C. Kokkinos, R. Wizinger // Bulletin de la Societe Chimique de France. – 1976. – 1–2. – P. 237–240.

269. Yuan, L. A. Unique approach to development of near-infrared fluorescent sensors for in vivo imaging / L. Yuan, W. Lin, S. Zhao, W. Gao, B. Chen, L. He, S. Zhu // J Am Chem Soc. – 2012. – 134. – P. 13510-13523.

270. Zhao, Y.-H. Highly selective fluorescence turn-on determination of fluoride ions *via* chromogenic aggregation of a silyloxy-functionalized salicylaldehydeazine / Y.-H. Zhao, Y. Li, Y. Long, Z. Zhou, Z. Tang, K. Deng, S. Zhang // Tetrahedron Lett. – 2017. – 58. – P. 1351-1355.

271. Chen, X.-T. Fluorescence turn-on detection of protamine based on aggregation-induced emission enhancement characteristics of 4-(60-carboxyl)hexyloxy salicylaldehydeazine / X.-T. Chen, Yu X.N. Li, P.-S. Song, A.-J. Tong // Analyst. – 2010. – 135. – P. 1098-1105.

272. Chen, X.-T. Facile, sensitive and selective fluorescence turnon detection of HSA/BSA in aqueous solution utilizing 2,4-dihydroxyl-3-iodosalicylaldehydeazine / X-T Chen, Yu Xiang, A-J Tong // Talanta. – 2010. – 80. – P. 1952-1958.

273. Chen, X.-T. Halogenated salicylaldehydeazines: the heavy atom effect on aggregation-induced emission enhancement properties / X-T Chen, A-J Tong // J. Lumin. – 2014. – 145. – P. 737-740.

274. Li, D. Q. Synthesis, antioxidant and antibacterial activities of salicylaldehydeazine / D. Q. Li, Mx Tan, L. Jie // Adv. Mater. Res. – 2012. – 396-398. – P. 2366-2369.

275. Ziołek, M. An ultrafast excited state intramolecular proton transfer (ESPIT) and photochromism of salicylideneaniline (SA) and its "double" analogue salicylaldehydeazine (SAA). A controversial case / M. Ziołek, J. Kubicki, A. Maciejewski, R. Naskrecki, A. Grabowska // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2004. 6. – P. 4682-4689.

276. Ziołek, M. Spectroscopic and photophysical properties of salicylaldehydeazine (SAA) as a photochromic Schiff base suitable for heterogeneous studies / M. Ziołek, K. Filipczak, A. Maciejewski // Chem. Phys. Lett. – 2008. – 464. – P. 181-186.

277. Ankita, R. Development of a new chemosensor for Al3+ ion: Tuning of properties / R. Ankita, D. Sudipto, H. Shibashis, R. Partha // J. Lumin. – 2017. – 192. – P. 504-512.

278. Blessing, R. H. An empirical correction for absorption anisotropy / R.H. Blessing // Acta Crystallogr. – 1995. – A51. – P. 33-38.

279. Weissenfels, M. Reactiones of β-chlorovinylaldehydes. IV. Syntheses of 2-formylmethylene-2H-1-benzopyrane and benzopyrylocyanine dyes from β-chlorovinylaldehydes / M. Weissenfels, H-J. Hense // Journal für praktische Chemie. – 1978. – 320. – P. 497–507.

280. Mishra, V. K. The synthesis of thiazole derivatives as potential fungicides / V. K. Mishra, S. C. Bahel // Journal of the Indian Chemical Society. – 1984. – 61. – P. 916-918.

281. Srivastava, A. Synthesis of Antifungal N-Acridin-5-yl-N'- α -aryloxybutanoyl hydrazines / A. Srivastava, R. B. Pathak, S. C. Bahel // Journal of the Indian Chemical Society. – 1985. – 62. – P. 486-487.

282. Ngadi, L. Synthesis and antiparasitic activity of new 1-nitro, 1-amino and 1-acetamido 9-acridinones / N. G. Bsiri, A. Mahamoud, A. M. Galy, J. P. Galy, J. C. Soyfer, J. Barbe, M. Placidi, J. I. Rodriguez-Santiago // Arzneim. Forsch. – 1993. – 43 (4). – P. 480-483.

283. Shul'ga, I. S. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-nitro-9aminoacridine derivatives / I. S. Shul'ga, A. K. Sukhomlinov, A. I. Gonkarov, E. M. Dikaya // Farm. Zh. – 1974. – 29 (2). – P. 27-29.

284. Gaidukevich, A. N. Determination of the antimicrobial activity of some acridine derivatives /A. N. Gaidukevich, G. S. Bashura, I. M. Pertsev, O. A. Pimenov, A. I. Pyatkop, E. A. Meshchaninova // Farm. Zh. – 1973. – 28 (6). – P. 50-54.

285. Sugaya, T. 6H-Pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-ones as a novel class of antitumor agents synthesis and biological activity / T. Sugaya, Y. Mimura, Y. Shida, Y. Osawa, I. Matsukuma, S. Ikeda, S. Akinaga, M. Morimoto, T. Ashizawa // J. Medicinal Chemistry. – 1994. – 37 (7). – P. 1028-1032.

286. Kimura, M. Acridine derivatives. Synthesis and P388 antitumor activity of the novel 9-anilino-2,3-ethylenedioxyacridines / M. Kimura, I. Okabayashi, A. Kato // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1993. – 30 (4). – P. 1101-1104.

287. Isaev, S. G. Synthesis and biological activity of 9-arylamino acridine nitro derivatives / S. G. Isaev, I. S. Shul'ga, V. A. Kaliman, N. E. Sheveleva, L. F. Silaeva // Farm. Zh. – 1988. – 2. – P. 68-69.

288. Taraporewala, I. B. Synthesis and structure-activity relationships of anti-inflammatory 9,10-dihydro-9-oxo-2-acridine-alkanoic acids and 4-(2-carboxyphenyl)aminobenzenealkanoic acids / I. B. Taraporewala, J. M. Kauffman // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1990. – 79 (2). – P. 173-178.

289. Gaidukevich, A. N. Synthesis and biological activity of acridinyl-9thioacetic acid and their derivatives / A. N. Gaidukevich, G. P. Kazakov, A. A. Kravchenko, L. A. Porokhnyak, V. V. Dinchuk // Khim. Farm. Zh. – 1987. – 21. – P. 1067-1070.

290. Марков, В. И. Реакции 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4карбонитрила / В. И. Марков, О. К. Фарат, Е. В. Великая, С. А. Варениченко // Укр. Хім. Журнал. – 2011. – 77 (11). – С. 54-57.

291. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции октагидроакридин-4карбонитрила (карбоксамида) с электрофильными реагентами / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, Н. Ю. Горобец, В. И. Марков, Р. И. Зубатюк, А.
В. Мазепа, Е. В. Ващенко // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – 51 (4). – С. 327-333.

292. Markov, V. I. 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'H,3'H-spiro[cyclohexane-1,2'quinazolin]-4'-one in Mannich reaction / V. I. Markov, O. K. Farat // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. – 6. – P. 925-930.

293. Преч, Э. Определение строения органических соединений / Преч
Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. // пер. с англ. Б.Н. Тарасевича. – М.: Мир, 2006.
– 440 с.

294. Hollas, A. M. Synthesis and characterization of Pd complexes of a carbazolyl/bis(Imine) NNN Pincer ligand / A. M. Hollas, G. Weixing, N. Bhuvanesh, O. Ozerov // Inorganic Chemistry. – 2011. – 50 (8). – P. 3673-3679.

295. Maeda, C. Synthesis and characterization of novel fused porphyrinoids based on cyclic carbazole[2]indolones / C. Maeda, N. Yoshioka // Org. Letters. – 2012. – 14 (8). – P. 2122-2125.

296. Gaixia, D. Bis(imino)diphenylamido rare-earth metal dialkyl complexes: synthesis, structure, and catalytic activity in living ring-opening ε -caprolactone polymerization and copolymerization with γ -butyrolactone / D. Gaixia, W. Yanling, W. Zhang, Y. Dong // Dalton Trans. – 2013. – 42 (4). – P. 1278-1286.

297. Britovsek, G. J. P. Iron and cobalt ethylene polymerization catalysts: variations on the central donor / G. J. Britovsek, V. C. Gibson, O. D. Hoarau, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. Williams // J. Inorganic Chem. – 2003. – 42 (11). – P. 3454-3465.

298. Chen, P. Electrochemistry, spectroelectrochemistry and catalytic activity of biscobalt bisporphyrin dyads towards dioxygen reduction / P. Chen, H. Lau, B. Habermeyer, C. P. Gros, J-M. Barbe, K. M. Kadish // J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2011. – 15 (5-6). – P. 467-479.

299. Gaunt, J. A. Bis(imino)carbazolide complexes of rhodium: highly nucleophilic ligands exerting a dramatic accelerating effect on MeI oxidative

addition / J. A. Gaunt, V. C. Gibson, A. Haynes, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. J. Williams // Organometallic. – 2004. – 23 (5). – P. 1015-1023.

300. Gibson, V. C. Synthesis and reactivity of 1,8-bis(imino)carbazolide complexes of iron, cobalt and manganese / V. C. Gibson, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. J. Williams // Dalton Trans. – 2003. – P. 2718-2727.

301. Silva, J. A. Reversible sequestering of CO₂ on a multiporous crystalline framework of 2-quinolyl-porphyrin / J. A. Silva, V. F. Domingos, D. Marto, L. D. Costa, M. R. Silva, J. M. Gil, A. J. F. N. Sobral // Tetrahedron Letters. – 2013. – 54 (20). – P. 2449-2451.

302. Минбаев, Б.У. Шиффовы основания / Б. У. Минбаев // Алма-Ата:
 Наука. – 1989. – 140 с.

303. Wheeler, O. H. The chemistry of the carbonyl group / O. H. Wheeler,S. Patai // New York: Interscience. – 1966. – Vol. 1. – 529 p.

304. Kobayashi, T. Synthesis of ketimines via palladium complex-catalyzed cross-coupling of imidoyl chlorides with organotin compounds / T. Kobayashi, T. Sakakura, M. Tanaka //Tetrahedron Letters. – 1985. – 26 (29). – P. 3463-3466.

305. Zalizna, E. V. The interaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with N-nucleophiles / E. V. Zalizna, T. P. Polishuk, S. A. Varenichenko, O. K. Farat, V. I. Markov // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. – 14 (55). – P. 38-42.

306. Яцимирский, К. Б. Синтез макроциклических соединений / К. Б. Яцимирский, А. Г. Кольчинский, В. В. Павлищук, Г. Г. Таланова // Киев: Наук. думка. – 1987. – 280 с.

307. Tobisu, M. A Catalytic Approach for the Functionalization of $C(sp^3)$ -H Bonds / M. Tobisu, N. Chatani // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. – 45 (11). – P. 1683-1684.

308. Campos, R. K. Direct sp^3 C–H bond activation adjacent to nitrogen in heterocycles / R. K. Campos // Chem. Soc. Rev. – 2007. – 36 (7). – P. 1069-1084.

309. Li, C.-J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C–C Bond Formations beyond Functional Group Transformations / C.-J. Li // Acc. Chem. Res. – 2009. – 42 (2). – P. 335-344.

310. Lyons, T. W. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions / T. W. Lyons, M. S. Sanford // Chem. Rev. –2010. – 110 (2). – P. 1147-1169.

311. Lyle, F. R. U.S. Patent 5 973 257, 1985; Chem. Abstr. 1985, 65, 2870.

312. Baudoin, O. Transition metal-catalyzed arylation of unactivated $C(sp^3)$ -H bonds / O. Baudoin // Chem. Soc. Rev. – 2011. – 40 (10). – P. 4902-4911.

313. Li, H. Challenge and progress: palladium-catalyzed sp³ C–H activation
/ H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi // Catal. Sci. Technol. –2011. – 1 (2). – P. 191-206.

314. Liu, C. Bond Formations between Two Nucleophiles: Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions / C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei // Chem. Rev. – 2011. – 111 (3). – P. 1780-1824.

315. Newhouse, T. If C–H Bonds Could Talk: Selective C–H Bond Oxidation / T. Newhouse, P. S. Baran // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – 50 (15). – P. 3362-3374.

316. Yeung, C. S. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds / C. S. Yeung,
V. M. Dong // Chem. Rev. – 2011. – 111 (3). – P. 1215-1292.

317. Qian, B. Lewis acid-catalyzed C–H functionalization for synthesis of isoindolinones and isoindolines / B. Qian, S. Guo, C. Xia, H. Huang // Adv. Synth. Catal. – 2010. – 352 (18). – P. 3195-3200.

318. Komai, H. Lewis Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Functionalization of Azaarenes: Addition to Enones / H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai // Org. Lett. – 2011. – 13 (7). – P. 1706-1709.

319. Kanai, M. Lewis Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Functionalization of Azaarenes; Addition to Imines and Enones / M. Kanai, S. Matsunaga, H. Komai, T. Yoshino // Synthesis. – 2012. – 44 (14). – P. 2185-2194.

320. Jin, J.-J. Copper-catalysed addition of α -alkyl azaarenes to ethyl glyoxylatevia direct C(*sp*³)–H activation / J.-J. Jin, H.-Y. Niu, G.-R. Qu, H.-M. Guo, J. S. Fossey // RSC Adv. – 2012. – 2 (14). – P. 5968-5971.

321. Rueping, M. Copper Catalyzed C–H Functionalization for Direct Mannich Reactions / M. Rueping, N. Tolstoluzhsky // Org. Lett. – 2011. – 13 (5). – P. 1095-1097.

322. Wang, F.-F. $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond formation *via* copper/Brønsted acid co-catalyzed $C(sp^3)$ -H bond oxidative cross-dehydrogenative-coupling (CDC) of azaarenes / F.-F. Wang, C.-P. Luo, G. Deng, L. Yang // Green Chem. – 2014. – 16 (5). – P. 2428-2431.

323. Zhu, Z. Dehydrogenative Cross-Coupling Reaction by Cooperative Transition-Metal and Brønsted Acid Catalysis for the Synthesis of β -Quinolinyl α -Amino Acid Esters / Z.-Q. Zhu, P. Bai, Z.-Z. Huang // Org. Lett. – 2014. – 16 (18). – P. 4881-4883.

324. Liu, J. Y. Metal catalyzed C(sp3)–H bond amination of 2-alkyl azaarenes with diethyl azodicarboxylate / J. Y. Liu, H. Y. Niu, S. Wu, G. R. Qu, H. M. Guo // Chem. Commun. – 2012. – 48 (78). – P. 9723-9725.

325. Qian, B. Palladium-Catalyzed Benzylic Addition of 2-Methyl Azaarenes to N-Sulfonyl Aldimines via C–H Bond Activation / B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia, H. J. Huang // Am. Chem. Soc. – 2010. – 132 (11). – P. 3650-3651.

326. Burton, P. M. Palladium-Catalyzed Benzylic Arylation of 2-Methyl Azaarenes / P. M. Burton, J. A. Morris // Org. Lett. – 2010. – 12 (23). – 5359-5361.

327. Lou, S. J. Highly efficient vinylaromatics generation via iron-catalyzed sp³ C–H bond functionalization CDC reaction: a novel approach to preparing substituted benzo[α]phenazines / S. J. Lou, D. Q. Xu, D. F. Shen, Y. F. Wang, Y. K. Liu, Z. Y. Xu // Chem. Commun. – 2012. – 48 (98). – P. 11993-11995.

328. Qian, P. X. Iron-Catalyzed Direct Alkenylation of 2-Substituted Azaarenes with N-Sulfonyl Aldimines via C–H Bond Activation / P. X. Qian, Y. Xie, H. Huang // Org. Lett. – 2011. – 13 (10). – P. 2580-2583.

329. Li, Y. Iron-Catalyzed Synthesis of 2-Vinylquinolines via sp³ C–H Functionalization and Subsequent C–N Cleavage / Y. Li, F. Guo, Z. Zha, Z. Wang // Chem.-Asian J. – 2013. – 8 (3). – P. 534-537.

330. Niu, R. Yb(OTf)₃-Catalyzed Addition of 2-Methyl Azaarenes to Isatins via C-H Functionalization / R. Niu, S. Yang, J. Xiao, T. Liang, X. Li // Chin. J. Catal. - 2012. - 33 (9-10). - P.1636-1641.

331. Graves, V. B. Lewis acid-catalyzed C sp³–H functionalization of methyl azaarenes with α -trifluoromethyl carbonyl compounds / V. B. Graves, A. Shaikh // Tetrahedron Lett. – 2013. – 54 (7). – P. 695-698.

332. Niu, R. Facile Synthesis of Azaarene-Substituted 3-Hydroxy-2oxindoles via Brønsted Acid Catalyzed sp³ C–H Functionalization / R. Niu, J. Xiao, T. Liang, X. Li // Org. Lett. – 2012. – 14 (3). – P. 676-679.

333. Ershov, O. V. Regiospecific synthesis of gem-dinitro derivatives of 2-halogenocycloalka[b]pyridine-3,4-dicarbonitriles / O. V. Ershov, V. N. Maksimova,
K. V. Lipin, M. Yu. Belikov, M. Yu. Ievlev, V. A. Tafeenko, O. E. Nasakin // Tetrahedron. – 2015. – 71 (39). – P. 7445-7450.

334. Vanjari, R. Utilization of methylarenes as versatile building blocks in organic synthesis / R. Vanjari, R. N. Singh // Chem. Soc. Rev. – 2015. – 44 (22). –
P. 8062-8096.

335. Yan, Y. A Catalyst-Free Benzylic C–H Bond Olefination of Azaarenes for Direct Mannich-like Reactions / Y. Yan, K. Xu, Y. Fang, Z. Wang // J. Org. Chem. – 2011. – 76 (16). – P. 6849-6855.

336. Wang, F. F. Brønsted acid promoted benzylic C–H bond functionalization of azaarenes: nucleophilic addition to aldehydes / F. F. Wang, C.
P. Luo, Y. Wang, G. Deng, L. Yang // Org. Biomol. Chem. – 2012. – 10 (43). – P. 8605-8608.

337. Vuppalapati, S. V. N. Iodine-catalyzed efficient synthesis of azaarene substituted 3-hydroxy-2-oxindole derivatives through sp3 C–H functionalization /
S. V. N. Vuppalapati, Y. R. Lee // Tetrahedron. – 2012. – 68 (39). – P. 8286-8292.

338. Kumar, A. Metal-free C(sp3)–H bond activation: first synthesis of diaryl-pyridinium-azaarene-butenolate zwitterionic salts on chalcones / A. Kumar, L. P. Gupta, M. Kumar // RSC Adv. – 2013. – 3 (41). – P. 18771-18774.

339. Li, H.-Y. An addition of benzylic sp³ C–H to electron-deficient olefins
/ H.-Y. Li, L.-J. Xing, T. Xu, P. Wang, R.-H. Liu, B. Wang // Tetrahedron Lett. –
2013. – 54 (8). – P. 858-860.

340. Meshram, H. M. Microwave assisted catalyst-free synthesis of azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles by the functionalization of sp³ C–H bond in methyl pyridine / H. M. Meshram, N. N. Rao, L. C. Rao, N. S. Kumar // Tetrahedron Lett. -2012. -53 (31). -P. 3963-3966.

341. Kumari, K. A simple and sustainable tetrabutylammonium fluoride (TBAF)-catalyzed synthesis of azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles through sp^{3} C–H functionalization / K. Kumari, B. K. Allam, K. N. Singh // RSC Adv. – 2014. – 4 (38). – P. 19789-19783.

342. Raghu, M. Polyethylene glycol (PEG-400): a mild and efficient reaction medium for one-pot synthesis of 3-hydroxy-3-(pyridin-2-ylmethyl)indolin-2-ones / M. Raghu, M. Rajasekhar, B. Chandra Obula Reddy, C. Suresh Reddy, B. V. Subba Reddy // Tetrahedron Lett. – 2013. – 54 (27). – P. 3503-3506.

343. Gao, X. Brønsted Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Functionalization of Azaarenes: Nucleophilic Addition to Nitroso Compounds / X. Gao, F. Zhang, G. Deng, L. Yang // Org. Lett. – 2014. – 16 (14). – P. 3664-3667.

344. Xu, L. Tandem *sp*³ C–H Functionlization/Decarboxylation of 2-Alkylazaarenes with Coumarin-3-carboxylic Acids / L. Xu, Z. Shao, L. Wang, J. Xiao // Org. Lett. – 2014. – 16 (3). – P. 796-799.

345. Shao, Z. Facile synthesis of azaarene-2-substituted chromanone derivatives *via* tandem sp^3 C–H functionalization/decarboxylation of azaarenes with 4-oxo-4H-chromene-3-carboxylic acid / Z. Shao, L. Wang, L. Xu, H. Zhao, J. Xiao // RSC Adv. – 2014. – 4 (95). – P. 53188-53191.

346. Kumar, N. S. A Catalyst-Free, One-Pot, Three-Component Approach for the Synthesis of 2-[1-Aryl-2-(azaaryl)ethyl]malononitriles via sp³ C–H

Activation of 2-Methyl Azaarenes / N. S. Kumar, L. C. Rao, N. J. Babu, V. D. Kumar, U. S. N. Murthy, H. M. Meshram // Synlett. – 2015. – 26 (13). – P. 1808-1814.

347. Kumar, N. S. A domino green method for the rapid synthesis of novel fused isoquinoline derivatives via Knoevenagel/Michael/cyclization reactions on aqueous media and their photophysical properties / N. S. Kumar, L. C. Rao, N. J. Babu, V. D. Kumar, H. M. Meshram // RSC Adv. – 2015. – 5 (116). – P. 95539-95544.

348. Konovalova, V. V. Reaction of 3-aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones with quinaldine and substituted quinoxalines / V. V. Konovalova, Yu. V. Shklyaev, A. N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – 51 (5). – P. 680-703.

349. Yaragorla, S. 'On water synthesis' of oxindoles bearing quaternary carbon center through C–H (sp³) functionalization of methyl azaarenes / S. Yaragorla, G. Singh, R. Dada // Tetrahedron Lett. -2016. -57 (5). -P. 591-594.

350. Zaliznaya, E. V. Functionalization of tetra- and octahydroacridine derivatives through Michael addition / E. V. Zaliznaya, O. K. Farat, S. A.Varenichenko, A. V. Mazepa, V. I.Markov // Tetrahedron Letters. – 2016. – 57 (31). – P. 3485-3487.

351. Medrasi, H. Y. Enaminonitriles in Heterocyclic Synthesis: A Route to 1,3-Diaryl-4-aminopyrazole Derivatives / H. Y. Medrasi, M. A. Al-Sheikh, A. M. Salaheldin // Molecules. – 2013. – 18 (1). – P. 535-544.

352. Lamant, M. M. C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C 1973, 277, 319.

353. Perronnet, J.; Girault, P. Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 2843.

354. Shawali, A. S. Direct nitration of aldehyde arylhydrazones and the use of the products in the synthesis of some heterocyclic compounds / A. S. Shawali, H. M. Hassaneen, S. M. Sherif // J. Heterocycl. Chem. – 1980. – 17 (80). – P. 1745-1749.

355. Nishiwaki, T. Heterocyclizations of 2-aryl-3-arylamino-4,4,4-trifluoro-2-butenenitrile hydrates to 3-aryl-2-trifluoromethyl-4-quinolones and to 4-N- methylamino-3H-pyrazole-3-spiro-2'-(3'-aryl-3'-trifluoromethyl)oxiranes / T. Nishiwaki, H. Kikukawa, T. Kawaji // J. Fluorine Chem. – 1995. – 73 (1). – 41-46.

356. Rüchardt, C. Der mechanismus der Bachmann-Gomberg reaktion / C. Rüchardt, E. Merz // Tetrahedron Lett. – 1964. – 5 (36). – P. 2431-2436.

357. Зализная, Е. В. Синтез новых гексагидро-5Н-индоло[3,2с]акридинов и индолилмасляных кислот циклизацией арилгидразонов по методу Фишера / Е. В. Зализная, Н. В. Сметанин, С. А. Варениченко, А. В. Мазепа, О. К. Фарат, В. И. Марков // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – № 2. – С. 138-145.

358. Phillips, R. R. Japp-Klingemann Reaction / R. R. Phillips // Org. React. – 1959. – 10. – P. 143.

359. Butler, R. N. Stereoisomerization in heterocyclic hydrazones derived from 2-acylpyridines and their oxidative cyclization with mercury(II) acetate and lead tetra-acetate to fused 1,2,4-triazoles and 1,2,3-triazolium systems / R. N. Butler, S. M. Johnston // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1984. –1. – P. 2109-2116.

360. Bouveault, L. Bull. Soc. Chim. Fr. 1893, 9, 368.

361. Pete, B. A facile synthesis of 4-, 5- and 6-chloromethyl-1*H*-indole-2carboxylates: replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, G. Parlagh // Tetrahedron. -2004. - 60 (40). - P. 8829-8837.

362. Pete, B. Synthesis of N-Boc and N-Fmoc dipeptoids with nucleobase residues as peptoid nucleic acid monomers / B. Pete, L. Tőke // Tetrahedron Lett. – 2001. – 42 (16). – P. 3373-3381.

363. Pete, B. A facile synthesis of 4- and 6-chloromethyl-1H-indole-2carboxylates: replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, G. A. Parlagh // Tetrahedron Lett. – 2003. – 44 (12). – P. 2537-2539.

364. Heinrich, T. A new synthesis of indole 5-carboxylic acids and 6-hydroxy-indole-5-carboxylic acids in the preparation of an o-hydroxylated metabolite of vilazodone / T. Heinrich, H. Böttcher // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. - 14(10). - P. 2681-2684.

365. Maas, G. In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis / G. Maas // John Wiley and Sons, Inc., - 2001. - P. 1-4.

366. Murphyt, W. H. Syntheses of compounds related to lysergic acid / W.
H. Murphyt, G. L. Jenkins // J. Am. Pharm. Assoc. – 1943. – 32 (3). – P. 83-89.

367. Pete, B. A facile synthesis of 7-chloromethyl-1H-indole-2carboxylates: Replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, F. Varga, J. A. Kovács // J. Heterocycl. Chem. – 2005. – 42 (4). – P. 615-619.

368. Phillips, R. Organic Reactions [Russian translation]; IL: / R. Phillips,
R. Adams // Moscow. - 1963. - Vol. 10. - p. 148.

369. Ponticello, G. S. Preparative methods for ergoline synthons: Uhle's ketone and the C-homo analog / G. S. Ponticello, J. J. Baldwin, P. K. Lumma, D. E. McClure // J. Org. Chem. – 1980. – 45 (21). – P. 4236-4238.

370. Bhat, V. The Alkaloids: Chemistry and Biology / V. Bhat, A. Dave, J.
A. MacKay, V. H. Rawal // Elsevier. - 2014. - Vol. 73. - p. 65.

371. Heravi, M. M. Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products / M. M. Heravi, S. Rohani, V. Zadsirjan, N. Zahedi // RSC Adv. – 2017. – 7. – P. 52852-52887.

372. Park, N. I. An efficient protocol for genetic transformation of watercress (*Nasturtium officinale*) using *Agrobacterium rhizogenes* / N. I. Park, J. K. Kim, W. T. Park, J. W. Cho, Y. P. Lim, S. U. Park // Mol. Biol. Rep. – 2011. – 38 (8). – P. 4947-4953.

373. Wang, F.-Q. A novel domino approach for synthesis of indolyl tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazole derivatives as anticancer agents / F.-Q. Wang, H. Yang, B. He, Y.-K. Jia, S.-Y. Meng, C. Zhang, H.-M. Liu, F.-W. Liu // Tetrahedron. – 2016. – 72 (38). – P. 5769-5775.

374. Haase, A. F. Neurochemical profile of EMD 45609 (carmoxirole), a dopamine DA₂-receptor agonist / A. F. Haase, H. E. Greiner, C. A. Seyfried // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1991. – 343 (6). – P. 588-594.

375. Bartoszyk, G. D. EMD 68843, a serotonin reuptake inhibitor with selective presynaptic 5-HT_{1A} receptor agonistic properties / G. D. Bartoszyk, R. Hegenbart, H. Ziegler // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – 322 (2-3). – P. 147-153.

376. Teng, X. Structure–activity relationship study of novel necroptosis inhibitors / X. Teng, A. Degterev, P. Jagtap, X. Xing, S. Choi, R. Denu, J. Yuan, G. D. Cuny // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – 15 (22). – P. 5039-5044.

377. Kaushik, N. K. Biomedical importance of indoles / N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, Ch. H. Kim, A. K. Verma, E. Ha Choi // Molecules. – 2013. – 18. – P. 6620-6662.

378. Gribble, G. W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications / G. W. Gribble // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 2000. – 7. – P. 1045-1075.

379. Gilchrist, T. L. Synthesis of aromatic heterocycles / T. L. Gilchrist // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 2001. – 20. – P. 2491-2515.

380. Tokuyama, H. J. Synth. Org. Chem., Jpn. 2015, 73, 1120.

381. Kotha, S. Synthesis of tricyclic units of indole alkaloids: Application of Fischer indolization and olefin metathesis / S. Kotha, V. R. Aswar, G. Singhal // Tetrahedron. – 2017. – 73 (45). – P. 6436-6442.

382. Park, J. Intramolecular Fischer Indole Synthesis for the Direct Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indole and Application to the Total Synthesis of (–)-Aurantioclavine / J. Park, D.-H. Kim, T. Das, C.-G. Cho // Org. Lett. – 2016. – 18 (19). – P. 5098-5101.

383. Smith, J. M. Fischer Indolizations as a Strategic Platform for the Total Synthesis of Picrinine / J. M. Smith, J. Moreno, B. W. Boal, N. K. Garg // J. Org. Chem. – 2015. – 80 (18). – P. 8954-8967.

384. Sundberg, R. J. Indoles / R. J. Sundberg. London : Academic Press, 1996. – 175 p.

385. Thummel, R. P. Polyaza-cavity shaped molecules. 14. Annelated 2-(2'-pyridyl)indoles, 2,2'-biindoles, and related systems / R. P. Thummel, V. J. Hegde // Org. Chem. – 1989. – 54 (7). – P. 1720-1725.

386. Stambach, J. F. Cyclocondensation of β-Oxonitriles with Ketones or Aldehydes / J. F. Stambach, L. Jung, R. Hug // Heterocycles. – 1994. – 38 (2). – P. 297-303.

387. Stambach, J. F. Rearrangement of 1-Oxa-5-azabicyclo[5.5]undec-2-en-4-ones to 5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2(1H)-ones / J. F. Stambach, L. Jung, R. Hug // Synthesis. – 1998. – 3. – P. 265-266.

388. Дуденков, А. А. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 / А.
А. Дуденков, О. К. Фарат, Е. В. Зализная, С. А. Варениченко, В. И. Марков // Вопр. химии и хим. технологии. – 2014. – 1. – С. 11-14.

389. Banasik, M. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase / M. Banasik, H. Komura, M. Shimoyama, K. Ueda // J. Biol. Chem. – 1992. – 267. – P.1569-1575.

390. Пат. WO 99/11624 США, МКИ С 07 D 221/12. Oxo-substituted compounds process of making and compositions and methods for inhibiting PARP activity / J.-H Li, K. L. Tays, L. Zhang (США); Guilford Pharmaceuticals. – № 98/18195; Заявл. 02.09.98; Опубл. 11.03.99. – 152 с.

391. Peukert, S. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors based on a tetrahydro-1(2*H*)-isoquinolinone scaffold: synthesis, biological evaluation and X-ray crystal structure / S. Peukert, U. Schwahn, S. Güssregen, H. Schreuder, A. Hofmeister // Synthesis. – 2005. – 9. – P.1550-1554.

392. Варениченко, С. А. Реакции 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8октагидроакридин-4-карбонитрила / С. А. Варениченко, О. К. Фарат, Ю. А. Чертихина, И. В. Маркова, В. И. Марков // Вопр. химии и хим. технологии. – 2014. – 3. – С. 36-39.

393. Bischoff, C. Über die synthese von -pyridonen aus ketonen und harnstoff / C. Bischoff, H. Herma // J. prakt. Chem. – 1976. – 318. – P.891-894.

394. Litchfield, D. W. Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death / D. W. Litchfield // Biochem. J. -2003. -369 (1). -P. 1-15.

395. Guerra, B. Protein kinase CK2 in human diseases / B. Guerra, O. Issinger // Curr. Med. Chem. – 2008. – 15 (19). – P. 1870-1886.

396. Tawfic, S. Protein kinase CK2 signal in neoplasia / S. Tawfic, S. Yu,
H. Wang [et al.] // Histol. Histopathol. – 2001. – 16 (2). – P. 573-582.

397. Sarno, S. ATP sitedirected inhibitors of protein kinase CK2: an update
/ S. Sarno, E. Papinutto, C. Franchin [et al.] // Curr. Top. Med. Chem. – 2011. – 11
(11). – P. 1340-1351.

398. Приходько, А. О. Інгібітори протеїнкінази СК2 / А. О. Приходько,
Г. Г. Дубініна, С. М. Головач, С. М. Ярмолюк // Ukr. Bioorg. Acta. – 2004. – 112.
– С. 39-48.

399. Chilin, A. Coumarin as attractive casein kinase 2 (CK2) inhibitor scaffold: an integrate approach to elucidate the putative binding motif and explain structure-activity relationships / A. Chilin, R. Battistutta, A. Bortolato [et al.] // J. Med. Chem. -2008. -21 (4). -P.752-759.

400. Lolli, G. Inhibition of protein kinase CK2 by flavonoids and tyrphostins. A structural insight / G. Lolli, G. Cozza, M. Mazzorana [et al.] // Biochem. -2012. -51 (31). -P. 6097-6107.

401. Syniugin, A. R., Design, synthesis and evaluation of 3-quinoline carboxylic acids as new inhibitors of protein kinase CK2 / A. R. Syniugin, Ostrynska O. V., Chekanov M. O., Volynets G. P., Starosyla S. A., Bdzhola V.G., Yarmoluk S. M. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – 1 (1). – C. 28-32.

402. Golub, A. G. Evaluation of 3-carboxy-4(1H)-quinolones as inhibitors of human protein kinase CK2 / A. G. Golub, O. Y. Yakovenko, V. G. Bdzhola et al. // J. Med. Chem. – 2006. – 49 (22). – P. 6443-6450.

403. Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminopyrimidinones and their 6-aza-analogs as a new class of CK2 inhibitors / M. O. Chekanov, O. V. Ostrynska, S. S. Tarnavskyi et al. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2013. – 29 (5). – P. 639-646.

404. Prykhod'ko, A. O. Evaluation of 4H-4-chromenone derivatives as inhibitors of protein kinase CK2 / A. O. Prykhod'ko, O. Y. Yakovenko, A. G. Golub et al. // Biopolym. Cell. – 2005. – 21 (3). – P. 287-292.

405. Chon, H. J. The casein kinase 2 inhibitor, CXX4945, as an anticancer drug in treatment of human hematological malignancies / H. J. Chon, K. J. Bae, Y. Lee, J. Kim // Front. Pharmacol. – 2015. – 6 (70). – P. 1-5.

406. Groth, C. Lardelli M. The structure and function of vertebrate fibroblast growth factor receptor 1 // Int. J. Dev. Biol. -2002. - 46 (4). - P. 393400.

407. Beer, H. D. Fibroblast growth factor (FGF) receptor 1-IIIb is a naturally occurring functional receptor for FGFs that is preferentially expressed in the skin and the brain / H. D. Beer, L. Vindevoghel, M J. Gait, J. M. Revest, D. R. Duan, I. Mason, C. Dickson, S. Werner // J. Biol. Chem. – 2000. – 275 (21). – P. 16091-16097.

408. Nugent, M.A. Fibroblast growth factor-2 / M. A. Nugent, R. V. Iozzo // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – 32. – P. 115-120.

409. Farat, O.K. Prediction of Biological Activity of Spiroquinazolone Derivatives / O. K. Farat, S. A. Varenichenko, V. I. Markov // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – 13 (1). – С. 84-90.

410. Lipinski, S. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / S. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug. Deliv. Rev. - 2001. - 46 (113). - P. 3326.

411. Maisch, T. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future?/
T. Maisch // Lasers Med. Sci. - 2007. - Vol. 22 (2). - P. 83-91.

412. Moellering, R. C. Jr. Antimicrobial resistance prevention initiative – an update: proceedings of an expert panel on resistance / R. C. Jr. Moellering, J. R. Graybill, J. E. Jr. McGowan, L. Corey // Am. J. Infect. Control. – 2007. – Vol. 35 (9). – P. S1–S23.

413. Gaulton, A. CHEMBL: a large scale bioactivity database for drug discovery / A. Gaulton // Nucleic Acids Research. – 2012. – 40. – P. 1100-1107.

414. Wishart D. S. A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets
/ D. S. Wishart, C. Knox, A. C. Guo // Nucleic Acids Research. – 2008. – 36. – P.
901-906.

415. Keri, R. S. Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease / R. S. Keri, C. Quintanova, S. M. Marques, A. R. Esteves, S. M. Cardoso, M. A. Santos, M. A. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – 21 (15). – P.4559-4569.

416. Савельєва, О. В. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимирова // ScienceRiseю. – 2015. – 11 (4). – С. 30-36.

417. Chao, X. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel tacrine–caffeic acid hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease / X. Chao, X. He, Y. Yang, X. Zhou, M. Jin, S. Liu, Z. Cheng, P. Liu, Y. Wang, J. Yu, Y. Tan, Y. Huang, J. Qin, S. Rapposelli, R. Pi // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – 22 (20). – P. 6498-6502.

418. Hebda, M. Synthesis, Molecular Modelling and Biological Evaluation of Novel Heterodimeric, Multiple Ligands Targeting Cholinesterases and Amyloid Beta / M. Hebda, M. Bajda, A. Więckowska, N. Szałaj, A. Pasieka, D. Panek, J. Godyń, T. Wichur, D. Knez, S. Gobec, B. Malawska // Molecules. – 2016. – 21 (4). – P. 410-434.

419. Boulebd, H. Imidazopyranotacrines as Non-Hepatotoxic, Selective Acetylcholinesterase Inhibitors, and Antioxidant Agents for Alzheimer's Disease Therapy / H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles // Molecules. – 2016. – 21 (4). – P. 400-416.

420. Bischoff C. Eine einfache Synthese des Cyclohexanon-2carbonsaureamids sowie dessen Reactionen / C. Bischoff, H. Herma // J. prakt. Chem. – 1976. – \mathbb{N}_{2} 318. – S. 773-778.

421. Andreani, A. 4-Aminopyridine derivatives with antiamnesic activity Presented in part at the Italian–Hungarian–Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry / A. Andreani, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, C. Pietra, G. Villetti // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – 35 (1). – P. 77-82. 422. Zaliznaya, E. V. Study of neurotropic activity of the products of the rearrangement pyrrolopyrimidin-4-ones under the action of phosphorus oxychloride / E. V. Zaliznaya, S. A. Varenichenko, O. K. Farat, V. I. Markov // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2020. –18 (1). – С. 39-44.

423. Palecek, J. Zur N-alkylierung von 1,4-dihydropyridinderivaten / J. Palecek, J. Kuthan // Z. Chem. – 1974. – 14 (8). – P.308-309.