

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ»**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Загорулько Сергій Павлович**

**ДИСЕРТАЦІЯ  
«Рециклізації заміщених хроменів під дією дінуклеofilів»**

Спеціальність 102 – Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ С. П. Загорулько

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Марков Віктор Іванович, д. х. н., професор

Дніпро – 2020

## АНОТАЦІЯ

Загорулько С.П. Рециклізації заміщених хроменів під дією дінуклеофілів.  
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії Ph.D за спеціальністю 102 – «Хімія» - ДВНЗ УДХТУ, Дніпро, 2020.

Домінуючі тенденції в розвитку органічної хімії пов'язані з розробленням методології структурної модифікації синтетично перспективними функціональними групами задля забезпечення надійного підґрунтя системного вивчення залежності «структура-активність». Тому створення нових типів *o*-гідроксифеніл похідних п'яти, шести та семичленних гетероциклів як ключових об'єктів для подальших синтетичних, структурних та біомедичних досліджень є науково обґрунтованою та актуальною проблемою.

Раніше на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ було розроблено одностадійний метод синтезу похідних  $4H(2H)$ -хромен-4-імінів(амінів). Доступність даних сполук створила умови для вивчення їх хімічної природи у повній мірі.

Встановлено, що реакція 4-аміно- $2H$ -(бензо[*g*])хромен-2-іліден) малональдегідів проходить з розкриттям піранільного циклу по механізму *5-екзо-триг*-циклізації з утворенням раніше невідомих *o*-гідроксифенільних похідних – 2-(1'*H*,2*H*-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу(нафтолу). Для встановлення найбільш переважної локалізації NH протонів в похідних 2-(1'*H*,2*H*-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолах було вивчено таутомерні властивості 2-(1'*H*,2*H*-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу за допомогою квантово-хімічних розрахунків в наближенні MP2/6-311++G(d,p). На їх основі було встановлено неплосинне розташування піразольних циклів. Дієдральний кут між фенольним та

піразольними циклами значно менший ( $15.9\text{--}21.0^\circ$ ), що пояснюється утворенням водневого зв'язку  $\text{O}\cdots\text{N}$  або  $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{N}$  з довжиною зв'язку  $1.82\text{--}1.83 \text{ \AA}$  і  $2.11 \text{ \AA}$  відповідно. Значна міцність зв'язку  $\text{O}\cdots\text{N}$  зумовлює більшу стабільність  $\text{N}(2)\text{--H}$  таутомерної форми, на відміну від  $\text{N}(1)\text{--H}$  форми. Положення протону в другому піразольному кільці майже не впливає на енергію сполуки. Взаємодія 4-аміно-2*H*-(бензо[*g*])хромен-2-іліден) малональдегідів з надлишком гуанідину за участі еквімольної кількості метилату натрію призводить до відповідних *o*-гідроксифеніл похідних 2-(2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолу і 3-(2,2'-діаміно-4,5'-діпіримідин-6-іл)-2-нафтолу. Припускаємо, що реакція проходить по механізму нуклеофільного приєднання по атому С-2 4-аміно-2*H*-(бензо[*g*])хромен-2-іліден) малональдегідів, з подальшим утворенням продуктів *b*-екзо-триг-циклізації.

Реакція диформіл похідного 4-аміно-2*H*-хроменів з 1,4-динуклеофільним реагентом, *o*-фенілендіаміном, протікає з утворенням 2-(3*H*-1,5-бензодіазепін-3-іліден)-2*H*-хромен-4-аміну. Незважаючи на знижену реакційну здатність альдегідних груп (4-аміно-2*H*-хромен-2-іліден) малональдегіду у порівнянні з альдегідними групами, які не спряжені з електронодонорними замісниками, реакція з двократним надлишком аніліну в присутності каталітичної кількості льодяної оцтової кислоти приводить до основи Шиффа – 2-{(2*E*)-2-(феніліміно)-1-[(*E*)-(феніліміно)метил]етиліліден}-2*H*-хромен-4-аміну.

Незважаючи на наявність літературних даних о рециклізації хромон-4*H*-онів під дією нуклеофільних реагентів, необхідно підкреслити відсутність до наших досліджень інформації про реакційну здатність 4*H*-хромен-4-імінів у даних умовах. Враховуючи різну електронегативність атомів оксигену та нітрогену необхідно було встановити, чи буде впливати на перебіг реакції заміна  $\text{C}=\text{O}$  групи у хромоновому циклі на групу  $\text{C}=\text{NH}$ .

Похідні 4*H*-хромен-4-імінів було синтезовано перегрупуванням гемінальних 1,3-бензоксазінів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака впродовж 4

год за температури 80°C, яке раніше було представлено на одному прикладі. Ключовою стадією реакції є електрофільне розкриття оксазинового циклу: після утворення проміжної солі імідоілхлориду, неподілена пара електронів атому кисню атакує розпушуючу  $\sigma^*$ -орбіталь зв'язку C-N, що призводить до розриву цього зв'язку і утворенню стійкого проміжного оксонійового іону. Наявність нітрогрупи в арильному заміснику вимагає збільшення часу реакції до 6 год та температури до 110°C через вплив негативного мезомерного ефекту нітрогрупи на стабільність проміжного оксонійового іону.

Наявність активованого подвійного зв'язку у хроменовому циклі дозволяє розглядати похідні 4*H*-хромен-4-імінів як акцептори Міхаеля. Взаємодією похідних 4*H*-хромен-4-імінів з гідразингідратом отримано очікувані заміщені (1*H*-піразол-3-іл)-феноли. Структура синтезованих сполук, яку підтверджено комплексом спектральних даних, дозволяє припустити, що природа даної взаємодії дуже близька до рециклізації диформіл похідних 4-аміно-2*H*-хроменів.

Взаємодія похідних 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів з тіосемікарбазидом і гідрازیдами ароматичних кислот приводить до утворення *o*-гідроксифенілпохідних 1*H*-піразол-1-карботіоамідів і 1*H*-піразол-5-ілфенолів. Для додаткового підтвердження будови продуктів було записано спектри гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  за методами HSQC і HMBC. За даними експериментів HMBC спостерігається наявність крос-пиків у інтервалі 178.9, 10.97 м.д., і 164.0, 11.04 м.д., що вказує на взаємодію атому карбону тіоамідної групи і карбоксильної групи з фенільним протоном. Така взаємодія пояснюється утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між протоном *o*-гідроксифенільного замісника, а також тіоамідної і карбоксильної групи, що свідчить про досить близьке розташування.

У результаті реакції 2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іміну з гуанідином з хорошим виходом отримано 2-[2-аміно-6-(4-нітрофеніл)піримідин-4-іл]фенол.

Реакцією 4*H*-хромен-4-імінів з 1,4-динуклеофілами – *o*-фенілендіаміном і етилендіаміном, синтезовано *o*-гідроксифеніл похідні 1*H*-1,5-бензодіазепіну і 1*H*-1,4-діазепіну. Характерною особливістю спектральних даних похідних 1*H*-1,5-бензодіазепіну переважна наявність діїмінної (3*H*) таутомерної форми при додаванні незначної кількості ТФО кислоти, тоді, як у випадку сполуки 2,4-діізопропіл-6-[2-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,5-бензодіазепін-4-іл]фенолу у ДМСО-*d*<sub>6</sub> спостерігається єнамінна (1*H*) таутомерна форма. Структуру бензодіазепінів було підтверджено даними РСД на прикладі сполуки 2-[2-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,5-бензодіазепін-4-іл]фенолу.

У випадку 4*H*-хромен-4-імінів, на відміну від 3-формілхромонів, атака гідроксиламіном в аналогічних умовах відбувається не по атому карбону С-2 хроменового циклу, а по атому С-4. Різниця у реакційній здатності при рН>7 пояснюється більшою поляризацією подвійного зв'язку С-2–С-3 завдяки впливу більш електронегативного атому кисню, що і полегшує атаку гідроксиламіну по атому карбону С-2, тоді як в імінах лише сильні нуклеофіли можуть атакувати дане положення.

Необхідно відмітити, що у випадку 2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іміну і 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іміну реакція з малононітрилом відбувається за участі іміногрупи без викиду молекули амоніаку і приводила до продуктів рециклізації 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу і 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропілфеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу, на відміну від похідних 4*H*-хромонів. Тоді як реакція імінів без електроноакцепторної групи в арильному заміснику з малононітрилом в аналогічних умовах протікала без розкриття хроменового циклу до продуктів приєднання – 2-феніл-4*H*-хромен-4-іліден) малононітрилу і (6,8-діізопропіл-2-феніл-4*H*-хромен-4-іліден)малононітрилу. Проведення даної реакції в більш жорстких умовах не змінює її напрямку. Наявність нітрогрупи в арильному заміснику сприяє активації реакції по атому С-2 в імінах. Реакція 4*H*-

хромен-4-імінів з естером ціаноцтової кислоти в аналогічних умовах проходить виключно по атому карбону С-4 хроменового циклу з утворенням відповідних продуктів – етил(2*E*)-ціан[2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іліден]ацетату і етил(2*E*)-ціан[6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іліден]ацетату.

**Ключові слова:** рециклізація, акцептор Міхаеля, (4-аміно-2*H*-хромен-2-іліден)малональдегід, (4-аміно-2*H*-бензо[*g*]хромен-2-іліден)малональдегід, 4*H*-хромен-4-іміні.

## SUMMARY

Zahorulko SP Recycling of substituted chromenes under the action of dinucleophiles. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy Ph.D on a specialty 102 - "Chemistry" - USCUCT, Dnipro, 2020.

The dominant trends in the development of organic chemistry are related to the development of a methodology for structural modification by synthetically promising functional groups to provide a reliable basis for the systematic study of the structure-activity relationship. Therefore, the development of new types of *o*-hydroxyphenyl derivatives of five, six and seven-membered heterocycles as key objects for further synthetic, structural and biomedical research is a scientifically sound and urgent problem.

Earlier, a one-stage method for the synthesis of 4H(2H)-chromen-4-imine (amine) derivatives was developed at the Department of F and TOS of USCUCT. The availability of these compounds has created the conditions for studying their chemical nature to the fullest.

It was found that the reaction of 4-amino-2H-(benzo[*g*])chromen-2-ylidene)malonaldehyde takes place with the disclosure of the pyranil cycle by the mechanism of *5-exo-trig*-cyclization with the formation of previously unknown *o*-hydroxyphenyl derivatives-2-(1'H,2H-3,4'-dipyrazol-5-yl)phenol(naphthol). To establish the most preferred localization of NH protons in derivatives of 2-(1'H,2H-3,4'-dipyrazol-5-yl)phenols, the tautomeric properties of 2-(1'H,2H-3,4'-dipyrazole) were studied using quantum chemical calculations in the approximation MP2/6-31++G(d,p). Based on them, the non-planar arrangement of pyrazole cycles was established. The dihedral angle between the phenolic and pyrazole cycles is much

smaller (15.9–21.0 °), which is explained by the formation of a hydrogen bond O – H ••• N or O ••• H – N with a bond length of 1.82–1.83 Å and 2.11 Å in accordance. The high strength of the O – H ••• N bond results in greater stability of the N (2) –H tautomeric form, in contrast to the N (1) –H form. The position of the proton in the second pyrazole ring has almost no effect on the energy of the compound. The interaction of 4-amino-2H-(benzo[g])chromen-2-ylidene)malonaldehyde with an excess of guanidine with the participation of an equimolar amount of sodium methylate leads to the corresponding *o*-hydroxyphenyl derivatives of 2-(2,2'-diamino-4,5'-bipyridin-6-yl)phenol and 3-(2,2'-diamino-4,5'-dipyrimidin-6-yl)-2-naphthol. It is assumed that the reaction takes place by the mechanism of nucleophilic attachment on the C-2 atom of 4-amino-2H-(benzo[g])(chromen-2-ylidene) malonaldehyde, with the subsequent formation of 6-exo-trig-cyclization products.

The reaction of dipformyl derivative of 4-amino-2H-chromenes with 1,4-dinucleophilic reagent, *o*-phenylenediamine, proceeds with the formation of 2-(3H-1,5-benzodiazepin-3-ylidene)-2H-chromen-4-amine. Despite the reduced reactivity of aldehyde groups of (4-amino-2H-chromen-2-ylidene)malonaldehyde compared to that are not conjugated to electron-donating substituents, the reaction with a double excess of aniline in the presence of a catalytic amount of glacial acetic acid leads Schiff base – 2-{(2E)-2-(phenylimino)-1-[(E)-(phenylimino)methyl]ethylidene}-2H-chromen-4-amine.

Despite the availability of literature data on the recycling of chromon-4H-ones under the action of nucleophilic reagents, it is necessary to emphasize the lack of information in our studies on the reactivity of 4H-chromen-4-imines under these conditions. Given the different electronegativity of oxygen and nitrogen atoms, it was necessary to determine whether the course of the reaction will be affected by the replacement of the group C=O in chromone cycle by the group C=NH.

Derivatives of 4H-chromene-4-imines were synthesized by rearrangement of heminal 1,3-benzoxazines under the action of Vilsmeier-Haak reagent for 4 h at a



temperature of 80°C, which was previously presented in one example. The key stage of the reaction is the electrophilic opening of the oxazine ring: after the formation of the intermediate salt of imidoyl chloride, an unshared pair of electrons of the oxygen atom attacks the loosening  $\sigma^*$ -orbital of the C-N bond, which leads to rupture of this bond and formation of stable intermediate oxonium. The presence of a nitro group in the aryl substituent requires an increase in the reaction time to 6 h and a temperature of up to 110°C due to the effect of the negative mesomeric effect of the nitro group on the stability of the intermediate oxonium ion.

The presence of an activated double bond in the chromene ring allows us to consider 4H-chromene-4-imine derivatives as Michael acceptors. The interaction of 4H-chromene-4-imine derivatives with hydrazine hydrate yields the expected substituted (1H-pyrazol-3-yl)-phenols. The structure of the synthesized compounds, which is confirmed by a set of spectral data, suggests that the nature of this interaction is very close to the recycling of deformyl derivatives of 4-amino-2H-chromenes.

The interaction of 2-aryl-4H-chromene-4-imine derivatives with thiosemicarbazide and aromatic acid hydrazides leads to the formation of o-hydroxyphenyl derivatives 1H-pyrazole-1-carbothioamides and 5H-pyrazole-yl-phenols. To further confirm the structure of the products, the spectra of heteronuclear correlation  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  were recorded by HSQC and HMBC methods. According to HMBC experiments, the presence of cross-peaks in the range of 178.9, 10.97 ppm, and 164.0, 11.04 ppm is observed, which indicates the interaction of the carbon atom of the thioamide group and the carboxyl group with the phenyl proton. This interaction is explained by the formation of an intramolecular hydrogen bond between the proton of the o-hydroxyphenyl substituent, as well as the thioamide and carboxyl groups, which indicates a fairly close location.

The reaction of 2-(4-nitrophenyl)-4H-chromen-4-imine with guanidine in good yield gave 2-[2-amino-6-(4-nitrophenyl)pyrimidin-4-yl]phenol.

Reaction of 4H-chromene-4-imines with 1,4-dinucleophiles – *o*-phenylenediamine and ethylenediamine, synthesized *o*-hydroxyphenyl derivatives of 1H-1,5-benzodiazepine and 1H-1,4-diazepine. A characteristic feature of the spectral data of 1H-1,5-benzodiazepine derivatives is the predominant presence of the diimine (3H) tautomeric form with the addition of a small amount of TFA acid, whereas in the case of the compound 2,4-diisopropyl-6- [2- (4-nitrophenyl)-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl] phenol in DMSO-*d*<sub>6</sub> has an enamine (1H) tautomeric form. The structure of benzodiazepines was confirmed by X-ray data on the example of the compound 2-[2-(4-nitrophenyl)-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl]phenol.

In the case of 4H-chromene-4-imines, in contrast to 3-formylchromones, the attack with hydroxylamine under similar conditions occurs not on the carbon atom C-2 of the chromene ring, but on the atom C-4. The difference in reactivity at pH > 7 is due to the greater polarization of the double bond C-2 – C-3 due to the influence of a more electronegative oxygen atom, which facilitates the attack of hydroxylamine on the carbon atom C-2, whereas in imines only strong nucleophiles can attack this provision.

It should be noted that in the case of 2-(4-nitrophenyl)-4H-chromen-4-imine and 6,8-diisopropyl-2-(4-nitrophenyl)-4H-chromen-4-imine, the reaction with malononitrile occurs with the participation of the imino group without the release of ammonia molecules and led to the recycling products of 2-amino-6-(2-hydroxyphenyl)-4- (4-nitrophenyl) nicotinonitrile and 2-amino-6- (2-hydroxyphenyl-3,5-diisopropylphenyl)-4- (4-nitrophenyl) nicotinonitrile, in contrast to derivatives of 4H-chromones. Whereas the reaction of imines without an electron-withdrawing group in an aryl substituent with malononitrile under similar conditions proceeded without disclosing the chromene ring to the addition products - 2-phenyl-4H-chromen-4-ylidene) malononitrile and (6,8-diisopropyl-2-phenyl-4H)-chromen-4-ylidene) malononitrile. Carrying out this reaction in harsher conditions does not change its direction. The presence of a nitro group in the aryl substituent promotes the

activation of the reaction on the C-2 atom in imines. The reaction of 4H-chromene-4-imines with a cyanoacetic acid ester under similar conditions takes place exclusively on the carbon atom C-4 of the chromene ring with the formation of the corresponding products - ethyl (2E)-cyan [2-(4-nitrophenyl)-4H-chromene-4-ylidene]acetate and ethyl (2E)-cyan[6,8-diisopropyl-2-(4-nitrophenyl)-4H-chromen-4-ylidene]acetate.

Key words: rearrangement, Michael acceptor, (4-amino-2H-chromen-2-ylidene)malonaldehyde, (4-amino-2H-benzo[g]chromen-2-ylidene)malonaldehyde, 4H-chromene-4-imines.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Zahorulko S.P. Reactions of 2H(4H)-chromenes with dinucleophiles: one-step synthesis of 2-(1H-(bi)pyrazol-3-yl)- and 2-(1,4(5)-(benzo)diazepin-4-yl)phenols / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, A.V. Mazepa, S.I. Okovytyy, V.I. Markov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – №54. Vol.9. P.859 - 867.

2. Zahorulko S.P. Recyclization of 4H-chromen-4-imine derivatives under the influence of dinucleophiles with the formation of functionally substituted pyrazoles / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly. – 2019. – №8. Vol.150. P. 1487 - 1493.

3. Zahorulko S.P. Investigation of Antimicrobial Activity of 1,3-benzoxazine Derivatives / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, I.V. Markova, V.I. Markov // Biopolymers and Cell. – 2019. – №5. Vol. 35. P 349 - 355.

4. Загорулько С.П. Взаємодія похідних 4H-хромен-4-імінів з гідроксиламіном / С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, О.В. Мазепа, В.І. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – №4. P. 60 - 65.

5. Загорулько, С.П. Реакции рециклизации производных хроменов / С.П. Загорулько, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В. И. Марков // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 24 – 26 травня 2016р.). – Дніпро, 2016. – С. 34.

6. Загорулько, С.П. Рециклизация бензопиранов под действием гидразингидрата / С.П. Загорулько, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // Хімічні Каразинські читання: тези допов. ІХ Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених (Харків, 18 – 20 квітня 2017р.). – Харків, 2017. – С. 104.

7. Загоруйко, С.П. Новый метод синтеза производных 1Н-пиразолов-3-ил-фенолов / А.В. Ковтун, С.П. Загоруйко, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімія та сучасні технології: тези допов. VIII Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених з міжнарод. участю (Дніпро, 26 – 28 квітня 2017р.). – Дніпро, 2017. – С.20.

8. Загоруйко, С.П. Розкриття циклу 4Н-хромен-4-імінів при взаємодії з 1,2-, 1,3-, 1,4-динуклеофілами / С.П. Загоруйко, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // VII Всеукр. наук. конф. студ. аспір. і молод. вчених (Яремче, 12 – 16 вересня 2017р.). - Яремче, 2017. – С.108.

9. Загоруйко, С.П. Синтез заміщених піразолів рециклізацію похідних 4Н-хромен-4-імінів / С.П. Загоруйко, С.Є. Павлова, О.К. Фарат, С.А.Варениченко, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 27 - 29 березня 2018 р.). - Вінниця, 2018. – С. 147.

10. Загоруйко, С.П. Рециклізація 4Н-хромен-4-иминов под действием 1,4-динуклеофилов / С.П. Загоруйко, К.Д. Золотухіна, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // Хімічні Каразінські читання: X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів (Харків, 23 - 25 квітня 2018р.). – Харків, 2018. – С. 100.

11. Загоруйко, С.П. Одностадийный метод синтеза производных пиримидин-4-ил фенолов / С.П. Загоруйко, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // Хімічні Каразінські читання: XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів (Харків, 22 - 24 квітня 2019р.). – Харків, 2019. – С. 80.

12. Загоруйко, С.П. Одностадийний метод синтезу функціонально заміщених похідних 1Н-піразол-3-іл-фенолів та 1,4(5)-(бензо)діазепін-4-іл-фенолів // В.І. Марков, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, С.П. Загоруйко // «Хімія

та сучасні технології» IX Міжнародна науково-технічна конференція (Дніпро, 24-26 квітня 2019р.). – Дніпро, 2019. Том 2. – С. 26.

13. Загорулько, С.П. Новий одностадійний метод синтезу 2-(1Н-біпіразол-5-іл) фенолів // В.І. Марков, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, С.П. Загорулько // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 16 - 20 вересня 2019р.). – Луцьк, 2019. – С.96.

14. Загорулько, С.П. Хімічні перетворення 2Н(4Н)-хроменів під дією нуклеофільних реагентів // В.І. Марков, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, С.П. Загорулько // III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених (Вінниця, 25 - 27 березня 2020р.). – Вінниця, 2020. - С.78.

15. Загорулько, С.П. Одностадійний синтез похідних 2,2'-діаміно-4,5'-дипіримідин-6-ілфенолів та 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-арил)нікотинонітрилів рециклізацією похідних хроменів // С.П. Загорулько, С.Є. Павлова, К.Д. Золотухіна, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, В.І. Марков // XXI Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20 - 22 травня 2020р.). – Київ, 2020. - С. 191.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
<b>РОЗДІЛ 1.</b>	
РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ ХРОМЕНІВ ПІД ДІЄЮ НУКЛЕОФІЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ (літературний огляд).....	23
1.1 Взаємодія похідних 2-(3,3-диметил-3H-індол-2-ілден)малональдегідів з нуклеофільними реагентами.....	23
1.2 Рециклізації похідних хроменів під дією 1,2-динуклеофільних реагентів.....	26
1.3 Рециклізації похідних хроменів під дією 1,3-динуклеофільних реагентів.....	30
1.4 Рециклізації похідних хроменів під дією 1,4-динуклеофільних реагентів.....	33
1.5 Реакції похідних хроменів з СН-нуклеофільними реагентами.....	34
<b>РОЗДІЛ 2.</b>	
РЕАКЦІЇ ДИФОРМІЛ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-2H-ХРОМЕНІВ З ДИНУКЛЕОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ.....	40
2.1 Реакції диформілпохідних 4-аміно-2H-хроменів з гідразингідратом, гуанідином, о-фенілендіаміном і аніліном .....	41
2.2 Експериментальна частина до розділу 2.....	56
<b>РОЗДІЛ 3.</b>	
НОВІ ПОХІДНІ 4H-ХРОМЕН-4-ІМІНІВ ТА ЇХ РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ПІД ДІЄЮ N-, C-НУКЛЕОФІЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ .....	60
3.1 Синтез похідних 4H-хромен-4-імінів перегрупуванням 1,3-бензоксазінів дією формілюючого агенту .....	61

3.2 Рециклізації на основі похідних 4Н-хромен-4-імінів.....	67
3.3 Дослідження антимікробної активності похідних 1,3-бензоксазину і 1 <i>H</i> -піразол-3-іл-фенолів.....	99
3.4 Експериментальна частина до розділу 3.....	106
ВИСНОВКИ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	131



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМФА	N,N-диметилформамід
DBU	Діазобіциклоундецен
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
РСД	Рентгеноструктурне дослідження
EI	Electron Impact Ionization (іонізація електронним ударом)
FAB	Fast atom bombardment (бомбардування швидкими атомами)
КУО	Колоніє утворюючих одиниць
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (гетероядерна одинична квантова кореляція) «кореляції першого порядку»
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy (гетероядерна кореляція через декілька зв'язків) «кореляції другого та третього порядків»
CHEMBL	Chemical database of bioactive molecules (Хімічна база даних біологічно активних молекул)
DrugBank	База даних лікарських речовин з хімічною, фармакологічною і фармацевтичною інформацією

## ВСТУП

**Актуальність дослідження:** Хімія 4*H*-хромен-4-онів давно посіла чільне місце у розвитку органічної хімії. У літературі в достатній кількості наявні відомості відносно рециклізації хромонів під дією нуклеофільних реагентів різної природи, у результаті чого синтезовано о-гідроксифенільні похідні піразолів, оксазолів, піразинів, хіноксалинів, амінопіримідинів, а також представники інших гетероциклічних систем. На відміну від цього хімія 4*H*-хромен-4-імінів лишається практично невивченим розділом органічних сполук, що в першу чергу зумовлено відсутністю ефективних методів їх синтезу. Раніше на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ був розроблений одностадійний метод синтезу похідних 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів), але їх хімія лишається невивчена систематично.

Синтетична доступність та відносна стабільність синтезованих похідних 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів) дають перспективи їх подальшого використання в органічному синтезу у якості цінних будівельних блоків. Тому розробка методів синтезу та вивчення хімії 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів) беззаперечно є актуальною задачею.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконуються згідно планів Міністерства освіти і науки за держбюджетною темою «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (№ держреєстрації 0115U003159).

**Мета і задачі дослідження:** Метою дисертаційної роботи є синтез стійких похідних незаміщених 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів) та проведення систематичних досліджень їх хімічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- синтезувати раніше невідомі, стійкі похідні незаміщених 2*H*-хромен-4-амінів та 4*H*-хромен-4-імінів перегрупування гемінальних 1,3-бензоксазінів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, яке було раніше представлено на одному прикладі;

- дослідити взаємодію 2*H*-хромен-4-амінів з N-динуклеофільними реагентами;

- встановити основні напрямки взаємодії 4*H*-хромен-4-імінів з N- та C-нуклеофільними реагентами;

- встановити будову синтезованих сполук та провести пошук областей їх практичного використання.

**Об'єкт дослідження:** похідні 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів).

**Предмет дослідження:** синтез, будова, фізичні та хімічні властивості похідних 4*H*(2*H*)-хромен-4-імінів(амінів).

**Методи дослідження:** Для досягнення поставленої мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, спектроскопія з використанням гетероядерних кореляцій <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC і HMBC, мас-спектрометрія. Також гнучкий молекулярний докінг та біохімічне тестування *in vitro*. Проведено квантово-хімічні розрахунки особливостей будови деяких сполук із залученням DFT методу.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В дисертації **вперше:**

- взаємодією похідних 4-аміно-2*H*-(бензо[*g*]) хромен-2-іліден)малональдегіду з надлишком гідразину, у результаті каскадного перетворення, ініційованого реакцією Міхаєля, синтезовано раніше невідомі *o*-гідроксифенільні похідні – 2-(1*H*,2*H*-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу(нафтолу). Аналогічним чином проходить рециклізація похідних 4-аміно-2*H*-(бензо[*g*])хромен-2-іліден)малональдегіду при дії гуанідину з утворенням похідних 2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолу(нафтолу);

- встановлено, що рециклізація похідних 4*H*-хромен-4-імінів при дії 1,2(1,4)-ди-*N*-нуклеофілів приводить до утворення 2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолів та 2-(1,4(5)-(бензо)діазепін-4-іл)фенолів;

- рециклізація 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів під дією тіосемикарбазиду завершується утворенням 3-арил-5-*o*-гідроксиарил-1*H*-піразол-1-карботіоамідів по механізму 5-екзо-триг-циклізації. У присутності надлишку піперидину дані хроменоіміни аналогічно реагують з гідразидами ароматичних кислот (ізонікотинової, бензойної, саліцилової і 4-метоксибензойної);

- показано, принципову відмінність реакційної здатності 4*H*-хромен-4-імінів від похідних 4*H*-хромон-4-онів у реакції з малононітрилом. Взаємодія похідних 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів з малонодинітрилом проходить за участі у циклізації іміногрупи і приводить до утворення похідних 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу. За відсутності електроноакцепторної групи в арильному циклі переважає заміщення малонодинітрилу по іміногрупі.

#### **Практичне значення отриманих результатів:**

Розроблено препаративні методи синтезу ряду практично корисних гетероциклічних систем, котрі містять у своїй структурі 1,3-бензоксазинове ядро або піразольний цикл і *o*-гідроксифенільну групу. Під час проведення тестування *in vitro* знайдено сполуки, котрі проявляють бактерицидну активність по відношенню штаму *Acinetobacter baumannii*, а також фунгіцидну активність відносно штаму *Candida albicans*.

**Особистий внесок здобувача** полягає у пошуку, аналізі, систематизації літературних даних, синтезу більшості вихідних сполук, а також цільових продуктів, дослідженні закономірностей, оптимізації умов перебігу реакцій, ідентифікації синтезованих сполук, участь у обговоренні та узагальненні одержаних результатів, написанні публікацій і дисертаційної роботи.

Постановка задач, участь в обговоренні, узагальнення одержаних результатів, а також формулювання висновків на їх основі здійснювалися спільно із науковим керівником проф., д.х.н. Марковим В.І.

Автор висловлює щире подяку к.х.н. Варениченко С.А. та к.х.н. Фарату О.К. за допомогу у проведенні окремих експериментів та обговоренні їх результатів, а також к.х.н. Мазепі О.В. (Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАНУ, м. Одеса) за проведення мас-спектрометричних досліджень, проф. д.х.н. Ярмолюку С.М. (Інститут молекулярної біології і генетики НАНУ, м. Київ) за проведення біохімічних тестувань, проф. д.х.н. Оковитому С.І. (Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара, м. Дніпро) за проведення квантово-хімічних розрахунків.

**Апробації результатів дисертації.** Результати роботи представлено на міжнародних і національних конференціях: XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 24-26 травня 2016р.), VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю (Дніпро, 26-28 квітня 2017р.), VII Всеукраїнська наукова конференція студентів аспірантів і молодих вчених (Яремче, 12-16 вересня 2017р.), I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 27-29 березня 2018р.), X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 23-25 квітня 2018р.), XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 22-24 квітня 2019р.), IX Міжнародна науково-технічна конференція «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 24-26 квітня 2019р.), Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 16-20 вересня 2019р.), III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених (Вінниця, 25-27 березня 2020р.), III Міжнародній конференції студентів,

аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20-22 травня 2020р.).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковано у 15 наукових працях, в тому числі у 4 статях, що входять до наукометричних баз даних, і 11 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (124 найменувань), містить 7 таблиць та 24 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 146 сторінки.

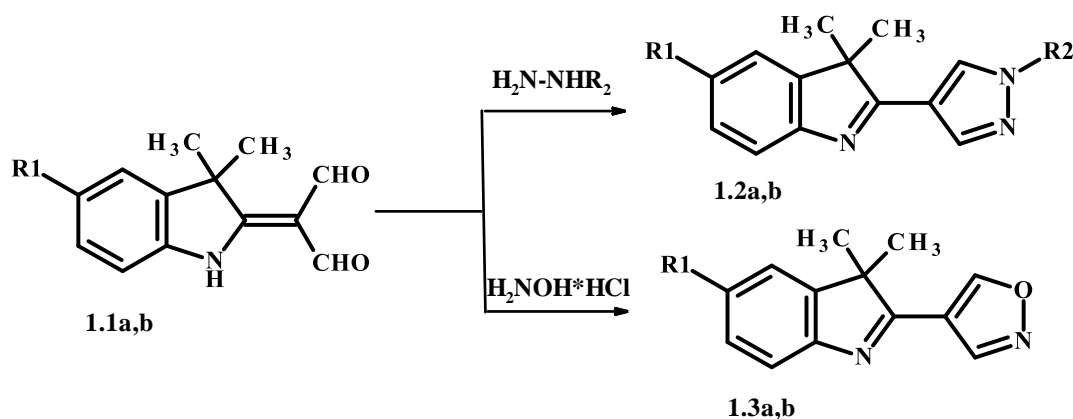
**РОЗДІЛ 1**  
**РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ ХРОМЕНІВ ПІД ДІЄЮ**  
**НУКЛЕОФІЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ**  
(літературний огляд)

Даний літературний огляд присвячено аналізу даних стосовно хімічних властивостей похідних 4H-хромен-4-онів. В останні роки з великого різноманіття існуючих гетероциклічних систем, значну кількість робіт присвячено синтезу та дослідженню реакційної здатності похідним хроменового ряду. Синтетичний потенціал даного класу сполук робить їх привабливими об'єктами для синтезу на їх основі барвників [1-3], флуоресцентних маркерів [4-6], фоточутливих елементів [7-8], а також сполук, котрі проявляють широкий спектр біологічної активності [9-11].

Сполуки, які містять ядро 4H-хромен-4-ону, є потужними білдинг-блоками в органічному синтезі з широким діапазоном практичного застосування. Реакції на їх основі дозволяють з легкістю в одну чи декілька стадій синтезувати досить складні об'єкти, будова котрих поєднує декілька фармакофорних фрагментів у одній молекулі [12-15].

1.1 Взаємодія похідних 2-(3,3-диметил-3H-індол-2-іліден)малональдегідів з нуклеофільними реагентами

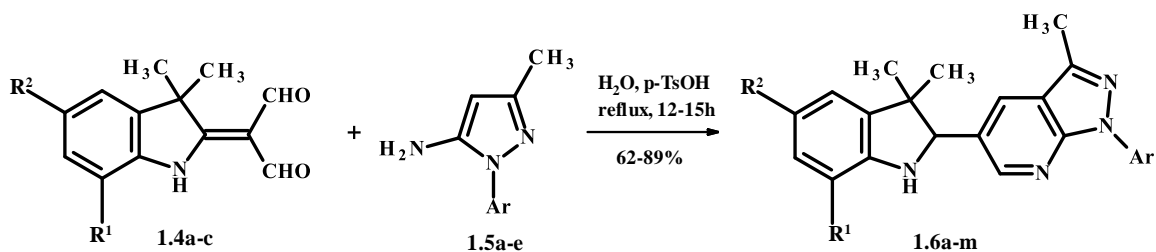
Реакція 2-(3,3-диметил-3H-індол-2-іліден)малональдегіду **1.1a,b** з похідними гідразину і солянокислим гідроксиламіном приводить до утворення відповідних піразолів **1.2a,b** та ізооксазолів **1.3a,b** (Схема 1.1) [16-20].



**a** –  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ; **b** –  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = Ar$

(Схема 1.1)

Встановлено, що взаємодія 2-(3,3-диметил-3*H*-індол-2-іліден)малональдегіду **1.4a-c** з 3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-5-аміном **1.5a-e** у водному середовищі з використанням *p*-толуолсульфо кислоти в якості каталізатору протікає протягом 12-15 годин і приводить до утворення похідних 5-(3,3-диметил-3*H*-індол-2-іл)-3-метил-1-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піримідину **1.6a-m** (Схема 1.2) [16-20].



**1.4:** **a** –  $R^1 = R^2 = H$ ; **b** –  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = H$ ; **c** –  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Br$ ; **1.5:** **a** –  $Ar = Ph$ ;  
**b** –  $Ar = 2-ClC_6H_4$ ; **c** –  $Ar = 3-ClC_6H_4$ ; **d** –  $Ar = 4-ClC_6H_4$ ; **e** –  $Ar = 4-BrC_6H_4$ ;

**1.6:** **a** –  $R^1 = R^2 = H$ ,  $Ar = Ph$ ; **b** –  $R^1 = R^2 = H$ ,  $Ar = 2-ClC_6H_4$ ; **c** –  $R^1 = R^2 = H$ ,  $Ar = 3-ClC_6H_4$ ; **d** –  $R^1 = R^2 = H$ ,  $Ar = 4-ClC_6H_4$ ; **e** –  $R^1 = R^2 = H$ ,  $Ar = 4-BrC_6H_4$ ;  
**f** –  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = H$ ,  $Ar = Ph$ ; **g** –  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = H$ ,  $Ar = 2-ClC_6H_4$ ; **h** –  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 =$

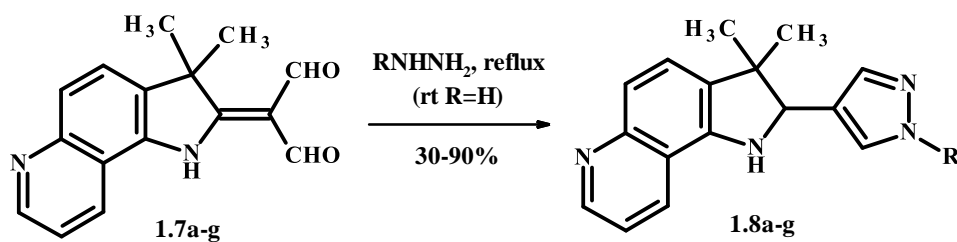


H, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **i** – R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, Ar = Ph; **j** – R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**k** – R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l** – R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **m** – R<sup>1</sup> = H,  
 R<sup>2</sup> = Br, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 1.2)

В той час як реакція малональдегіду **1.4a** з амінопіразолом **1.5a** без використання п-толуолсульфокислоти за таких же умов приводить до утворення продукту **1.6a** з виходом менше 10% (Схема 1.2) [16-20].

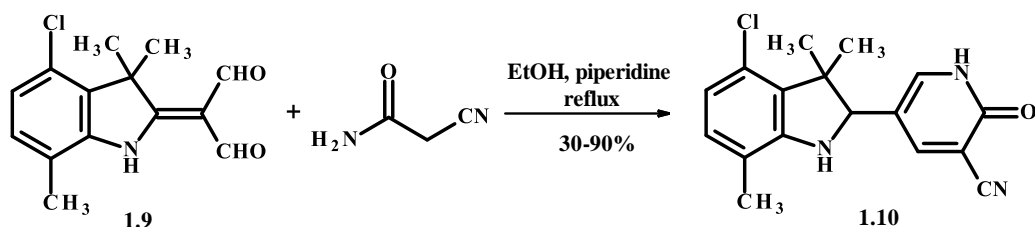
Взаємодія диформілпохідного **1.7a-g** з відповідними арилгідрозинами в абсолютному метанолі дозволяє синтезувати похідні (3,3-диметил-3H-пірол[2,3-f]хінолін-2-іл)-піразолів **1.8a-g** з виходами 30-90% (Схема 1.3) [21-22].



**a** – R = H; **b** – R = Ph; **c** – 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** – R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** – R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** – R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g** – R = хінолін-8-іл

(Схема 1.3)

Реакцією діальдегіду **1.9** з амідом ціаноцтової кислоти отримано продукт конденсації – 5-(4-хлор-3,3,7-триметил-3H-індол-2-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил **1.10** (Схема 1.4) [23-24].



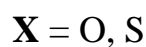
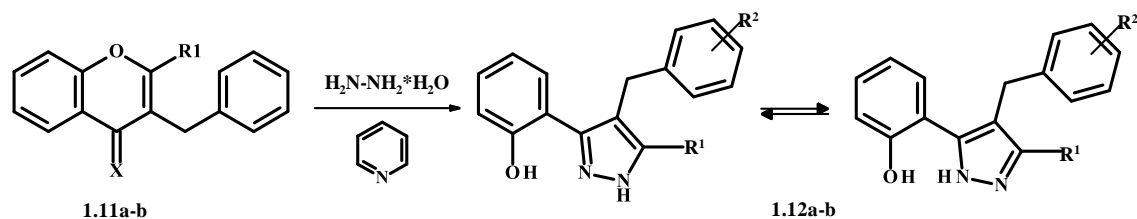
(Схема 1.4)

Структуру сполуки **1.10** встановлено на основі аналізу даних ЯМР  $^1\text{H}$ , а також ІЧ спектроскопії. Сигнали піридинового кільця спостерігаються у вигляді синглетів з хімічними зсувами 8.44 і 8.81 м.д., сигнал протону N-H групи зафіксовано в області 13.06 м.д.

У спектрі ІЧ спостерігаються інтенсивні полоси поглинання груп N-H і C=O при 3167 і 1663  $\text{cm}^{-1}$ , а також групи CN при 2231  $\text{cm}^{-1}$  (Схема 1.4) [23-24].

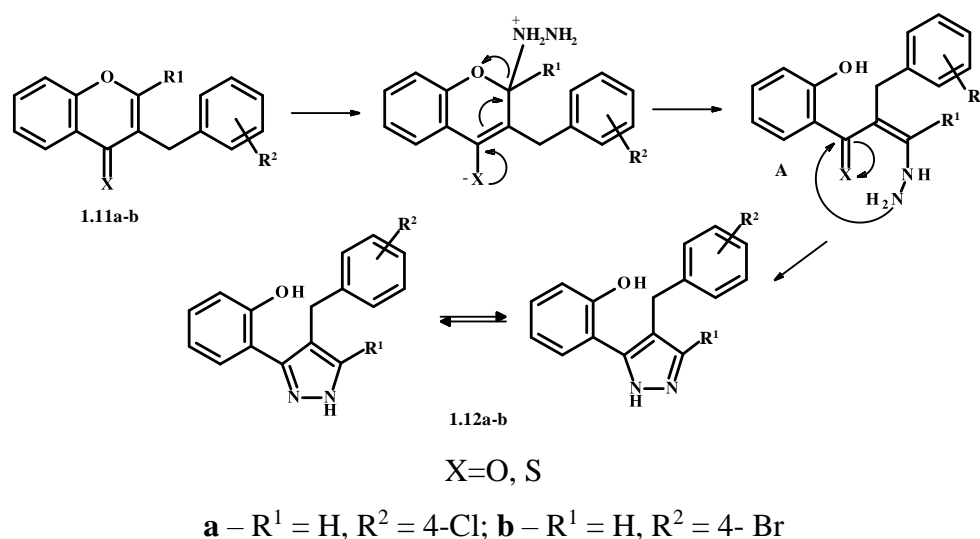
1.2 Рециклізації похідних хромонів під дією 1,2-динуклеофільних реагентів

У роботі [25-31] продемонстрована рециклізація похідних 3-бензилхромонів і 3-бензилфлавонів, а також їх тіоаналогів **1.11a,b** під дією гідразин-гідрату в присутності піридину з утворенням відповідних піразолів **1.12a,b** з виходами 67-82% (Схема 1.5).



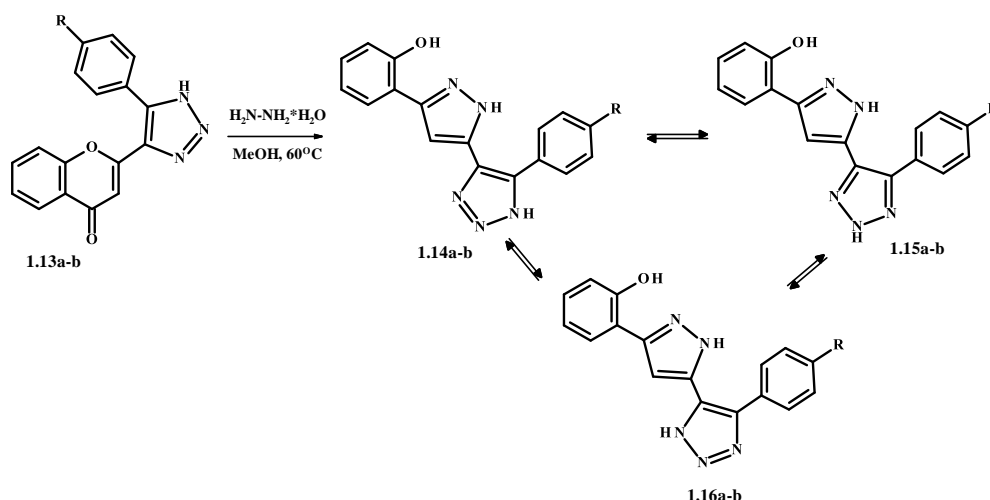
(Схема 1.5)

Авторами запропоновано механізм перебігу реакції, де на першій стадії відбувається атака молекули нуклеофілу по атому С-2 хромонового ядра з утворенням проміжного похідного гідразину, інтермедіату А. Далі аміногрупа реагує з карбонільною або тіокарбонільною групою з утворенням відповідних піразолів **1.12a,b**, у вигляді суміші таутомерів ОН-Н і NH-О (Схема 1.6).



(Схема 1.6)

Реакція похідних (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-4*H*-хромен-4-онів **1.13a-b** з п'ятикратним надлишком гідразин-гідрату в метанолі за температури 60°C проходить з розкриттям хромонового циклу і утворенням 1*H*-піразол-5(3)-іл-1*H*-1,2,3-триазолів **1.14a,b-1.16a,b**, які існують у вигляді шести таутомерних форм.

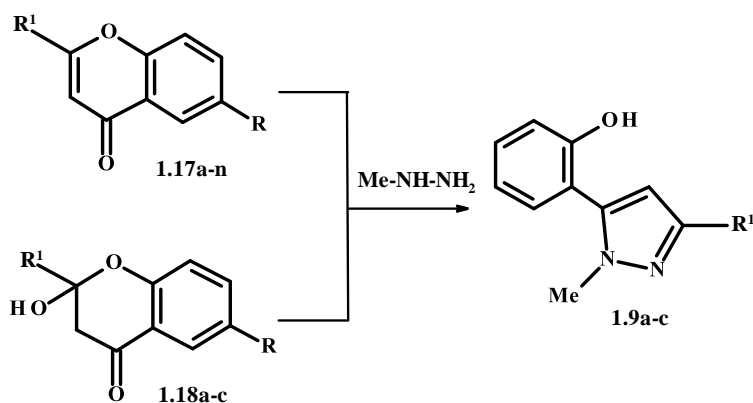


**a** – R = H; **b** – R = O-Me

(Схема 1.7)

Вихід продуктів залежить від умов проведення реакції, часу та надлишку гідрозин-гідрату, і варіюється від 50% до 86% (Схема 1.7) [25-29].

Внаслідок розкриття хроменого циклу при взаємодії похідних хромонів **1.17a-n** і **1.18a-c** з метилгідрозином отримано похідні 3- $\text{CF}_3$ -1-метилпіразолу **1.19a-c** з виходом 27% (Схема 1.8) [32-39].

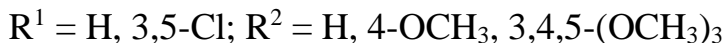
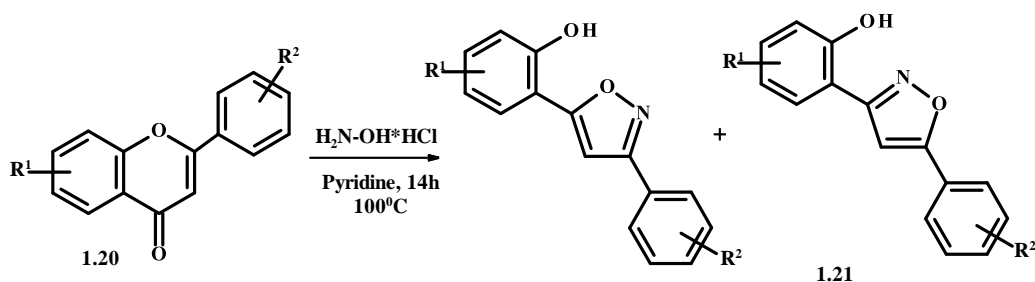


**a** – R = H, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>; **b** – R = Me, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>; **c** – R = H, R<sup>1</sup> = (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H

(Схема 1.8)

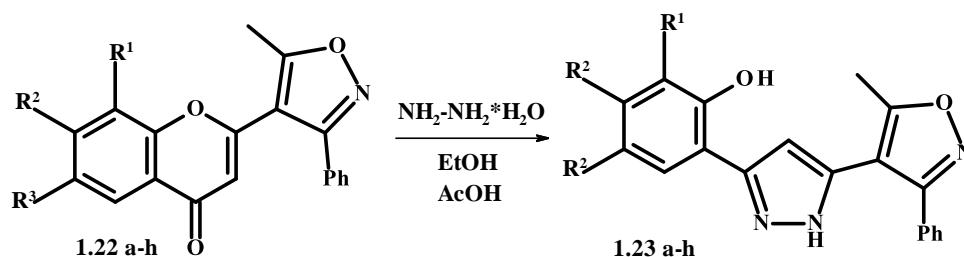
В результаті аналізу спектральних даних ЯМР <sup>1</sup>H встановлено, що сполуки **1.19a-c** містять до 5% регіоселективного 5- $\text{CF}_3$ -піразолу.

Похідні 3,5-діарилізооксазолів **1.21** з виходами 47-82% утворюються внаслідок розкриття хромонового циклу флавонів **1.20** під дією надлишку гідроксиламіну гідрохлориду у піридині протягом 14 годин. У результаті реакції утворюється суміш двох ізомерів, які розділяли перекристалізацією або хроматографією.



(Схема 1.9)

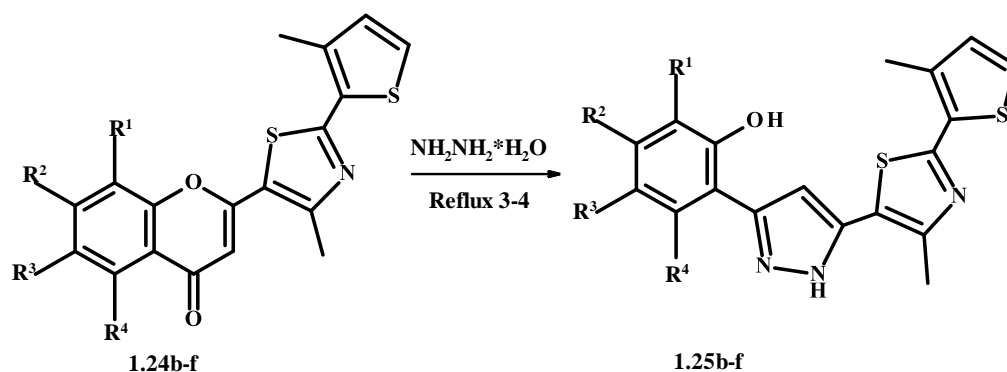
Реакція 2-(5-метил-3-фенілізооксазол-4-іл)-4Н-хромен-4-онів **1.22a-h** з гідразин гідратом у присутності каталітичної кількості оцтової кислоти приводить до продуктів розкриття хромонового циклу – 2-(5-5(5-метил-3-фенілізооксазол-4-іл)-1Н-піразол-3-іл) фенолів **1.23a-h** з виходами 59-81%. Сигнали протону ОН групи сполук **1.23a-h** фіксуються в області слабкого поля в діапазоні 10.44-11.20 м.д., а сигнал NH протону піразольного циклу залежно від замісників знаходиться в області 9.66-9.91 м.д.(Схема 1.10) [41].



**5,6:** **a** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H$ ; **b** -  $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = H$ ; **c** -  $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = CH_3$ ; **d** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Cl$ ; **e** -  $R^1 = Cl, R^2 = H, R^3 = Cl$ ; **f** -  $R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = CH_3$ ; **g** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Br$ ; **h** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = OCH_3$ ;

(Схема 1.10)

Ще один приклад розкриття 4H-хромон-4-онового циклу утворення похідних 1,3-тіазол-5-іл-1H-піразол-3-іл-фенолів **1.25b-f** внаслідок кип'ятіння 1,3-триазол-5-іл-4H-хромен-4-онів **1.24b-f** з гідразин гідратом (Схема 1.11) [42-43].



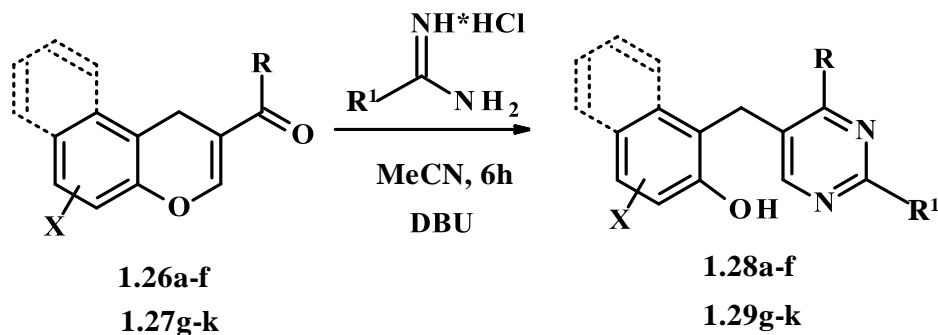
**5,6:** **b** -  $R^1 = Cl, R^2 = H, R^3 = Cl, R^4 = H$ ; **c** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Br, R^4 = H$ ; **d** -  $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = Cl, R^4 = H$ ; **e** -  $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H$ ; **f** -  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Cl, R^4 = H$ ;

(Схема 1.11)

1.3 Рециклізації похідних хроменів під дією 1,3-динуклеофільних реагентів

Авторами роботи [44-47] було продемонстровано можливість рециклізації карбонілзаміщених 4H-хромонового **1.26a-f** та 1H-бензохромонового **1.27g-k**

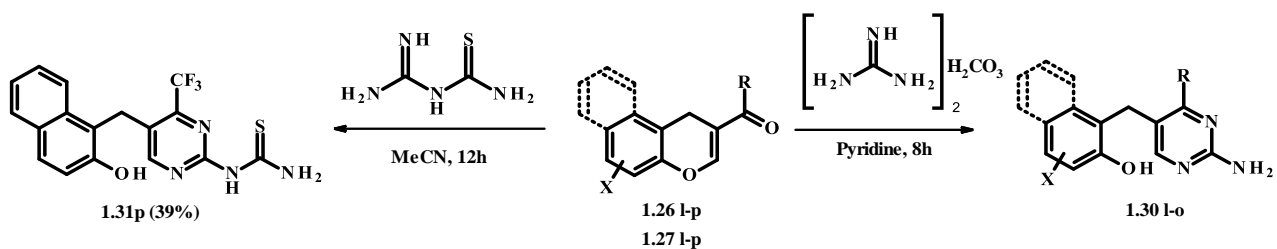
ряду під дією 1,3-N,N-динуклеофілів. Реакцію з амідинами проводили в кип'ячому ацетонітрилі з додаванням 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундецен-7-єну (DBU), у результаті розкриття хроменового і бензохроменового циклу одержано відповідні 2-гідроксибензил-**1.28a-f** і 2-гідрокси-1-нафтилпіримідинів **1.29g-k** з виходами 48–90% (Схема 1.12).



**1.26 - 1.27 a** – R = Ph, R<sup>1</sup> = 1-Ad; **b** – R = R<sup>1</sup> = Ph; **c** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **d** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 1-Ad; **f** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 1-Ad; **1.28 – 1.29 g** – R = H, R<sup>1</sup> = Ph; **h** – R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **i** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **j** - R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **k** – R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 1-Ad

(Схема 1.12)

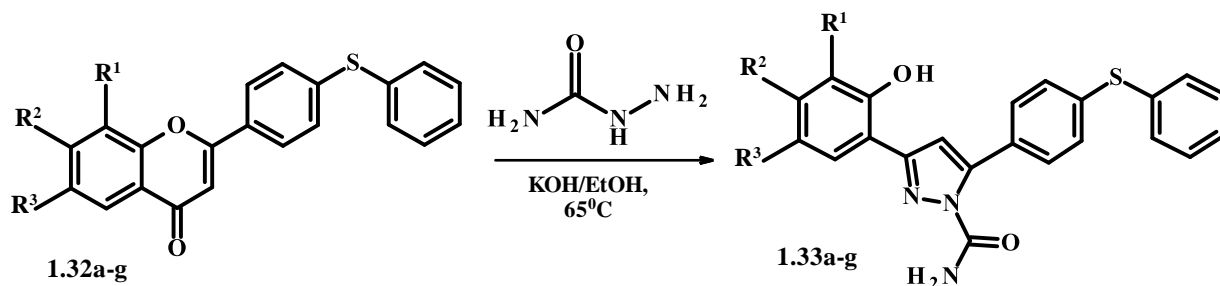
Також в реакцію з ацилхроменами **1.26l-p** і **1.27l-p** було введено молекулу гуанідину у вигляді карбонату, і амідинтіосечовину (Схема 1.13). У випадку гуанідину карбонату реакцію проводили кип'ятінням у піридині без використання основного каталізатору, що приводить до утворення відповідних 2-амінопіримідинів **1.30l-o** з виходами 46–86%.



(Схема 1.13)

При взаємодії з амідинтіосечовиною реакція протікає регіоселективно, а циклізація відбувається по гуанідиновому фрагменту з утворенням відповідного піримідину **1.31p** з виходом 39% (Схема 1.13).

Взаємодія сполук **1.32a-g** з семікарбазидом в етанолі з гідроксидом калію під дією ультразвукового опромінення потужністю 200 Вт, дозволяє синтезувати похідні 1*H*-піразол-1-амідів **1.33a-g** з виходами 62-72% (Схема 1.14) [48-49]. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **1.32a-g** сигнали СН протонів хроменого циклу спостерігаються в інтервалі 6.73-6.96 м.д. на відміну від вихідних сполук **1.32a-g**. У продуктах **1.33a-g** сигнали протонів амідної групи і СН піразольного циклу знаходяться в області 5.10-6.68 м.д. і 6.44-7.01 м.д., відповідно. Сигнали протонів ОН групи реєструються у слабкій області спектру 12.88-12.65 м.д.



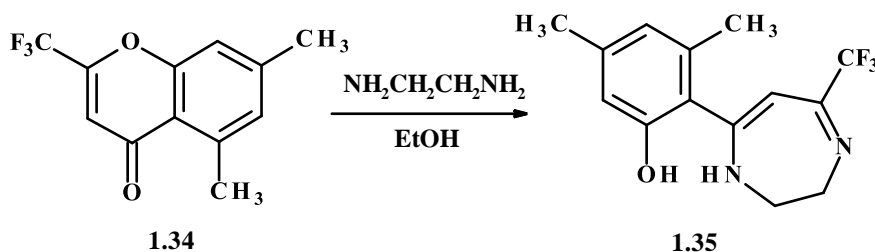
**1.32 – 1.33 a** –  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ; **b** –  $\text{R}^1=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{Cl}$ ; **c** –  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{CH}_3$ ; **d** –  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3=\text{Cl}$ ; **e** –  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{Cl}$ ; **f** –  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{F}$ ; **g** –  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{CH}_3$

(Схема 1.14)



#### 1.4 Рециклізації похідних хроменів під дією 1,4-динуклеофільних реагентів

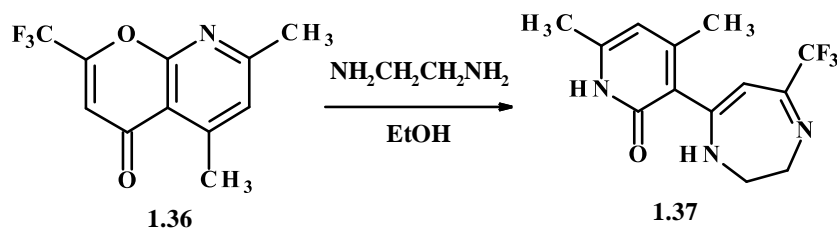
Авторами роботи [50] продемонстрована можливість рециклізації похідних 5,7-диметил-2-трифторметилхромону **1.34** в умовах реакції з етилендіаміном (Схема 1.15).



(Схема 1.15)

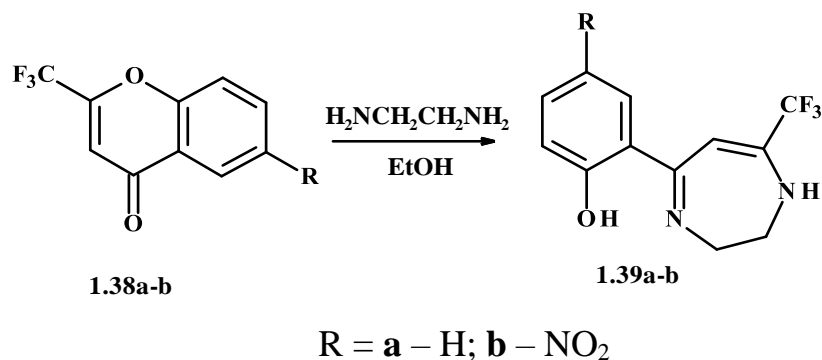
Наявність в хромоновому циклі сполуки **1.34** електроноакцепторної групи  $-\text{CF}_3$  біля атому Карбону С-2 сприяє більшій локалізації позитивного заряду біля остатнього, що в свою чергу полегшує атаку нуклеофільного реагенту. Реакція при  $20^\circ\text{C}$  проходить за 24 години з утворенням 3,5-диметил-2-[5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-1,4-діазепін-7-іл]фенолу **1.35**. При кип'ятінні перебіг реакції займає 3 години.

Взаємодія 5,7-диметил-2-(трифторметил)-4H-пірано[2,3-*b*]піридин-4-ону **1.36** з етилендіаміном в етанолі дозволила отримати похідне діазепіну **1.37** (Схема 1.16) [51].



(Схема 1.16)

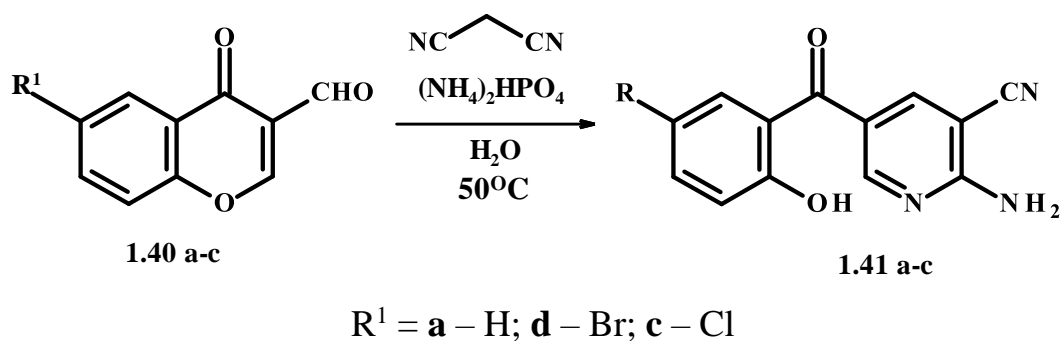
Реакція вихідного хрому **1.38a-b** з етилендіаміном протікає аналогічним чином як і у випадку сполуки **1.36** і приводить до утворення відповідних похідних діазепінів **1.39a-b** (Схема 1.17) [50-51].



(Схема 1.17)

### 1.5 Реакції похідних хроменів з СН – нуклеофільними реагентами

Взаємодія 3-формілхромонів **1.40a-c** з малонітрилом і діамоній гідрофосфатом дозволяє синтезувати похідні 2-амінопіридинів **1.41a-c** (Схема 1.18) [52].

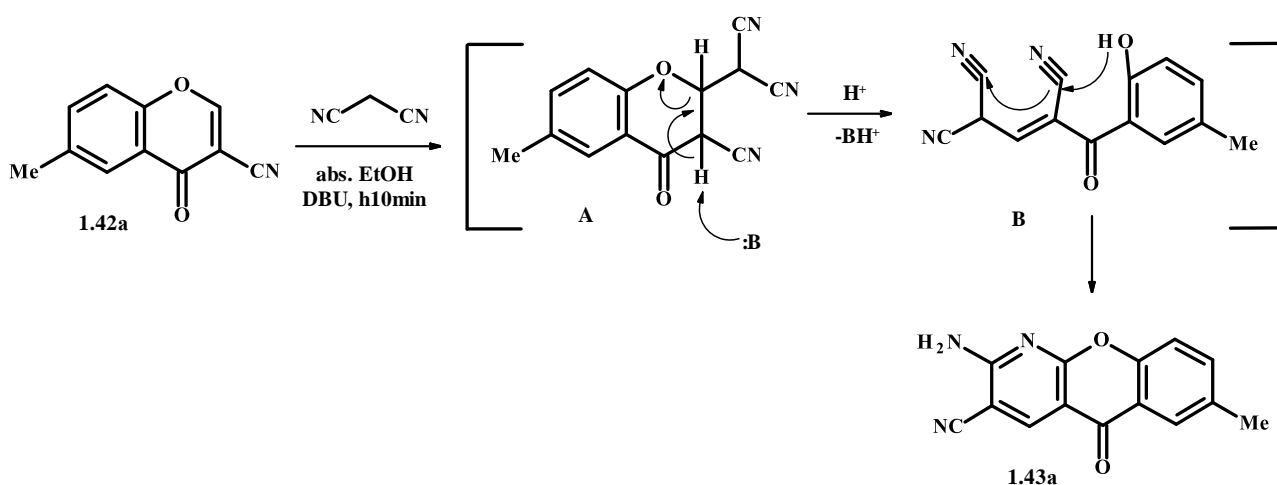


(Схема 1.18)

Структуру отриманих продуктів **1.41a-c** авторами роботи [53] встановлено на основі аналізу даних ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопії. Структуру

сполуки **1.41a** встановлено за допомогою РСД. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **1.41a** сигнал протону ОН групи резонує в області слабого поля і представлений у вигляді уширеного синглету з хімічним зсувом 10.25 м.д.

Реакцією 6-метилхромон-3-карбонітрилу **1.42a** з малононітрилом в абсолютному етанолі, з використанням в якості основного каталізатору DBU синтезовано 2-аміно-7-метил-5-оксо-5H-хромено-[2,3-b]-піримідин-3-карбонітрил **1.43a** (схема 1.19) [54-55].

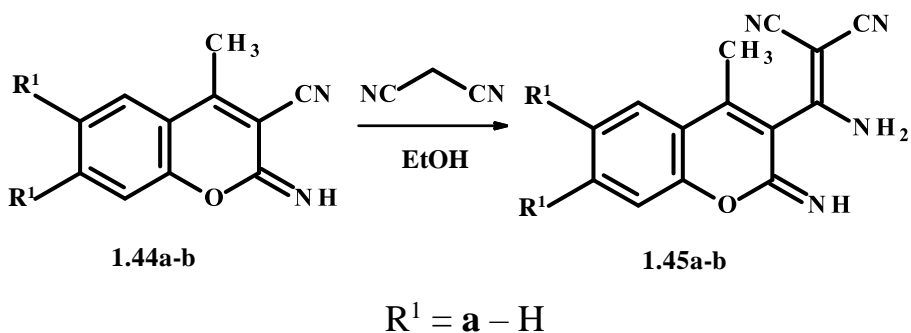


(Схема 1.19)

Авторами запропоновано можливий механізм перебігу даної реакції: на першій стадії відбувається депротонування молекули малононітрилу з наступною атакою по атому карбону С-2 за реакцією Міхаеля, з утворенням проміжного інтермедіату **A**, котрий у результаті ретро-реакції Міхаеля приводить до утворення проміжної структури **B**, подальша циклізація якого дозволяє отримати продукт **1.43a**. Структуру 2-аміно-7-метил-5-оксо-5H-хромено-[2,3-b]-піримідин-3-карбонітрилу **1.43a** встановлено у результаті аналізу спектральних даних. У ІЧ спектрі сполуки **1.43a** присутні характерні полоси поглинання груп ОН, NH<sub>2</sub> при 3371, 3314, 3158 см<sup>-1</sup>, а також нітрильної групи CN 2224 см<sup>-1</sup>, полоса поглинання групи С=О піранового циклу 1654см<sup>-1</sup>.

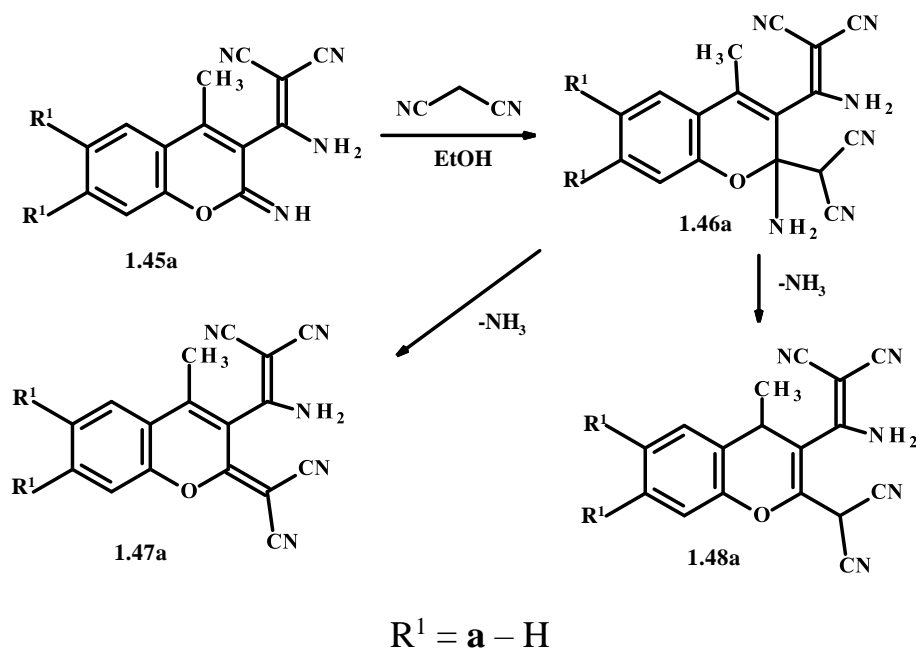
У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал протону метильної групи у вигляді синглету резонує в області сильного поля 2.43 м.д., сигнал протонів аміногрупи представлений у вигляді уширеного синглету з хімічним зсувом 8.10 м.д.

Реакція 2-імін-4-метил-2Н-1-бензопіран-3-карбонітрилу **1.44a** з еквімольною кількістю малононітрилу призводить до утворенням продукту **1.45a** (Схема 1.20) [55].



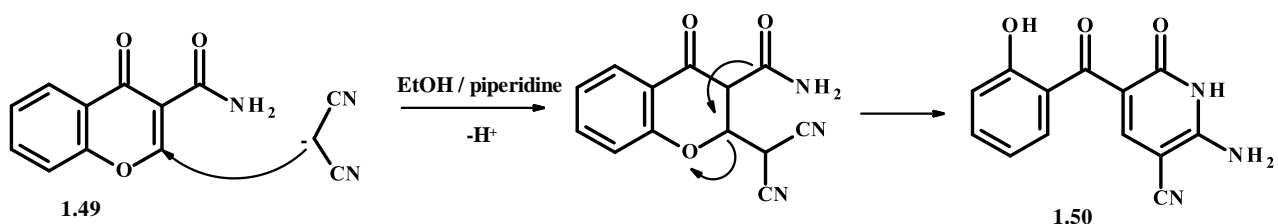
(Схема 1.20)

Взаємодія продукту **1.45a** з надлишком малононітрилу приводить до продуктів **1.47a** та **1.48a** (Схема 1.21) [55].



(Схема 1.21)

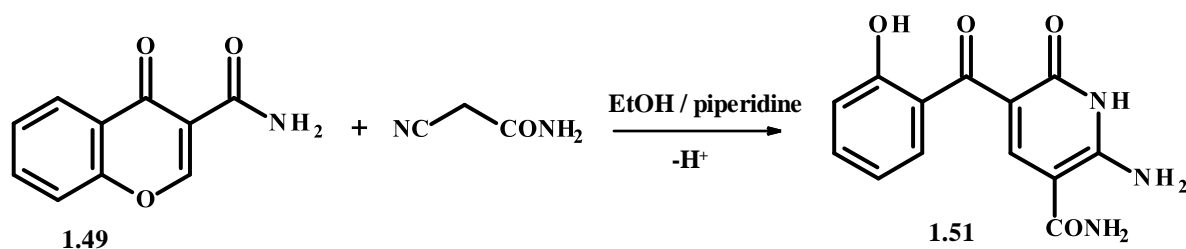
Взаємодія хромон-3-карбоксаміду **1.49** з малононітрилом в абсолютному етанолі з додаванням каталітичних кількостей піперидину дозволила отримати 2-аміно-5-(2-гідроксибензоїл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-3-карбонітрил **1.50** з виходом 68% (схема 1.22), [56-57].



(Схема 1.22)

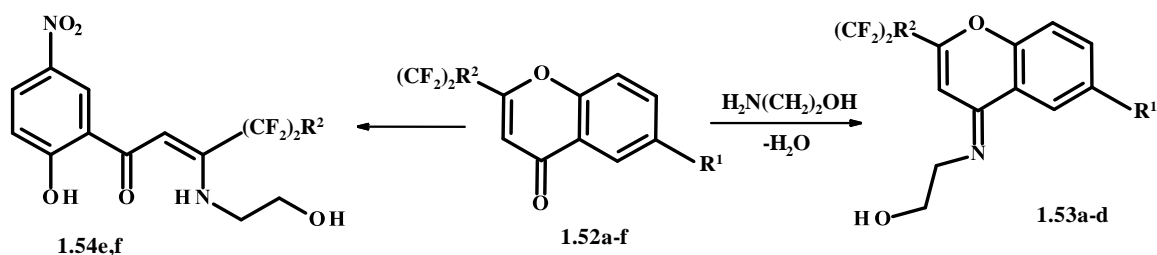
У ІЧ сполуки **1.50** присутні характерні полоси поглинання груп ОН, NH і NH<sub>2</sub> при 3382, 3314, 3138 см<sup>-1</sup>, нітрильної групи CN 2222 см<sup>-1</sup>, а також дві полоси поглинання груп C=O 1654 і 1609 см<sup>-1</sup>.

Взаємодія хромон-3-карбоксаміду, **1.49** з амідом ціаноцтової кислоти в аналогічних умовах, як і у випадку реакції з малононітрилом (схема 1.22), приводить до утворення 2-аміно-5-(2-гідроксибензоїл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-3-карбоксаміду **1.51** (схема 1.21). У спектрі ЯМР <sup>1</sup>H отриманого продукту **1.51** сигнал протону ОН групи знаходиться в області слабкого поля 13.30 м.д. у вигляді уширеного синглету, сигнал протонів амідної групи фіксується при 7.89 м.д. (Схема 1.23).



(Схема 1.23)

Залежно від природи замісника  $R^1$  у хромонах **1.52a-f** атака молекули нуклеофілу, 2-аміноетанолу, може відбуватися як по атому карбону С-2, з утворенням продуктів **1.54e, f**, так і по атому карбону С-4 з утворенням відповідних імінів **1.53a-d** (схема 1.24).



**a** –  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **b** –  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{F}$ ; **c** –  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **d** –  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{F}$ ; **e** –  $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **f** –  $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{F}$ ;

(Схема 1.24)

Сполуки, структура яких містить електронодонорну  $\text{CH}_3$  групу **1.52c,d**, вступають у реакцію з 2-аміноетанолом з утворенням відповідних імінів **1.53a-d**, тоді як наявність нітрогрупи в 6-му положенні хромонового циклу приводить до енамінокетонів **1.54e,f**. Природа замісника також впливає на швидкість перебігу даної реакції. У випадку сполуки **1.53c** реакція завершується лише через тиждень, тоді як у випадку іміну **1.53d** через добу [58-61].

Таким чином аналіз літературних даних демонструє потужний синтетичний та практичний потенціал сполук ряду хромонів. Діапазон застосування сполук даного класу дозволяє розглядати останні в якості перспективних білдинг-блоків, що робить їх привабливими об'єктами в сучасному органічному синтезі. На основі хромонів синтезовано велику кількість нових о-гідроксифенілпохідних піразолів, ізооксазолів,

амінопіридинів, бензодіазепінів тощо. Поєднання декількох функціональних груп в одній молекулі дозволило знайти широке застосування у якості барвників, фоточутливих елементів, флуоресцентних маркерів, а також біологічно-активних субстанцій з широким спектром активності.

Враховуючи все вище вказане, в літературі відсутня інформація стосовно реакційної здатності похідних  $4H(2H)$ -хромен-4-імінів(амінів), що спонукало нас до детального вивчення даного класу сполук.

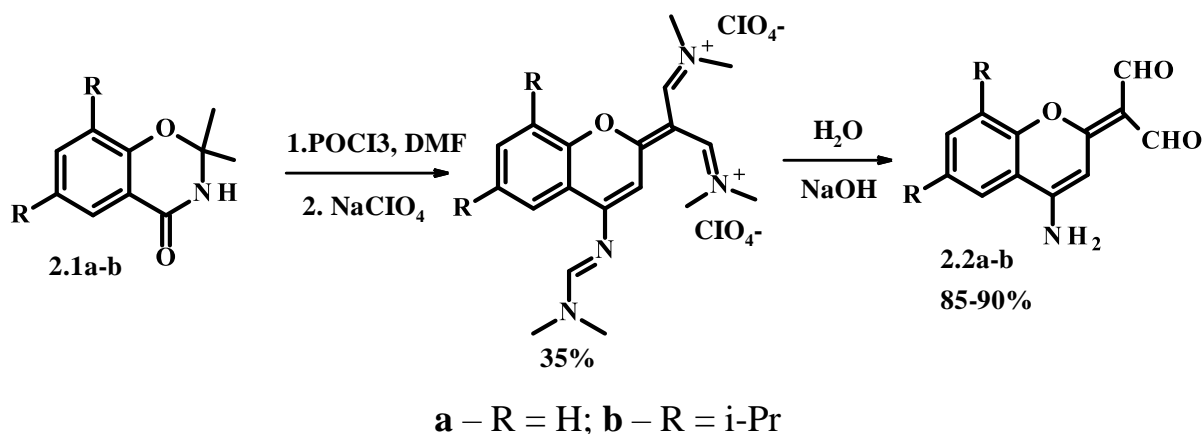
## РОЗДІЛ 2

### РЕАКЦІЇ ДИФОРМІЛ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-2Н-ХРОМЕНІВ З ДИНУКЛЕОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Останнім часом реакції рециклізації гетероциклічних систем все більше викликають інтерес у сучасній органічній хімії. Дані хімічні перетворення дозволяють не лише синтезувати складні молекули, а також забезпечують утворення багатьох аналогів. Але існує проблема, що не всі синтетичні методики є адаптованими до потреб комбінаторного синтезу. Тому встановлення таких умов синтезу, які б дозволяли залучати різноманітні субстрати та мінімізувати вплив характеру замісників на проходження реакцій, проводити реакції у м'яких умовах за короткий час з високим виходом і бажано без виділення проміжних інтермедіатів є важливим корисним напрацюванням. Розробка вищезазначених умов цілеспрямованого синтезу нових сполук з прогнозованими властивостями є актуальною задачею.

Раніше на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ нашими колегами було розроблено одностадійний метод синтезу 4-аміно-2Н-хромен-2-іліденмалональдегідів **2.2a-b** у результаті перегрупування 2,2-диметил-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-онів **2.1a-b** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, (схема 2.1) [62]. Доступність даних сполук створила сприятливі умови для більш детального вивчення хімічної природи останніх. Наявність у структурі похідних (4-аміно-2Н-хромен-2-іліден)малональдегідів **2a-b** декількох реакційних центрів робить їх перспективними об'єктами в області комбінаторної хімії через велику кількість можливих варіантів функціоналізації, що робить можливим синтезувати на їх основі п'яти-, шести- і семичленних гетероциклічних сполук за допомогою реакцій рециклізації.





(Схема 2.1)

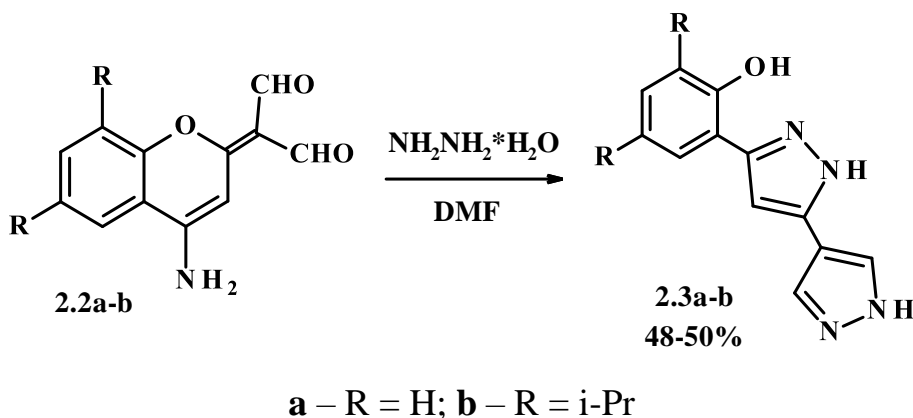
Також вони привертають увагу завдяки своїм фотофізичним властивостям: у твердому стані флуоресціюють у червоній області спектру зі Стоксовим зсувом 47 і 67  $\text{nm}^{-1}$  (1230 і 1900  $\text{cm}^{-1}$ ) відповідно. Загалом люмінесцентні сполуки знаходять широке застосування у якості флуоресцентних маркерів і зонді для біологічних досліджень. Сполуки котрі проявляють флуоресцентні властивості у твердому стані можуть використовуватись у якості флуоресцентних безбарвних (при денному світлі) компонентів чорнил для струйних принтерів або штемпельних фарб для захисту цінних і офісних документів.

2.1 Реакції диформілпохідних 4-аміно-2Н-хроменів з гідразингідратом, гуанідином, о-фенілендіаміном і аніліном

Наявність у структурі похідних (4-аміно-2Н-хромен-2-іліден)малональдегідів **2.2a-b** декількох реакційних центрів дозволяє розглядати

останні в якості перспективних об'єктів для синтезу на їх основі п'яти- і шести-членних гетероциклічних сполук за допомогою реакцій рециклізації.

Взаємодія діальдегідів **2.2a-b** з гідразингідратом спостерігається розкриття 2H-хроменового циклу з утворенням *o*-гідроксифенільних похідних дипіразолів **2.3a-b** з виходами 48-50% (Схема 2.2).



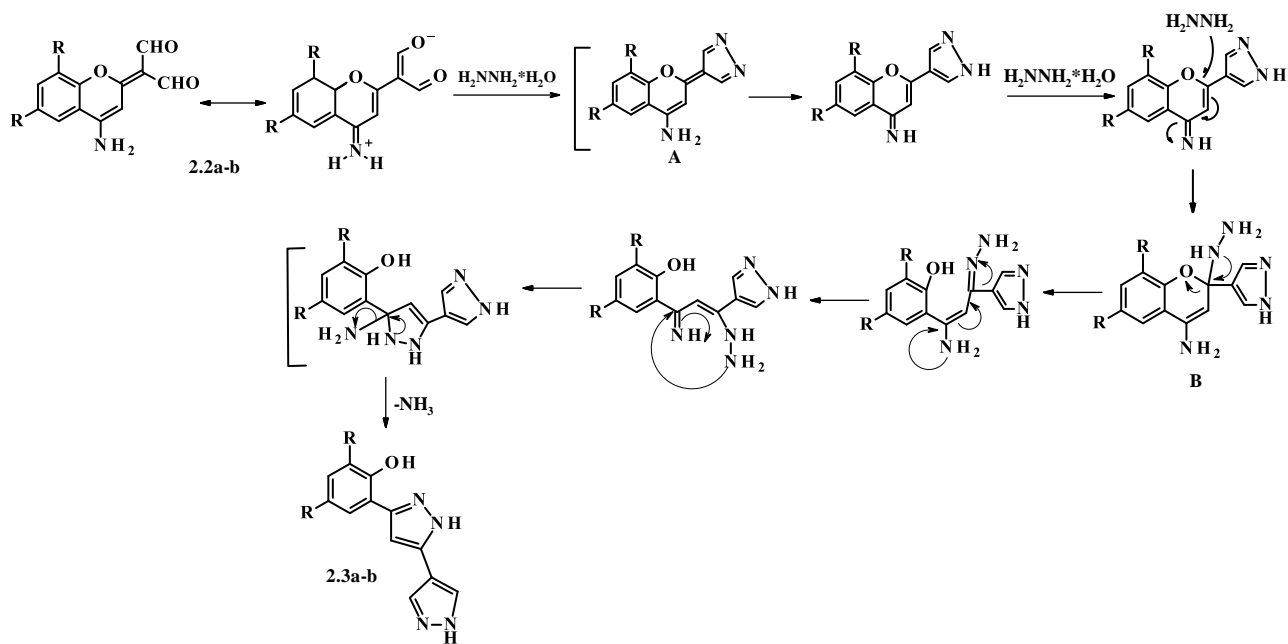
(Схема 2.2)

До початку нашої роботи в літературі було відомо лише два приклади синтезу подібних дипіразолів реакцією похідних 4*H*,4'*H*-3,3-бісхромен-4,4'-діону з гідразингідратом, а також обробкою гідрaziном 3-(3-арил-3-оксопропеніл)-хромен-4-онів з їх послідуочим окисненням до відповідних дипіразолів [63-64].

Ймовірно реакція сполук **2.2a-b** з гідразингідратом протікає за механізмом нуклеофільного приєднання по атому карбону С-2 хроменового циклу з послідуочною 5-екзо-триг-циклізацією з утворенням сполук **2.3a-b**. Нами запропоновано схему протікання даної реакції (Схема 2.3).

Аналіз даних рентгеноструктурного дослідження сполуки **2.2a** [62] показує значний перерозподіл електронної густини з аміногрупи на малональдегідну групу. Карбонільні зв'язки подовжені до 1.226(3)–1.241(3) Å в порівнянні з середнім значенням зв'язків С=О в альдегідах 1.192 Å, а зв'язок

C(9)–N(1) 1.316(3)–1.320(3) Å дещо коротший в порівнянні з середнім значенням для зв'язку C(sp<sup>2</sup>)–NH<sub>2</sub> – 1.336 Å [65].



(Схема 2.3)

Незважаючи на знижену електрофільність атомів карбону альдегідних груп, спряжених з електронодонорним замісником, ми вважаємо, що на першій стадії реакції відбувається взаємодія молекули гідразину з карбонільними групами з утворенням циклічного інтермедиату **A**. Можливість міграції атому гідрогену з аміногрупи на атом нітрогену 4*H*-піразольного циклу приводить до утворення ароматичного піразольного циклу, а також активованого подвійного зв'язку, спряженого з іміногрупою. Саме за цим подвійним зв'язком відбувається атака другою молекулою гідразину. Неподілена електронна пара (НЕП) атому нітрогену молекули гідразину взаємодіє з π\*-орбіталлю C=C (nN→π\*<sub>C=C</sub>), що приводить до руйнування цього зв'язку та переносу

негативного заряду на атом нітрогену з утворенням проміжної незарядженої молекули **B**, у якій просторова близькість НЕП атому нітрогену, розташованої на  $sp^3$  гібридизованій орбіталі, та  $\sigma^*$ -орбіталі  $C_{sp^3}$ -O приводить до їх взаємодії з розривом зв'язку  $C_{sp^3}$ -O. Перенос протону та прототропна таутомерія приводить до формування спряженого гідразинпропен-імінового угруповання, в якому відбувається взаємодія  $nN \rightarrow \pi^*_{C=N}$  з утворенням циклічного інтермедіату **C**. В цьому інтермедіаті НЕП ендоциклічного атому нітрогену атакує  $\sigma^*$ -орбіталь C-N екзоциклічного атому нітрогену з викидом молекули амоніаку та утворенням кінцевих дипіразолів **2.3a-b**. Рушійною силою останньої взаємодії є утворення ароматичного піразольного циклу.

Структуру отриманих сполук підтверджено аналізом спектральних даних ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ІЧ та мас спектрометрії.

У протонних спектрах сполук **2.3a-b** характерні сигнали протонів груп NH відповідають пікам з хімічним зсувом 13.07 - 13.33 м.д., сигнали протонів гідроксильних груп резонують в області 10.98 - 11.20 м.д. (Рис.2.1).

У спектрах ЯМР  $^{13}C$  (Рис.2.2) сполук **2.3a-b** спостерігаються сигнали атомів зв'язаних з гідроксильною групою OH (153-152 м.д.), а також характерні сигнали атомів карбону піразольних циклів. У ІЧ спектрі сполуки **2.3a** присутні інтенсивні полоси поглинання груп OH і NH при 3418 и 2292 - 3252  $cm^{-1}$ .

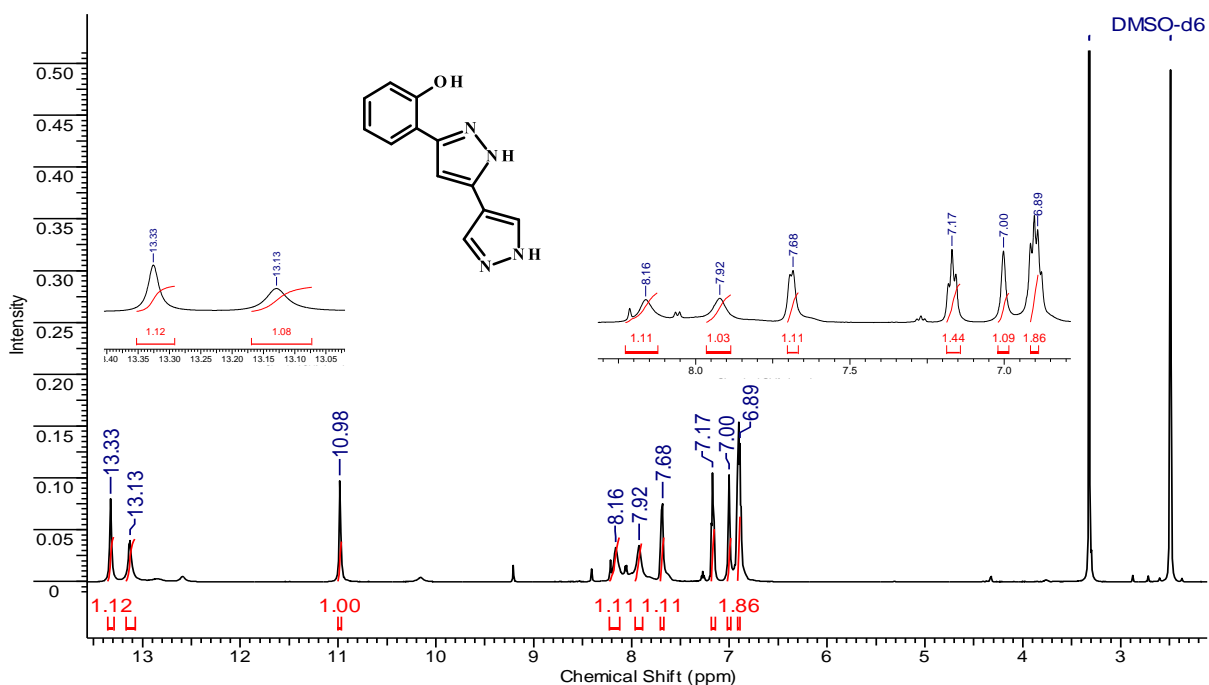


Рисунок 2.1. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(1H,2H-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу **2.3a**

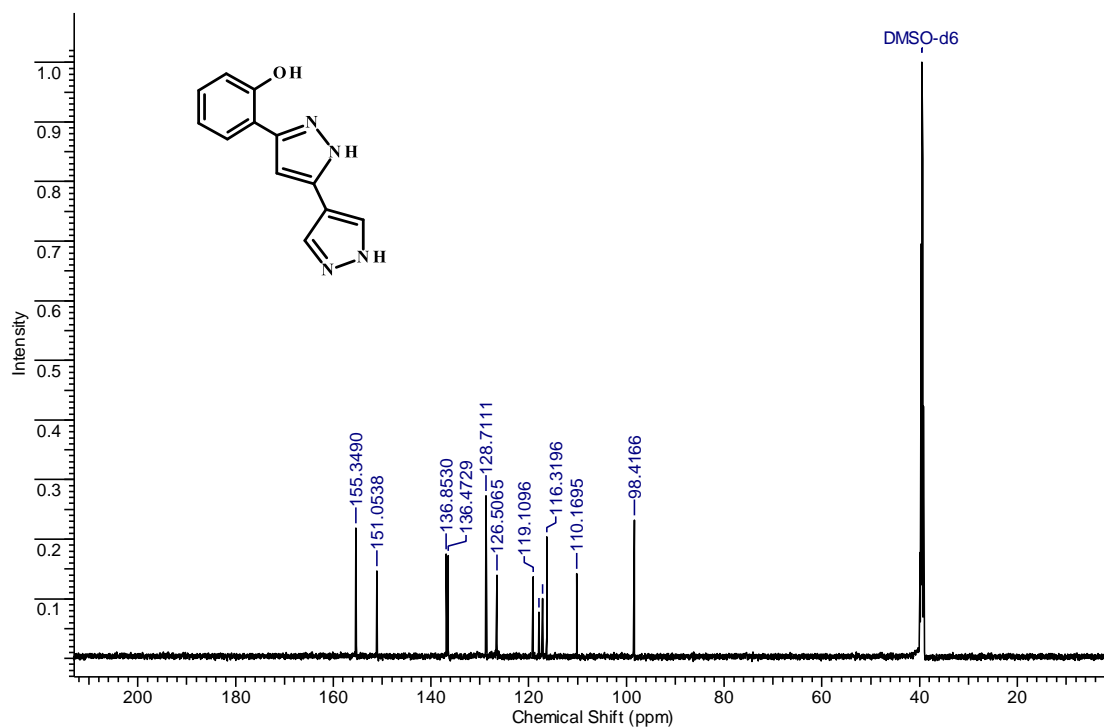
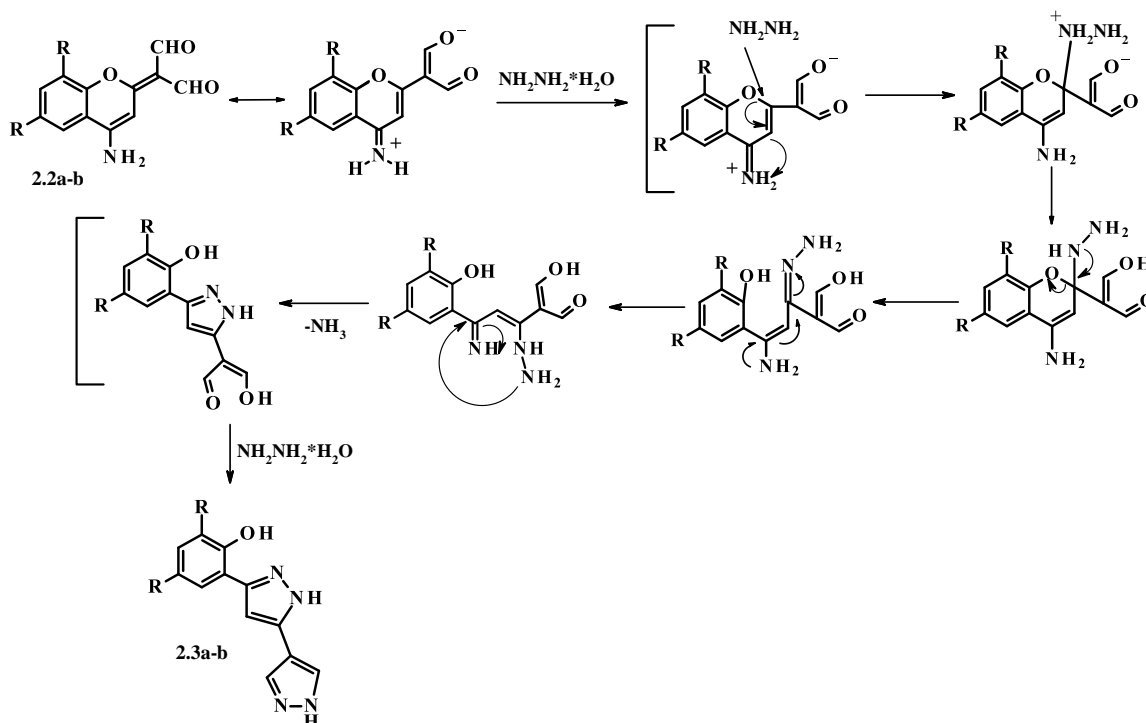


Рисунок 2.2. - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-(1H,2H-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу **2.3a**

Якщо розглядати альтернативний шлях реакції, з урахуванням зниженої реакційної здатності карбонільних груп через спряження з електродонорною

аміногрупою, то в такому випадку перше приєднання молекули гідразину повинно було б відбуватися за активованим подвійним зв'язком C2=C3 хроменового циклу сполук **2.2a-b** і послідуною циклізацією на сусідню альдегідну групу, адже спряження вже порушено і зниження реакційної здатності не відбувається (Схема 2.4).

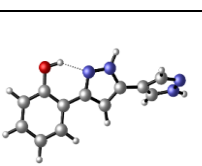
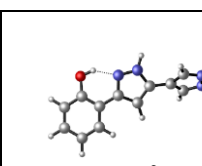
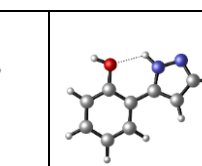
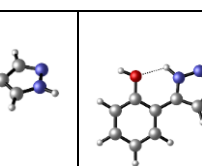


(Схема 2.4)

Для встановлення найбільш переважної локалізації NH протонів в дипіразолах **2.3a-b** було вивчено таутомерні властивості сполуки **2.3a**, за допомогою квантово-хімічних розрахунків в наближенні MP2/6-311++G(d,p) (табл. 2.1). Характерною особливістю будови сполуки **2.3a** є неплосинне розташування циклів, що підтверджується даними РСД для сполук з аналогічною будовою [66-67]. Дієдральний кут між фенольним та піразольними циклами значно менший у випадку N(2)-H таутомерної форми, що приводить до утворення водневого зв'язку  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$  з довжиною 1.82 Å, тоді як у випадку

N(1)–H таутомерної форми довжина водневого зв'язку O···H–N становить 2.11 Å. Положення протону в другому піразольному кільці майже не впливає на енергію сполуки **2.3a**. Значна міцність водневого зв'язку O–H···N зумовлює більшу стабільність N(2)–H таутомерної форми в порівнянні з N(1)–H (Табл. 2.1).

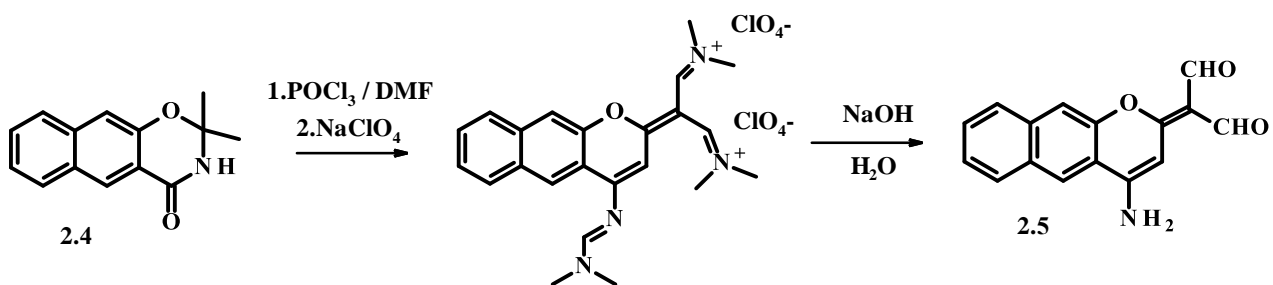
Таблиця 2.1. – Дані квантово-хімічних розрахунків в наближенні MP2/6-311++G(d,p)

Структура сполуки	 <b>2.3a(N<sup>2</sup>-H)</b>	 <b>2.3a(N<sup>2</sup>-H)</b>	 <b>2.3a(N<sup>1</sup>-H)</b>	 <b>2.3a(N<sup>1</sup>-H)</b>
$\Delta G_{\text{відн.}}$ , кДж/моль	0.00	0.63	12.75	12.56
Заселеність, %	55.95	43.38	0.32	0.35
$\alpha^{1*}$ , град.	20.2	19.8	15.9	20.0
$\beta^{2**}$ , град.	48.9	52.0	30.3	27.5
Довжина водневого зв'язку, Å	1.820	1.820	2.110	2.110

\*Кут між гідроксифенільним та піразольними циклами

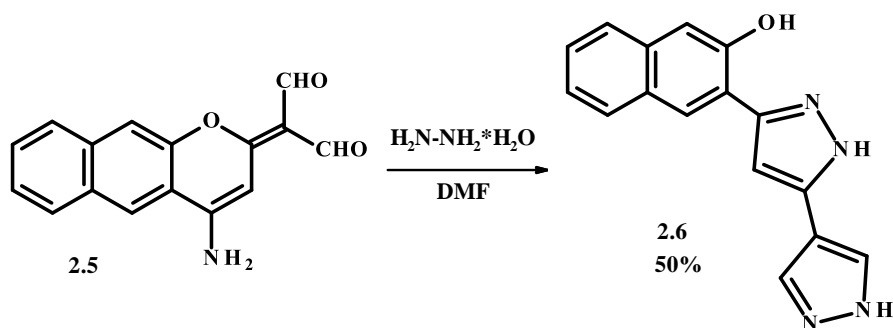
\*\*Кут між піразольними циклами

Для синтезу нових о-гідроксифенільних похідних піразолів у якості вихідної сполуки було обрано (4-аміно-2*H*-бензо[*g*]хромен-2-іліден)малональдегід **2.5**, синтезований перегрупуванням 2,2-диметил-2,3-дигідро-4*H*-нафто[1,3]оксазину **2.4** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака (Схема 2.5) [68].



(Схема 2.5)

Реакція малональдегіду **2.5** з гідразингідратом приводить до утворення прогнозованого продукту рециклізації – 3-(1'Н,2Н-3,4'-дипіразол-5-іл)-2-нафтолу **2.6** (схема 2.6).



(Схема 2.6)

Будову сполуки **2.5** підтверджено на основі комплексного аналізу даних ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  продукту **2.6** (Рис. 2.3) сигнал ОН групи фіксується в області слабого поля з хімічним зсувом 11.10 м.д., в той час як сигнали НН груп піразольних циклів представлені у вигляді уширених синглетів 13.51 і 13.17 м.д.



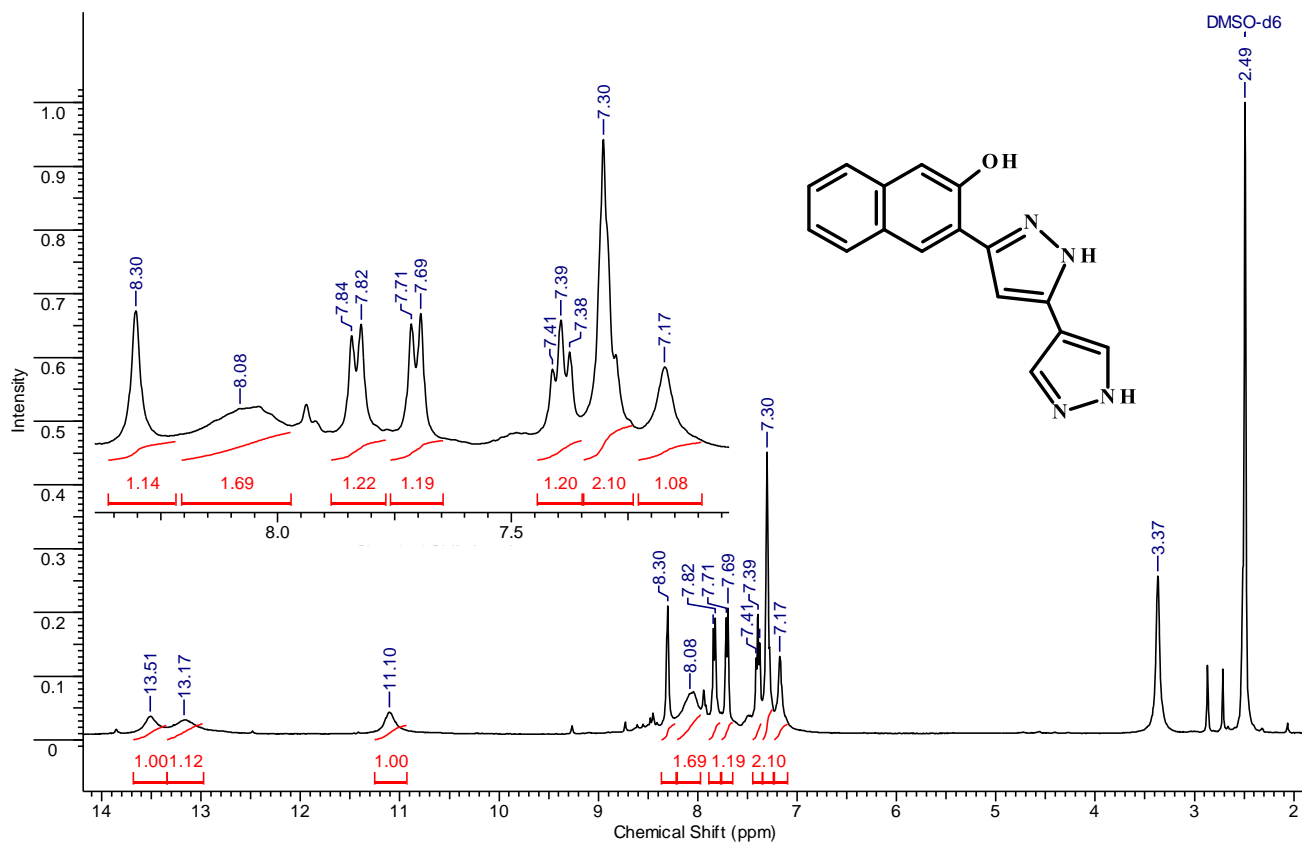
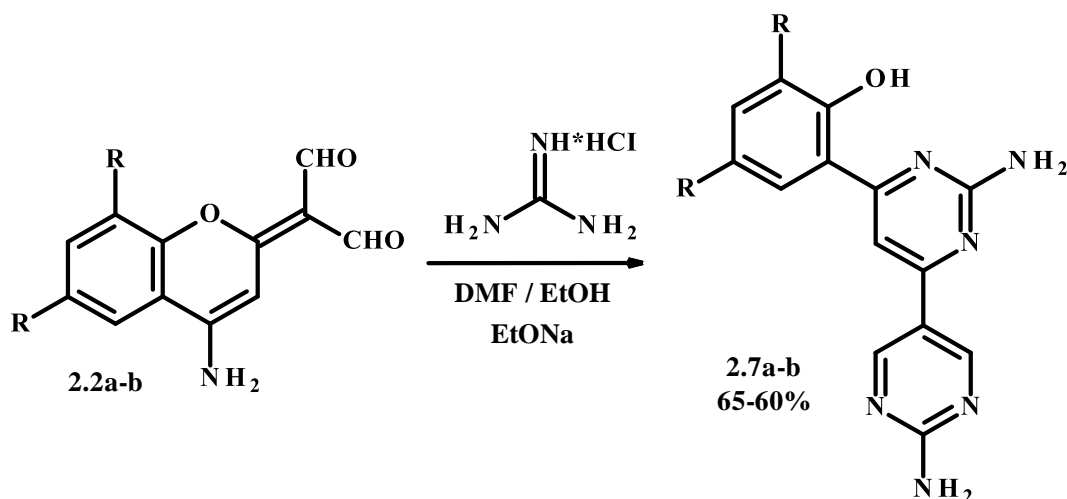


Рисунок 2.3. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(1 $\text{H}$ ,2 $\text{H}$ -3,4'-дипіразол-5-іл)-2-нафтолу **2.6**

З метою синтезу *o*-гідроксифенільних похідних шестичленних гетероциклів було досліджено взаємодію (4-аміно-2 $\text{H}$ -хромен-2-іліден)малональдегідів **2.1a-b** з 1,3-динуклеофільним реагентом, наприклад, гуанідином.

Реакція сполук **2.2a-b** з гуанідином дозволила синтезувати раніше невідомі *o*-гідроксифенільні похідні 2,2'-діаміно-4,5'-дипіримідин-6-ілфенолів **2.7a-b** (схема 2.7).



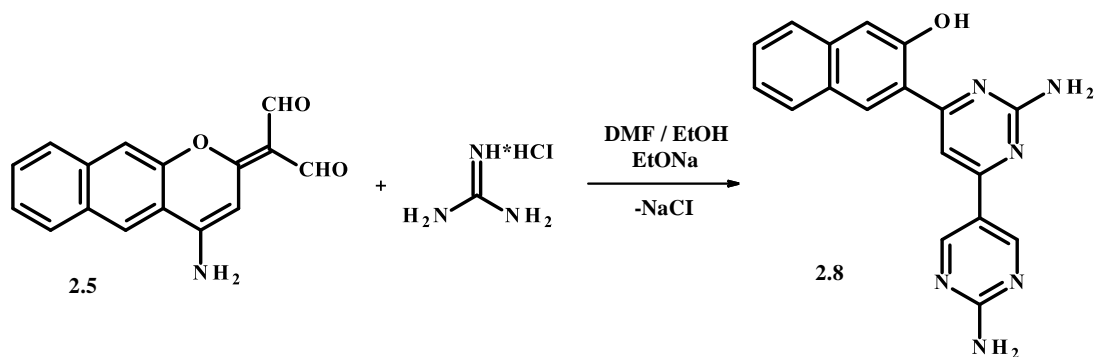
**a** – R = H; **b** – R = i-Pr

(Схема 2.7)

Структуру отриманих продуктів **2.7a-b** підтверджено спектральними даними ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  2-(2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолів **2.7a-b** сигнали протону груп ОН резонують в області слабого поля у вигляді інтенсивних синглетів з хімічними зсувами 14.10 і 14.44 м.д, наявність протону піримідинового циклу підтверджується сигналами з хімічними зсувами 7.71 і 7.75 м.д., а сигнали СН протонів другого піримідинового ядра резонують в інтервалі 9.08 -9.10 м.д.

Реакція (4-аміно-2H-бензо[g]хромен-2-іліден)малональдегіду **2.5** з гуанідином протікала аналогічним чином в порівнянні з диформіл похідними **2.1a-b** і приводила до прогнозованого продукту рециклізації 3-(2,2'-діаміно-4,5'-дипіримідин-6-іл)-2-нафтолу **2.8** (схема 2.8).



(Схема 2.8)

У протонному спектрі сполуки **2.8** характерний сигнал протону гідроксильної групи представлений у вигляді синглету і резонує в слабкопольній частині спектру з хімічним зсувом 13.71 м.д., сигнал СН протону піримідинового ядра відповідає піку з хімічним зсувом 8.90 м.д., тоді як сигнали СН протонів другого піримідинового ядра відповідають піку 9.12 м.д., (Рис. 2.4).

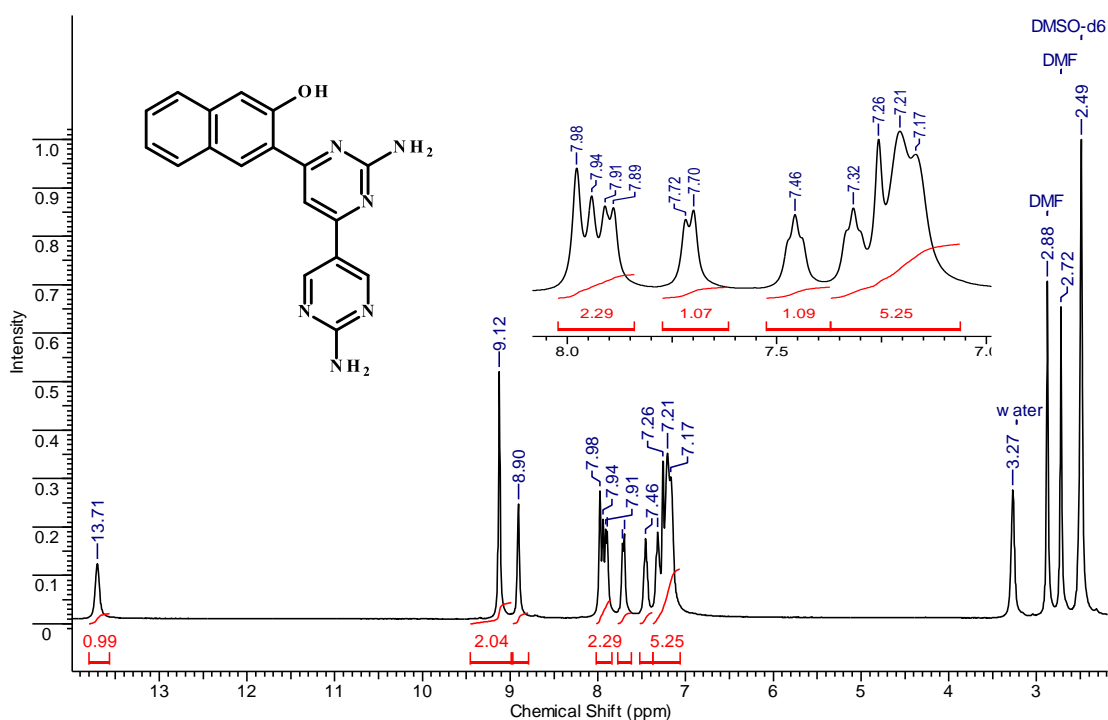
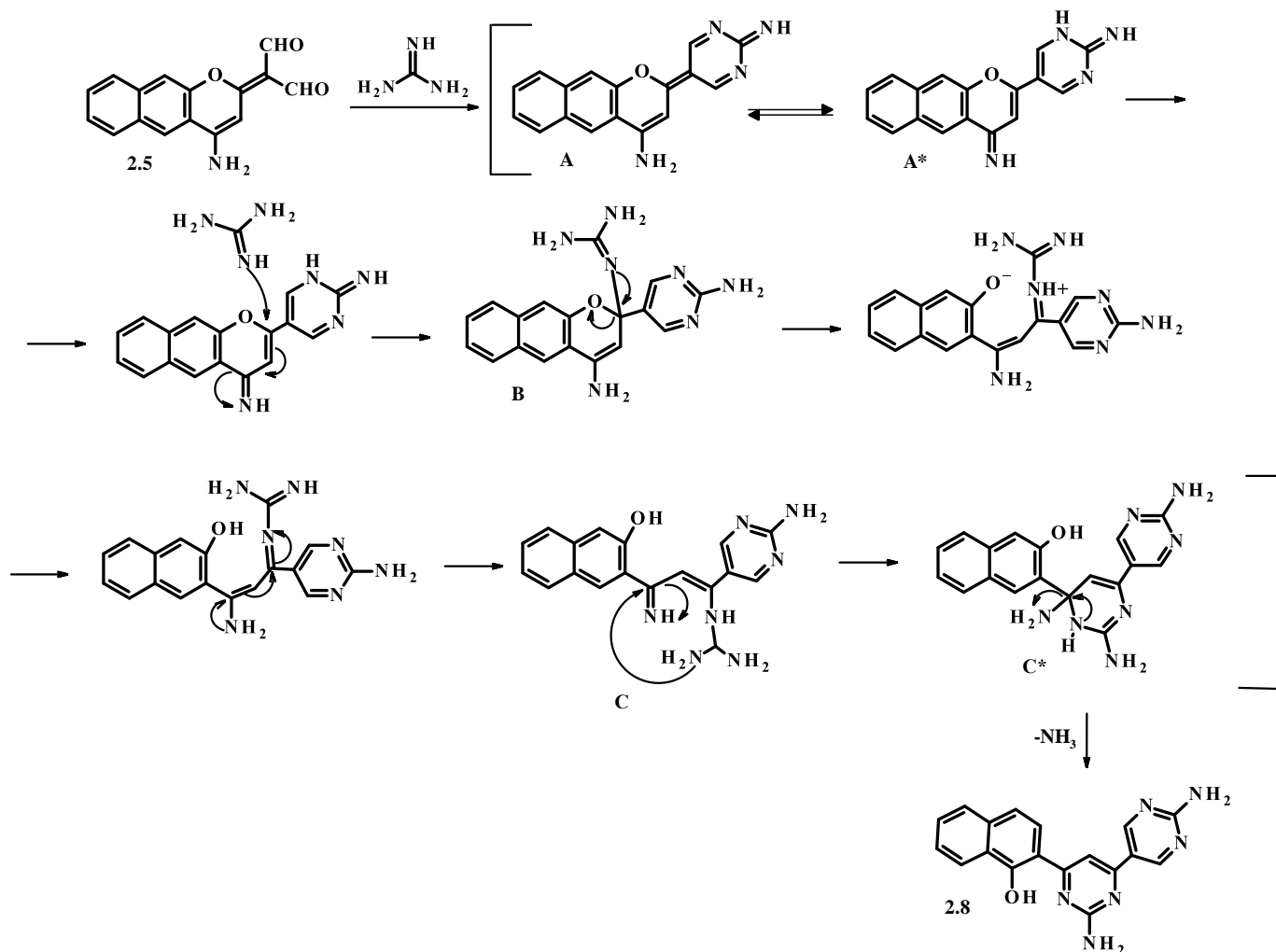


Рисунок 2.4. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(2,(2'-діаміно-4,5'-дипіримідин-6-іл)-2-нафтолу **2.8**

Нами було запропоновано схему перебігу даної реакції на прикладі взаємодії сполуки **2.5** з гуанідином (схема 2.9).

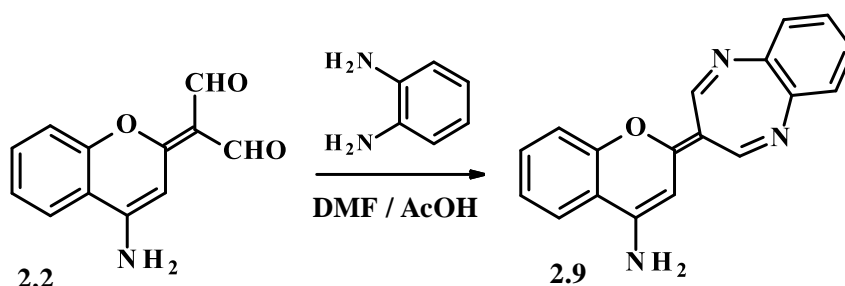


(Схема 2.9)

На першій стадії відбувається взаємодія вихідного діальдегіду **2.5** з молекулою гуанідину з утворенням циклічного інтермедіату **A**, для якого характерна прототропна таутомерія структура **A\*** будова якого містить активований подвійний зв'язок спряжений з іміногрупою, саме за ним відбувається наступна атака молекулою гуанідину з утворенням проміжного інтермедіату **B**. У результаті переносу протону в інтермедіаті **B** утворюється

проміжна незаряджена структура в котрій у результаті просторового наближення НЕП атому нітрогену, що розташована на  $sp^3$  гібридизованій орбіталі, та  $\sigma^*$ -орбіталі зв'язку  $C_{sp^3}$ -O відбувається їх взаємодія з послідуочим розривом останнього. У результаті прототропної таутомерії утворюється інтермедіат С, в якому неподілена електронна пара атому нітрогену атакує  $\pi^*$ -орбіталь зв'язку  $C=N$  з утворенням циклічного інтермедіату  $C^*$ . В цьому інтермедіаті НЕП ендоциклічного атому нітрогену атакує  $\sigma^*$ -орбіталь C-N екзоциклічного атому нітрогену з викидом молекули амоніаку та утворенням кінцевого продукту **2.8** (схема 2.7). Рушійною силою останньої взаємодії є ароматизація молекули та викид молекули амоніаку.

Цікаво було перевірити чи здатні диформілпохідні **2.2a-b** реагувати з динуклеофілами за участі двох формільних груп з утворенням семичленних гетероциклів. У результаті реакції діальдегіду **2.2** з о-фенілендіаміном в присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти розкриття циклу не спостерігається, а було виділено похідне бензодіазепіну **2.9**. (схема 2.10).



(Схема 2.10)

У спектрі ЯМР  $^1H$  сполуки **2.9** (Рис.2.5) в області слабкого поля у вигляді уширеного синглету спостерігається сигнал протонів аміногрупи 9,60 м.д., наявність азометинових протонів ( $CH=NR$ ) підтверджується піком з хімічним зсувом 8,64 м.д. Сигнали ароматичних протонів хроменового циклу представлені у вигляді мультиплету і спостерігаються у діапазоні 7,89-8,14 м.д.

Ароматичні протони феніленового ядра резонують в інтервалі 7,11-7,46 м.д. Сигнал протону атому Карбону С-3 у вигляді синглету відповідає значенню з хімічним зсувом 6,95 м.д. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  записати не вдалося через погану розчинність, навіть з додаванням  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$

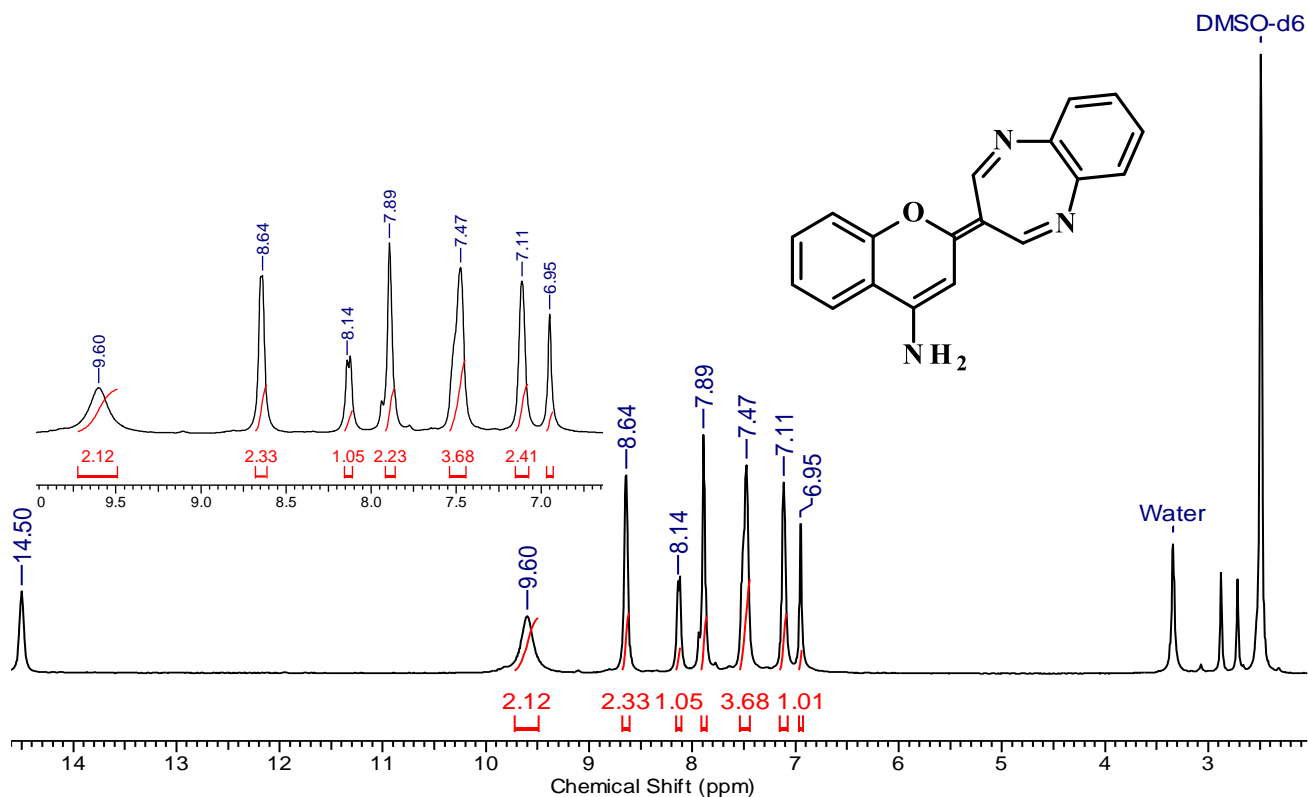
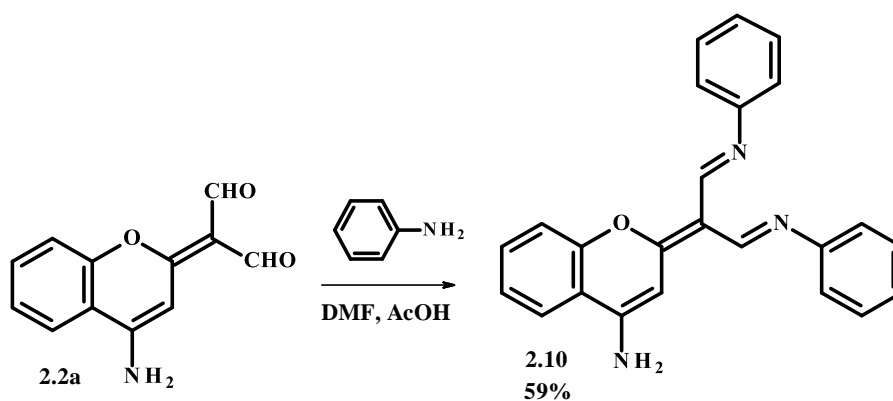


Рисунок 2.5. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(3H-1,5-бензодіазепін-3-іліден)-2H-хромен-4-амін **2.9**

Незважаючи на знижену реакційну здатність альдегідних груп (4-аміно-2H-хромен-2-іліден)малональдегіду **2.2a** при реакції з аніліном в присутності каталітичної кількості крижаної оцтової кислоти утворює основу Шиффа **2.10** (схема 2.11).



(Схема 2.11)

За підсумками експерименту наведеного у даному розділі встановлено, що, незважаючи на знижену реакційну здатність альдегідних груп через спряження з електронодонорною аміногрупою, похідні (4-аміно-2H-хромен-2-іліден)малональдегідів **2.2a-b** реагують з аніліном і о-фенілендіаміном з утворенням 2-{(2*E*)-2-(феніліміно)-1-[(*E*)-(феніліміно)метил]етилеліден}-2H-хромен-4-аміну і [2-(3H-2,4-бензодіазепін-3-іліден)-2H-хромен-4-іл]аміну.

Встановлено, що взаємодія похідних (4-аміно-2H-хромен(бензо[*g*]хромен)-2-іліден)малональдегідів з надлишком гідрозин-гідрату, а також гуанідину у результаті нетривіальної рециклізації, призводить до раніше невідомих похідних 2-(1'H,2H-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолів(нафтолів) і 2-(2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолів(нафтолів).

Дана рециклізація може знайти широке застосування у синтезі *o*-гідроксифенільних похідних гетероциклічних сполук.

## Експериментальна частина до розділу 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  зареєстровано на приладі Bruker Avance II 400 (400 і 100 МГц відповідно), (для сполук **2.3a-b**, **2.6**, **2.7a-b**, **2.8**, **2.10** у розчині ДМСО- $d_6$ ) для сполуки **2.9** в ДМСО- $d_6$ - $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  (10:1) внутрішній стандарт ТМС. ІЧ спектри зареєстровано на спектрометрі PerkinElmer One FT-IR Spectrometer в таблетках KBr. Мас-спектри (FAB) зареєстровано на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів з розчину в *мета*-нітробензиловому спирті здійснена пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Мас-спектри сполук **2.9** і **2.10** записано на приладі Varian 1200L з прямим введенням зразку при температурі камери іонізації 250°C та енергії іонізуючих електронів 70 эВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHN-900. Температури плавлення визначені на приладі Electrothermal 9100 Digital. Контроль за ходом реакції і чистотою зразків стежили методом ТШХ на пластинках Silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck) у системі елюентів хлороформ-ізопропіловий спирт, 10:1.

Сполуки **2.1a,b**, **2.3** і **2.4** синтезовано за літературними методиками [62, 68].

### Синтез сполук **2.3a,b**

В 10 мл ДМФА розчиняють (5.6 ммоль) вихідного діальдегіду **2.2a-b**. Потім додають (11.1 ммоль) гідразингідрату, кип'ятять протягом однієї години. Після охолодження, розчину виливають в 20 мл води. Осад, який утворився фільтрують та очищають кристалізацією з метилового спирту.

**2-(1'Н,2Н-3,4'-Дипіразол-5-іл)фенол (2.3a)**. Вихід (48%), світло-жовтий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 260 - 261$  °C (MeOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.33 (1H, с, NH); 13.13 (1H, с, NH); 10.98 (1H, с, OH); 8.16 (1H, уш. с, H Ar); 7.92 (1H, уш. с, H Ar); 7.70-7.68 (1H, м, H Ar); 7.17 - 7.15 (1H, м, H Ar); 7.00 (1H, с, H Ar); 6.89 - 6.87 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 155.3; 151.1; 136.9; 136.5; 128.7; 126.5; 119.1; 118.3; 117.6; 116.3; 110.2; 98.4. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3418 (OH); 3252 (NH); 2922



(NH); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 226  $[M]^+$  (100). Розраховано, %: С 63.76; Н 4.58; N 24.67.  $C_{12}H_{10}N_4O$ . Знайдено, %: С 63.71; Н 4.46; N 24.76.

**2-(1'Н,2Н-3,4'-Дипіразол-5-іл)-4,6-диізопропілфенол (2.3b).** Вихід (50%), світло-бежевий порошок,  $T_{пл.} = 254 - 255$  °С (MeOH); ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.26 (1H, с, NH); 13.07 (1H, с, NH); 11.20 (1H, с, OH); 8.17 (1H, с, H Ar); 7.95 (1H, с, H Ar); 7.36 (1H, с, H Ar); 7.01 - 6.98 (2H, м, H Ar); 3.28 - 3.26 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 2.86 - 2.85 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.22 - 1.20 (12H, м,  $CH_3$ ). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 152.1; 150.9; 138.6; 136.9; 134.8; 126.3; 123.5; 121.4 (2C); 115.9; 110.4; 98.3; 33.2; 26.7; 24.5; 22.7. Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 311  $[M+H]^+$  (100). Розраховано, %: С 69.65; Н 7.14; N 18.05  $C_{18}H_{22}N_4O$ . Знайдено, %: С 69.58; Н 7.09; N 18.12.

**3-(1'Н,2Н-3,4'-Дипіразол-5-іл)-2-нафтол (2.6).** В 4,0 мл ДМФА розчиняють 0,8 г (3,018 ммоль) сполуки **2.5**, додають 0,87 мл (18,113 моль) гідразин-гідрату. Реакційну масу кип'ятять протягом 3-4 годин. Виливають на лід, нейтралізують надлишок гідразину 10% розчином HCl, фільтрують, промивають водою та сушать. Сухий продукт **2.6** кристалізують з метанолу. Вихід 50 %, світло-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 260$ °С (MeOH); ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.51 (1H, уш., с, NH); 13.17 (1H, уш., с, NH); 11.10 (1H, с, OH); 8.30 (1H, с, H Ar); 7.84 (1H, д,  $^3J=8.3$  Гц, H Ar); 7.71 (1H, д,  $^3J=7.8$  Гц, H Ar); 7.39 (1H, т,  $^3J=7.8$  Гц, H Ar); 7.30 (2H, с, H Ar); 7.17 (1H, уш., с, H Ar). Мас спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 276  $[M]^+$  (98). Розраховано, %: С 69.55; Н 4.38; N 20.28.  $C_{16}H_{12}N_4O$ . Знайдено, %: С 69.48; Н 4.26; N 20.19.

### Синтез сполук **2.7a,b**

В 5,0 мл ДМФА розчиняють (3,25 ммоль) діальдегіду **2.2a**. Окремо розчиняють в етиловому спирті (13,02 ммоль) гідрохлориду гуанідину, до якого приливають еквімольну кількість свіжеприготованого спиртового розчину етилату натрію. До першого розчину сполуки **2.2a** приливають розчин гуанідину, реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6-7

годин. Виливають на лід, підкисляють 10-15% розчином HCl, фільтрують осад, що утворився, очищають кристалізацією з ДМФА. Сполуку **2.7b** отримують аналогічно.

**2-(2,2'-Діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенол (2.7a).** Вихід 65 %, світло-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 309 - 310^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.10 (1H, с, OH); 9.08 (2H, с, H - Ar); 8.22 (1H, д,  $^3J=7.3$  Гц, H Ar); 7.75 (1H, с, H Ar); 7.35 (1H, т,  $^3J=7.3$  Гц, H Ar); 7.25 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.16 (2H, уш, с, NH<sub>2</sub>); 6.88 (2H, м, H Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 165.0; 164.3; 162.1; 161.0; 160.4; 157.4; 132.6; 128.0; 118.9; 118.5; 118.0; 117.5; 97.8; Мас-спектр, (EI)  $m/z$  (I %): 280 [M]<sup>+</sup> (98). Розраховано, %: C 59.99; H 4.32; N 29.98. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O. Знайдено, %: C 59.92; H 4.22; N 29.90.

**2-(2,2'-Діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)-4,6-диізопропілфенол (2.7b).** Вихід 60 %, яскраво-помаранчевий порошок,  $T_{пл.} = 244 - 245^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.44 (1H, с, OH); 9.10 (1H, с, H Ar); 7.84 (1H, с, H Ar); 7.71 (1H, с, H Ar); 7.11 (2H, уш., с, NH<sub>2</sub>); 7.15 (1H, с, H Ar); 7.07 (2H, уш., с, NH<sub>2</sub>); 2.90 (1H, септ,  $^3J=6.8$  Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (1H, септ,  $^3J=6.3$  Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.25 - 1.20 (12H, м, 2CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 165.5; 164.3; 162.0; 161.0; 160.4; 157.5; 156.1; 137.9; 136.0; 127.0; 122.7; 119.0; 116.2; 97.8; 33.2; 26.5; 24.3; Мас-спектр, (EI)  $m/z$  (I %): 364 [M]<sup>+</sup> (60). Розраховано, %: C 65.91; H 6.64; N 23.06. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O. Знайдено, %: C 65.86; H 6.54; N 22.97.

**3-(2,2'-Діаміно-4,5'-діпіримідин-6-іл)-2-нафтол (2.8).** В 5,0 мл ДМФА, розчиняють 0,7г (2,641 моль) сполуки **2.5**. До розчину гідрохлориду гуанідину 1,0г (10,56 моль) приливають свіже приготований спиртовий розчин етилату натрію, після чого спиртовий розчин гуанідину змішують з першим розчином сполуки **2.5**, реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Виливають на лід, підкисляють 10% розчином HCl, осад, що утворився фільтрують і промивають водою. Отриманий продукт очищають кристалізацією з ДМФА. Вихід 50 %, світло-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 290^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.71 (1H, с, OH); 9.12 (2H, с, H Ar); 8.90 (1H, с, H-Ar); 7.98 - 7.89 (2H, м, H

Ar); 7.72 (1H, д,  $^3J=7.8$  Гц, H Ar); 7.48 (1H, м, H Ar); 7.32 (1H, м, H-Ar); 7.26 - 7.17 (4H, м, H Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 164.8; 164.4; 162.3; 161.2; 157.4; 156.9; 135.7; 129.1; 128.5; 127.8; 127.0; 125.5; 123.2; 120.1; 118.8; 111.2; 98.6. Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 330  $[\text{M}]^+$  (98). Розраховано, %: С 65.44; Н 4.27; N 25.44.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$  Знайдено, %: С 65.39; Н 4.15; N 25.35.

**2-(3H-1,5-Бензодіазепін-3-іліден)-2H-хромен-4-амін (2.9).** В 15 мл ДМФА розчиняють 1г (4.65 ммоль) діальдегіду **2.2a** та 1г (9.26 ммоль) о-фенілендіаміну та додають кілька крапель АсОН. Реакційну суміш кип'ятять протягом 30 хвилин, при нагріванні починає випадати осад. Продукт, що утворився, фільтрують та очищають кристалізацією з ДМФА. Вихід 90%, яскраво червона речовина,  $T_{\text{пл.}} = >300$  °С (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.60 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.64 (2H, с,  $2\text{CH}=\text{N}$ ); 8.14 - 8.12 (1H, м, H Ar); 7.89 - 7.87 (2H, м, H Ar); 7.47 - 7.45 (3H, м, H Ar); 7.11 - 7.09 (2H, м, H Ar); 6.95 (1H, с, 3-CH). Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 287  $[\text{M}]^+$  (1), 44 (100). Розраховано, %: С 75.25; Н 4.56; N 14.63  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Знайдено, %: С 75.20; Н 4.46; N 14.54.

**2-{(2E)-2-(феніліміно)-1-[(E)-(феніліміно)метил]етиліліден}-2H-хромен-4-амін (2.10).** В 15 мл ДМФА розчиняють 1г (4.65 ммоль) діальдегіду **2.2** та 0.9 мл (9.76 ммоль) аніліну та додають кілька крапель АсОН. Реакційну суміш кип'ятять протягом 30 хвилин, і залишають за кімнатної температури на 12 годин. Продукт, що утворився, фільтрують та очищають кристалізацією з ДМФА. Вихід 59%, яскраво жовта речовина,  $T_{\text{пл.}} = 220 - 221$ °С (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.93 (2H, с,  $2\text{CH}=\text{N}$ ); 8.10 (1H, д, H Ar); 7.91 (1H, с, H Ar); 7.68 - 7.64 (2H, м, H Ar); 7.35 (5H, м, H Ph); 7.19 - 7.17 (5H, м, H Ph); 7.13 (1H, д, H Ar). Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 365  $[\text{M}]^+$  (10). Розраховано, %: С 78.88; Н 5.24; N 11.50  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Знайдено, %: С 78.82; Н 5.12; N 11.40.

### РОЗДІЛ 3

## НОВІ ПОХІДНІ 4Н-ХРОМЕН-4-ІМІНІВ ТА ЇХ РЕЦИКЛІЗАЦІЇ ПІД ДІЄЮ N-, C-НУКЛЕОФІЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ

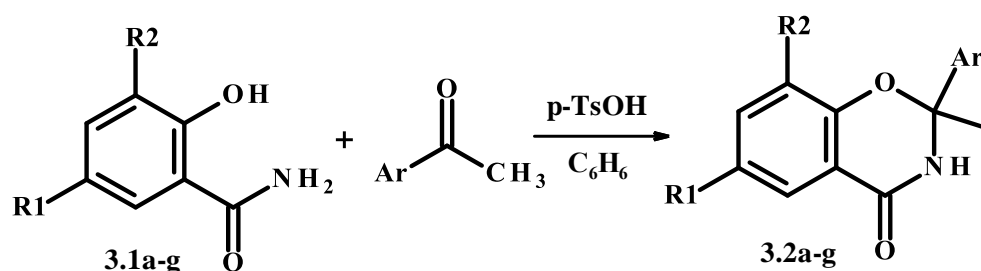
У попередньому розділі нами була продемонстрована можливість рециклізації (4-аміно-2Н-хромен(бензо[*g*]/хромен)-2-іліден)малональдегідів в умовах реакції з гідразин-гідратом і гідрохлоридом гуанідину з утворенням відповідних продуктів рециклізації 2-(1'Н,2Н-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолів(нафтолів) і 2-(2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолів(нафтолів). Аналіз схем перебігу вище наведених перегрупувань, представлених на схемах (2.3), (2.4) і (2.9), дозволив нам зробити припущення, що ключовою умовою для перебігу даних реакцій є утворення інтермедіатів, які містять активований подвійний зв'язок.

З метою збільшення кількості прикладів одностадійного методу синтезу похідних піразолів було вирішено синтезувати нові модельні сполуки - похідні 4Н-хромен-4-імінів, в яких також присутній активований подвійний зв'язок.

Обмежена кількість публікацій присвячена вивченню та дослідженню хімічних властивостей похідних хромен-4-імінів пояснюється відсутністю ефективних методів синтезу останніх. Також слід зазначити, що незаміщені іміни є вкрай нестійкими до гідролізу сполуками, і виділити їх у вигляді вільних основ зазвичай важко.

### 3.1 Синтез похідних 4Н-хромен-4-імінів перегрупуванням 1,3-бензоксазінів дією формілюючого агенту

Синтез нових вихідних 1,3-бензоксазінів було здійснено за відомою методикою [69], конденсацією амиду саліцилової кислоти з відповідними кетонами з використанням у якості каталізатору *p*-толуолсульфо кислоти та азеотропною відгонкою води (схема 3.1).



**a** – R1 = R2 = H, Ar = Ph; **b** – R1 = R2 = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** – R1 = R2 = *i*-Pr, Ar = Ph; **d** – R1 = R2 = *i*-Pr, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** – R1 = R2 = H, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** – R1 = Br, R2 = H, Ar = Ph; **g** – R1 = Br, R2 = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

(Схема 3.1)

У протонному спектрі 2-метил-2-феніл-6,8-ді(ізопропіл-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазін-4-ону **3.2c** характерний сигнал NH протону амідної групи, представлений у вигляді синглету, резонує з хімічним зсувом 9.27 м.д., сигнал метильної групи відповідає піку з хімічним зсувом 1.80 м.д., сигнали фенільного замісника у вигляді мультиплетів резонують в діапазоні 7.45 - 7.43 м.д і 7.34 - 7.31 м.д., відповідно.

У спектрі ЯМР <sup>13</sup>C характерний сигнал атому карбону С=О групи реєструється в області слабого поля з хімічним зсувом 162.3 м.д., вузловий

атом карбону С-2 1,3-бензоксазинового циклу фіксується у діапазоні 88.8 м.д. У області сильного поля знаходяться сигнали атомів карбону ізопропільних груп.

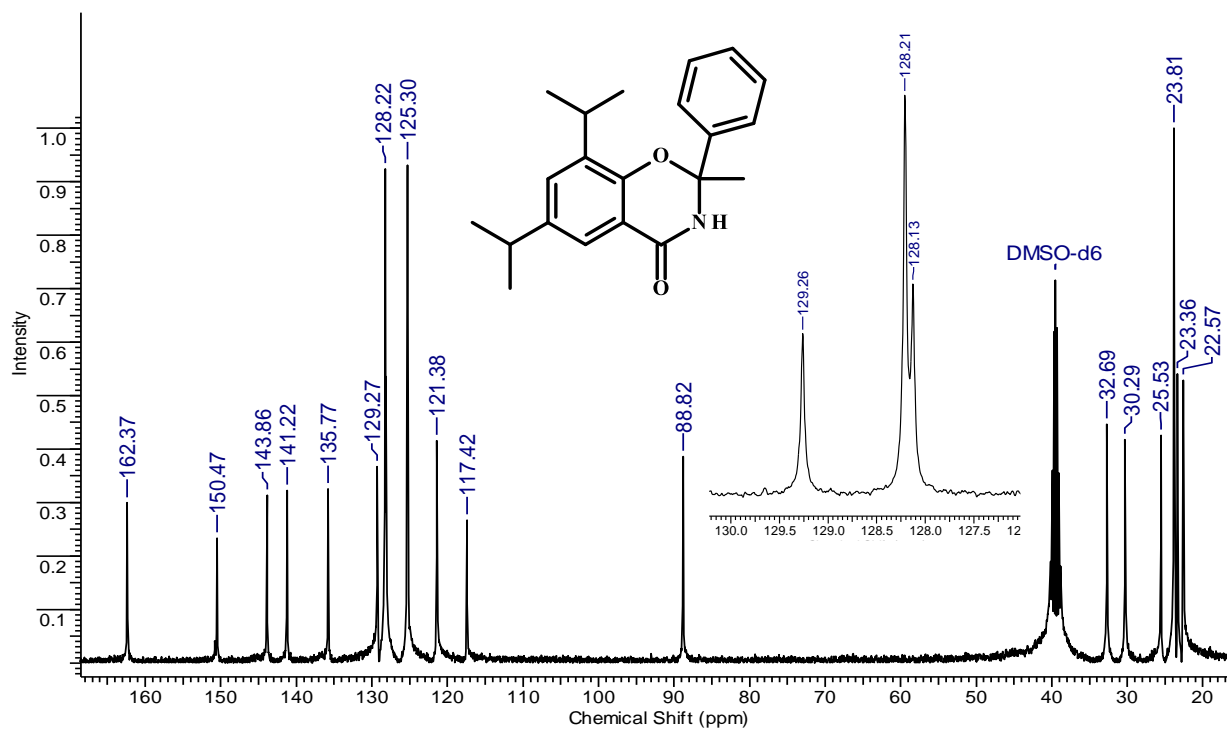
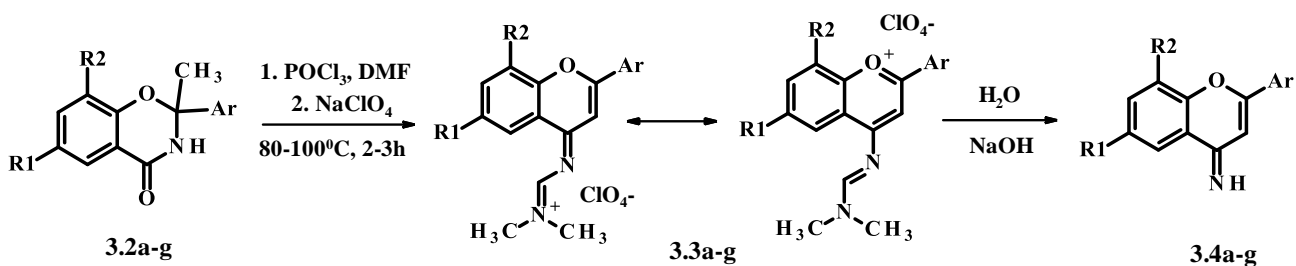


Рисунок 3.1. - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-метил-2-феніл-6,8-ді(пропан-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-ону **3.2c**

Для продовження робіт по вивченню перегрупування відповідних гемінальних 1,3-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака було синтезовано іміни **3.4a-g** (схема 3.2). Раніше дана реакція була продемонстрована лише на прикладі синтезу однієї сполуки **3.4a** [62]. Стійкість до гідролізу імінів **3.4a-g** пояснюється зниженням електрофільності атому карбону  $\text{C}=\text{NH}$  групи за рахунок вкладу прямого полярного спряження.



**a** – R1 = R2 = H, Ar = Ph; **b** – R1 = R2 = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** – R1 = R2 = i-Pr, Ar = Ph; **d** – R1 = R2 = i-Pr, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** – R1 = R2 = H, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** – R1 = Br, R2 = H, Ar = Ph; **g** – R1 = Br, R2 = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

(Схема 3.2)

Обробка реакційної маси 15% водним розчином перхлорату натрію дозволяє виділити проміжні сполуки **3.3a-g** у вигляді органічного перхлорату котрий існує переважно у вигляді пірилієвої солі.

У спектрі ЯМР <sup>1</sup>H 6,8-діізопропіл-2-феніл-4Н-хромен-4-іміну **3.4c** у розчині DMSO-*d*<sub>6</sub> сигнал протону іміно групи у вигляді уширеного синглету резонує в області слабкого поля та відповідає піку з хімічним зсувом 10.46 м.д., наявність СН протону хроменового циклу підтверджується сигналом в області 7.45 м.д. Сигнали протонів фенільного замісника резонують у вигляді мультиплетів 7.72 м.д., 8.11 м.д. відповідно (рис. 3.3).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C підтверджує перегрупування карбонового скелету у порівнянні зі спектральними даними вихідної сполуки: відсутній сигнал вузлового атому карбону С-2, але присутні сигнали атомів карбону іміногрупи (163.6 м.д.) та сигнал атому карбону 3-СН хроменового циклу, що резонує в області 98.9 м.д. У ІЧ спектрі полоса поглинання 1625 см<sup>-1</sup> додатково підтверджує наявність іміно групи.

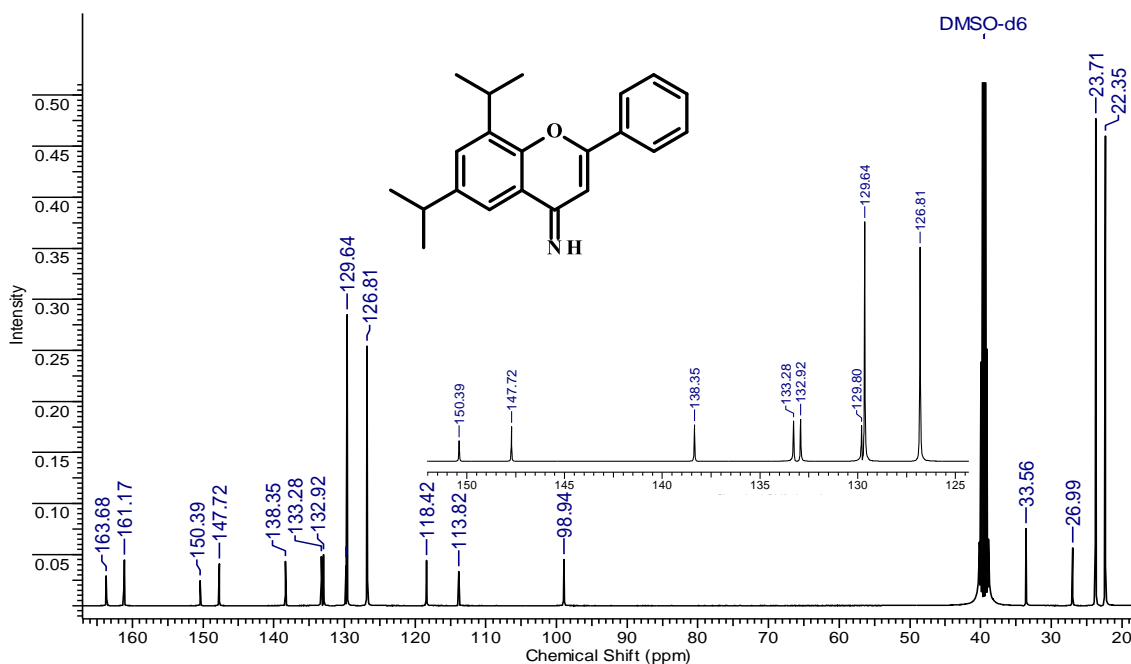
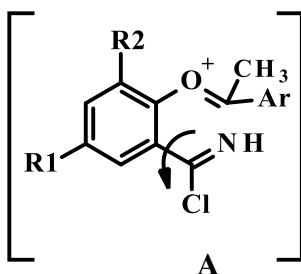


Рисунок 3.3 - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки 6,8-діізопропіл-2-феніл-4Н-хромен-4-імін **3.4c**

Ключовою стадією реакції перегрупування зі схеми 3.2 є електрофільне розкриття оксазинового циклу – після утворення проміжної солі імідоілхлориду, неподілена пара електронів атому оксигену атакує розпушуючу  $\sigma^*$ -орбіталь зв'язку С–N, що призводить до розриву цього зв'язку і утворенню стійкого проміжного оксонійового іону. У роботі [70] показано, що атом бром у положенні С-6 не впливає на стійкість проміжного катіону і, як наслідок, на швидкість перебігу реакції. Аналогічним чином поведуть себе вихідні сполуки **3.2f,g** які також містять атом бром у положенні С-6 хроменового циклу. У той час за рахунок впливу негативного мезомерного ефекту нітрогрупи арильного замісника на стабільність проміжного інтермедіату А, перегрупування вимагає збільшення часу реакції до 6 год та температури до  $110^\circ\text{C}$ .

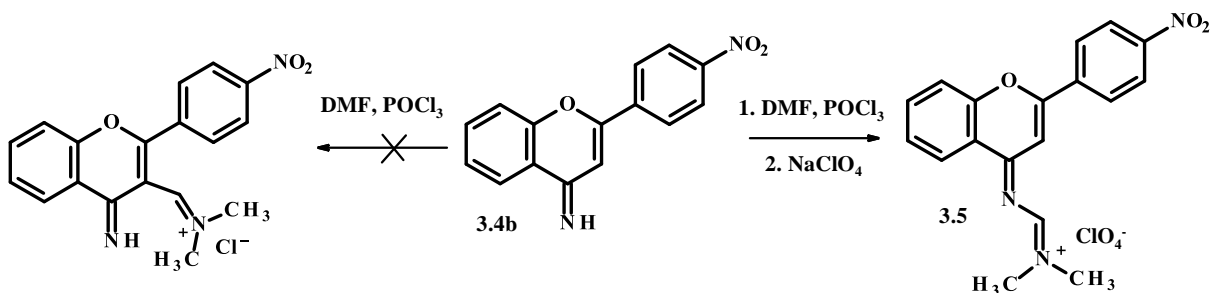




(Схема 3.3)

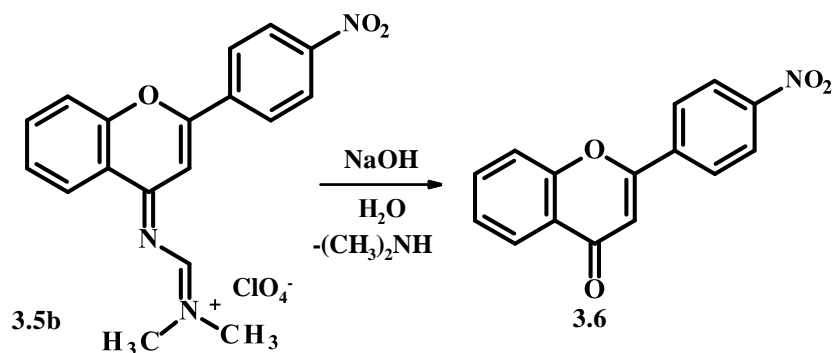
Наявність електроноакцепторної нітрогрупи в арильному заміснику впливає на стабільність проміжного інтермедіату **A**, перегрупування вимагає збільшення часу реакції до 6 год та температури до 110°C (Схема 3.3).

У результаті реакції 4*H*-хромен-4-іміну **3.4b** з реагентом Вільсмайєра-Хаака введення еквіваленту формільної групи відбувалося не за атомом карбону С-3 хроменового циклу, а по більш нуклеофільному атому нітрогену іміногрупи, з утворенням продукту **3.5** (Схема 3.4).



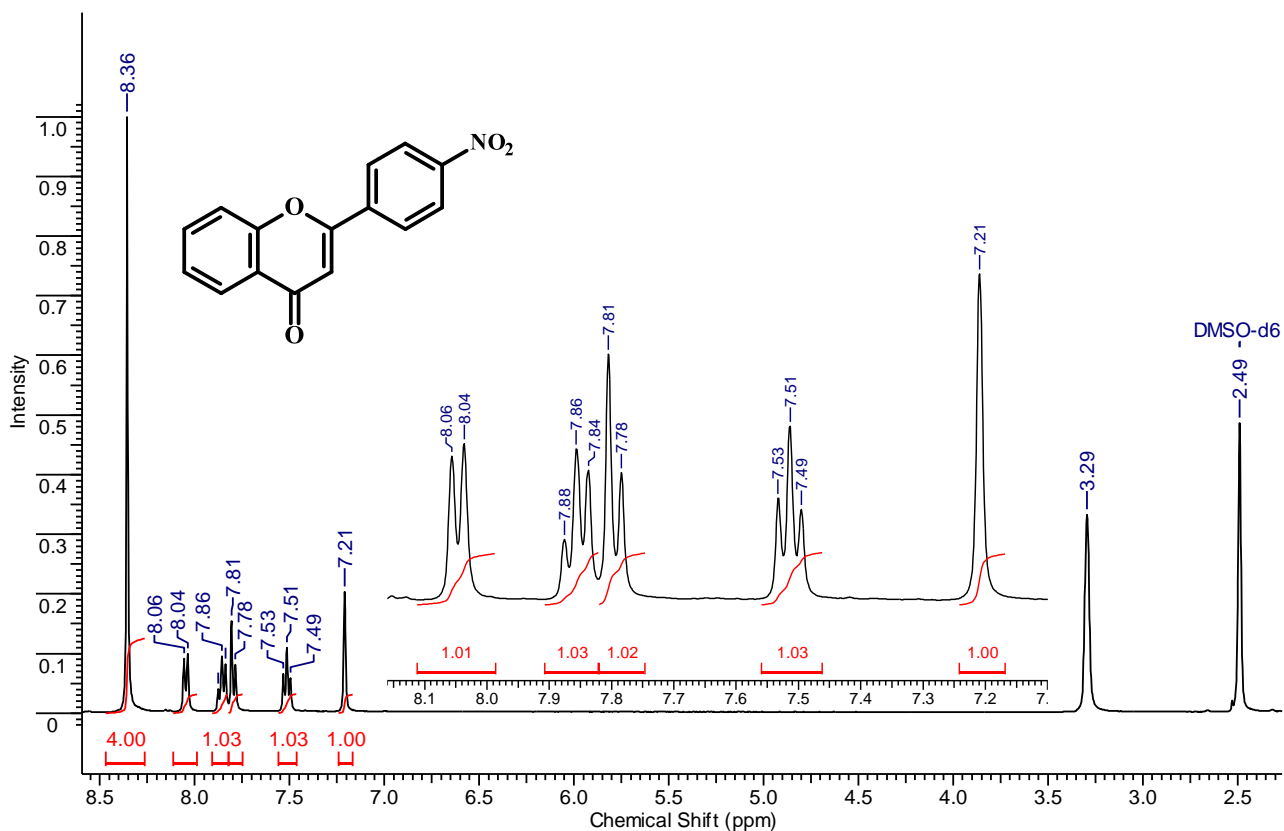
(Схема 3.4)

Ми сподівалися, що в імінах **3.4a-g** формілювання буде відбуватися за атомом карбону С-3 хроменового циклу, але через значний вклад пірилієвої солі **3.3a-g** (Схема 3.2) активне положення вінілового етеру не формілюється. У протонному спектрі сполуки **3.5** сигнал СН протону амідинового фрагменту представлений у вигляді синглету і резонує з хімічним зсувом 9.68 м.д., сигнали протонів -CH<sub>3</sub> груп відповідають пікам 3.61 - 3.52 м.д.



(Схема 3.5)

Гідроліз сполуки **3.5** (Схема 3.5) в присутності 10% розчину гідроксиду натрію приводив до утворення відповідного хромену **3.6** (Рис. 3.4).

Рисунок 3.4 - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-он **3.6**

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **3.6** сигнал СН протону хромонового циклу відповідає піку з хімічним зсувом 7.21 м.д., тоді як у випадку вихідного іміну **3.4b** сигнал атому гідрогену в даному положенні фіксується з хімічним зсувом

7.14 м.д. Температура плавлення продукту **3.6** відповідає літературним даним [71-72].

### 3.2 Рециклізації на основі похідних 4Н-хромен-4-імінів

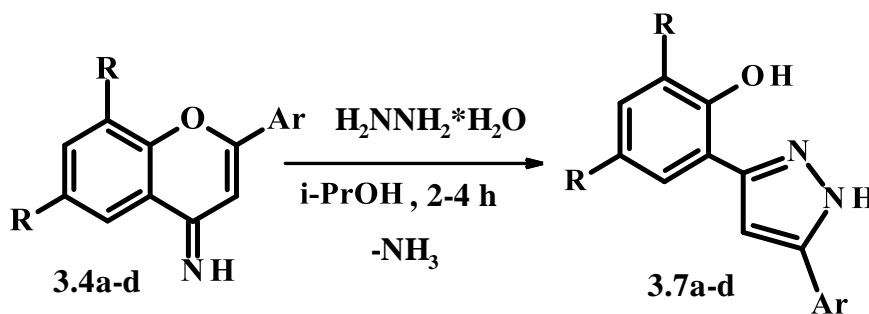
На відміну від похідних арилзаміщених хромонів, рециклізаціям котрих присвячено чималу кількість публікацій [44, 73-76]. Похідним ряду піразолу присвячено велику кількість публікацій [25-29, 77-78]. Сполуки даного класу викликають значний інтерес дослідників через високу реакційну здатність, що дозволяє включати їх у велику кількість реакцій та створювати на їх основі значну кількість ациклічних та гетероциклічних сполук. Крім того, інтерес до піразолів зумовлений широким спектром біологічної активності, а саме гербіцидної [79], протигрибкової [80], протизапальної [79-81], цитотоксичної проти ракових клітин [82]. Широкий спектр практичних властивостей сполук ряду піразолу пояснює значний попит сучасних хіміків синтетиків, що до пошуку та розробки нових методів синтезу даного класу сполук.

Необхідно підкреслити відсутність інформації щодо реакцій рециклізації похідних 4Н-хромен-4-імінів **3.4a-g** при взаємодії з нуклеофільними реагентами різної природи. Враховуючи різну електронегативність атомів кисню і нітрогену, необхідно було встановити вплив на перебіг реакції заміни групи C=O в хромоновому циклі на групу C=NH в похідних 4Н-хромен-4-імінах. З цією метою було вивчено реакції хроменімінів **3.4a-g** з 1,2-,1,3- і 1,4-динуклеофільними реагентами, а також СН-кислотами, такими як малононітрил та етиловий естер ціаноцтової кислоти.

Взаємодія похідних 2-арил-4Н-хромен-4-імінів **3.4a-d** з гідразингідратом дозволила нам синтезувати о-гідроксифенілпохідні (1Н-піразол-3-іл)-феноли **3.7a-d** (схема 3.3).

Аналіз спектральних даних продуктів **3.7a-d** дозволяє припустити, що природа даної взаємодії дуже близька до рециклізації диформілпохідних хроменів **2.2a-b** (схема 2.3 і 2.4).

Згідно літературних даних [25-29] похідних 3-бензилфлавонів **1.11a,b** і **1.12a,b** (Схема 1.5), а також їх тіоаналогів реакція з гідразингідратом протікала в присутності піридину, а також у результаті реакції утворювалась суміш ізомерів. В нашому випадку реакція похідних 4Н-хромен-4-імінів **3.7a-d** з гідразингідратом протікала без використання каталізатору (Схема 3.6).



**a** – R = H, Ar = Ph; **b** – R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** – R = i-Pr, Ar = Ph;  
**d** – R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.6)

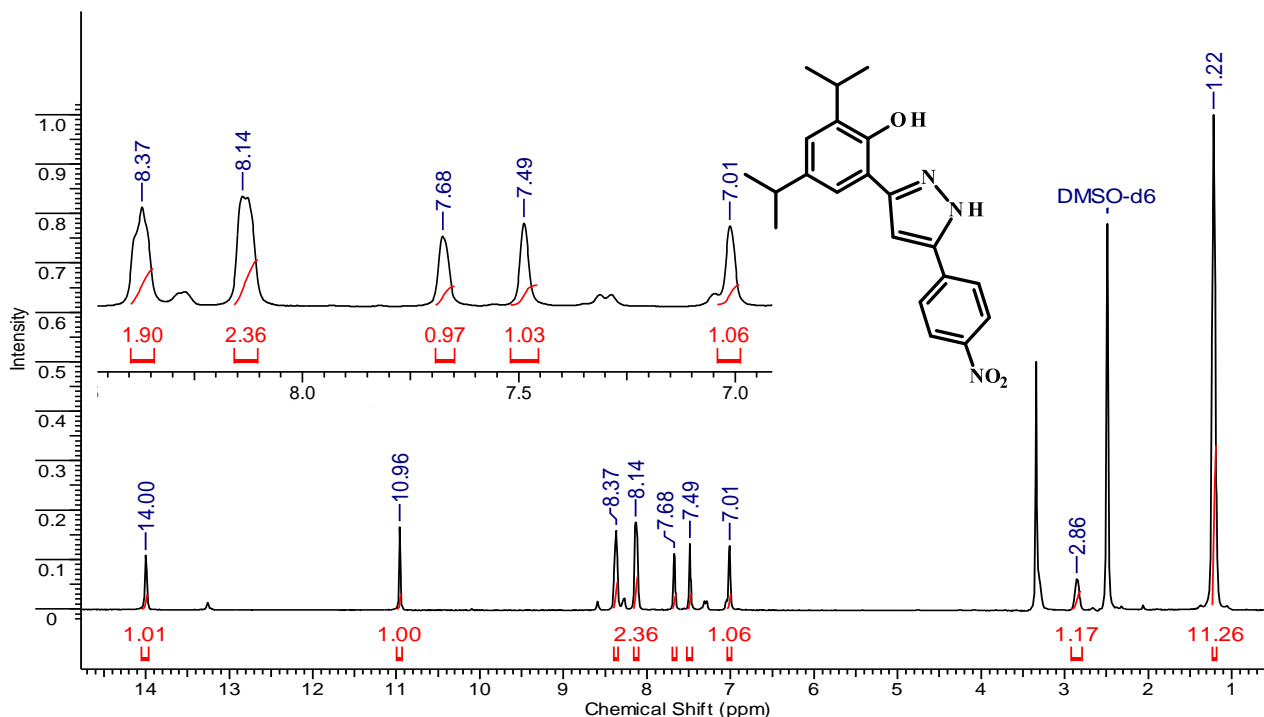


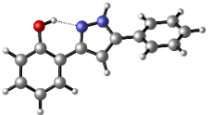
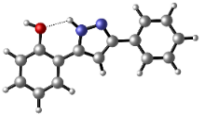
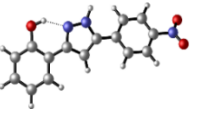
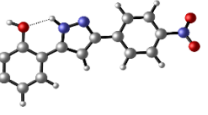
Рисунок 3.5. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 2,4-Діізопропіл-6-[5-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-3-іл]фенолу **3.7d**

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **3.7d** сигнали протонів групи NH піразольного циклу і OH групи о-гідроксифенільного замісника резонують в області слабкого поля з хімічним зсувом 14.00 м.д., і 10.96 м.д., відповідно. Сигнал СН протону піразольного циклу відповідає піку 7.68 м.д., в області сильного поля реєструються характерні сигнали протонів ізопропільних груп. Аналіз даних спектру ЯМР  $^{13}\text{C}$  підтверджує будову 2,4-діізопропіл-6-[5-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-3-іл]фенолу **3.7d**. В області дезекранованого поля присутній сигнал атому карбону зв'язаного з OH групою 150.3 м.д., атом карбону СН піразольного циклу резонує з хімічним зсувом 101.8 м.д. На користь структурам синтезованих 1Н-піразол-3-іл фенолів **3.7a-d**, свідчать дані ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектроскопії для сполук з близькою будовою [30].

Для встановлення найбільш переважної локалізації протонів NH у будові піразолів **3.7a-d** нами було вивчено таутомерні властивості на прикладі сполук

**3.7a** і **3.7b**, за допомогою квантово-хімічних розрахунків в наближенні MP2/6-311++G(d,p) (табл. 3.1). Характерною особливістю будови піразолів **3.7a,b** є неплосинне взаємне положення циклів, що підтверджується даними РСД для сполук аналогічної будови [66-67].

Таблиця 3.1. – Дані квантово-хімічних розрахунків в наближенні MP2/6-311++G(d,p)

№ сполуки	<b>3.7a</b> (N <sup>2</sup> -H)	<b>3.7a</b> (N <sup>1</sup> -H)	<b>3.7b</b> (N <sup>2</sup> -H)	<b>3.7b</b> (N <sup>1</sup> -H)
Структура				
$\Delta G$ відн., кДж/моль	0.00	14.71	0.00	3.43
Заселеність, %	99.74	0.26	79.97	20.03
$\alpha^*$ , град.	19.0	19.7	21.0	20.2
$\gamma^{***}$ , град.	40.9	29.3	38.4	25.2
Довжина водневого зв'язку, Å	1.820	2.110	1.830	2.110

\* Кут між гідроксифенільним та піразольними циклами

\*\*\* Кут між піразольним та фенільним (нітроарильним) циклами

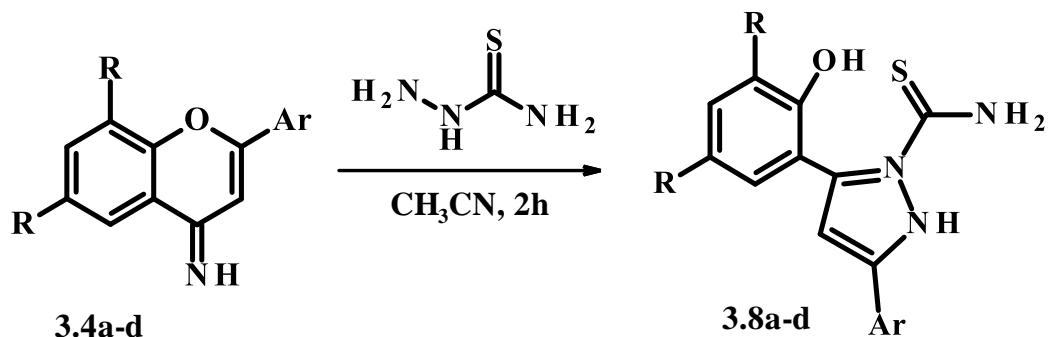
Значення дієдрального кута між піразольним, фенільним а також нітроарильним коливається в межах 38.4 - 40.9° для N(2)-H-таутомеру і 25.2–29.3° для N(1)-H-таутомерної форми відповідно. Дієдральний кут між фенільним та піразольним циклами значно менше (19.0 - 21.0°), що може бути викликано утворенням водневого зв'язку O–H $\cdots$ N або O $\cdots$ H–N відповідної довжини 1.82 - 1.83 Å и 2.11 Å.

Необхідно зазначити, що на відміну від піразолу **3.7a**, для якого переважає N(2)–H таутомерна форма 99.74%, у випадку нітроарильного похідного **3.7b** спостерігається також N(1)–H таутомерна форма 20.03%. Це пов'язано з електроноакцепторним впливом нітрогрупи в арильному заміснику у результаті чого відбувається зниження основності атому N(1) у випадку таутомеру N(2)–H та як наслідок відбувається зменшення енергії водневого зв'язку O–H···N і збільшення кислотності фрагменту N(1)–H, що приводить до збільшення енергії водневого зв'язку в аналогічній таутомерній формі у випадку сполуки **3.7a**.

Експериментально результати квантовохімічних розрахунків підтверджуються даними спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **3.7a** і **3.7b**. У випадку сполуки **3.7b** сигнали протонів груп OH та NH через дейтерообмін з розчинником не фіксуються.

Похідні 4H-хромен-4-імінів **3.4a-d** представляють собою аза-аналоги хромонів, котрі здатні вступати в реакції рециклізації під дією 1,2-N-динуклеофілів з утворенням відповідних заміщених піразолів. В літературі обмежена кількість публікацій присвячених реакціям рециклізації похідних хромонів при взаємодії з тіосемикарбазидом [48-49], а також гідразидом ізонікотинової кислоти [83-87].

Реакцією імінів **3.4a-d** з тіосемикарбазидом синтезовано нові 1H-піразол-1-карботіоаміди **3.8a-d** (схема 3.7). На відміну від відомих прикладів розкриття хромонового циклу при дії тіосемикарбазиду [46, 88-89], рециклізація похідних 4H-хромен-4-імінів **3.4a-d** проходить без каталізатора внаслідок кип'ятіння вихідних реагентів впродовж 2 годин в ацетонітрилі.



**a** - R = H, Ar = Ph; **b** - R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** - R = i-Pr, Ar = Ph; **d** - R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.7)

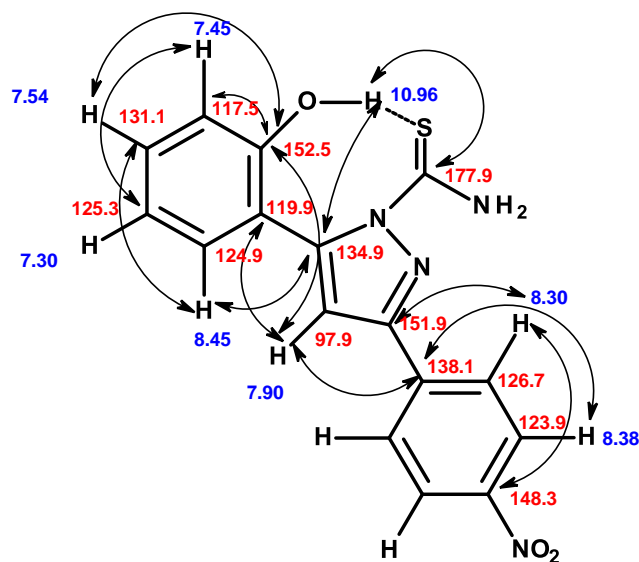
Структуру синтезованих 1H-піразол-1-карботіоамідів **3.8a-d** підтверджено у результаті аналізу комплексу спектральних даних. Додатково будову сполуки **3.8b** підтверджено на основі аналізу даних гетероядерної кореляції методами HSQC і HMBC.

У спектрі ЯМР <sup>1</sup>H продуктів **3.8a-d** в слабопольній частині спектру фіксується сигнал протону групи OH у вигляді синглету в діапазоні 10.77 - 10.96 м.д., сигнал СН протону піразольного циклу реєструється в діапазоні 7.71 - 8.24 м.д., а протони тіоамідної групи резонують у діапазоні 8.06 - 8.22 м.д.

У спектрі ЯМР <sup>13</sup>C сигнали атомів карбону фенольного і піразольного циклів і атому карбону тіоамідної групи фіксуються в слабопольній частині спектру.

Для більш точного встановлення структури синтезованих сполук було записано спектри гетероядерної кореляції методом HSQC і HMBC для сполуки **3.8b**.). За даними експерименту HMBC спостерігається крос-пік 178.9, 10.97 м.д., який свідчить про взаємодію атому карбону тіоамідної групи з фенольним атомом гідрогену і підтверджує запропоновану структуру. Дані аналізу гетероядерної кореляції для сполуки **3.8b** за методом HMBC представлені на (рис.3.6), дані кореляцій за методами HSQC і HMBC наведено в (таблиці 3.2.).





Таблиця 3.2. – Дані гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  за методами HSQC і HMBSC для сполуки **3.8b**

$^1\text{H}$ ЯМР сигнал, $\delta$ , м.д	Кореляції	
	HSQC	HMBSC
7.30 (т, 5-Н Ar)	125.3	117.5, 119.9
7.45 (д, 3-Н Ar)	117.5	119.9, 125.3, 152.5
7.54 (т, 4-Н, Ar)	131.1	125.3, 152.5
7.9 (с, 4-Н піразол)	97.99	119.9, 138.1, 152.5
8.30 (д, 2,6-Н Ar)	126.7	126.7, 148.3, 151.9
8.38 (д, 3,5-Н Ar)	123.9	123.9, 138.1, 148.3
8.45 (6-Н Ar)	124.9	131.1, 134.9, 152.5
10.96 (1Н, с, ОН)	-	134.9, 177.9

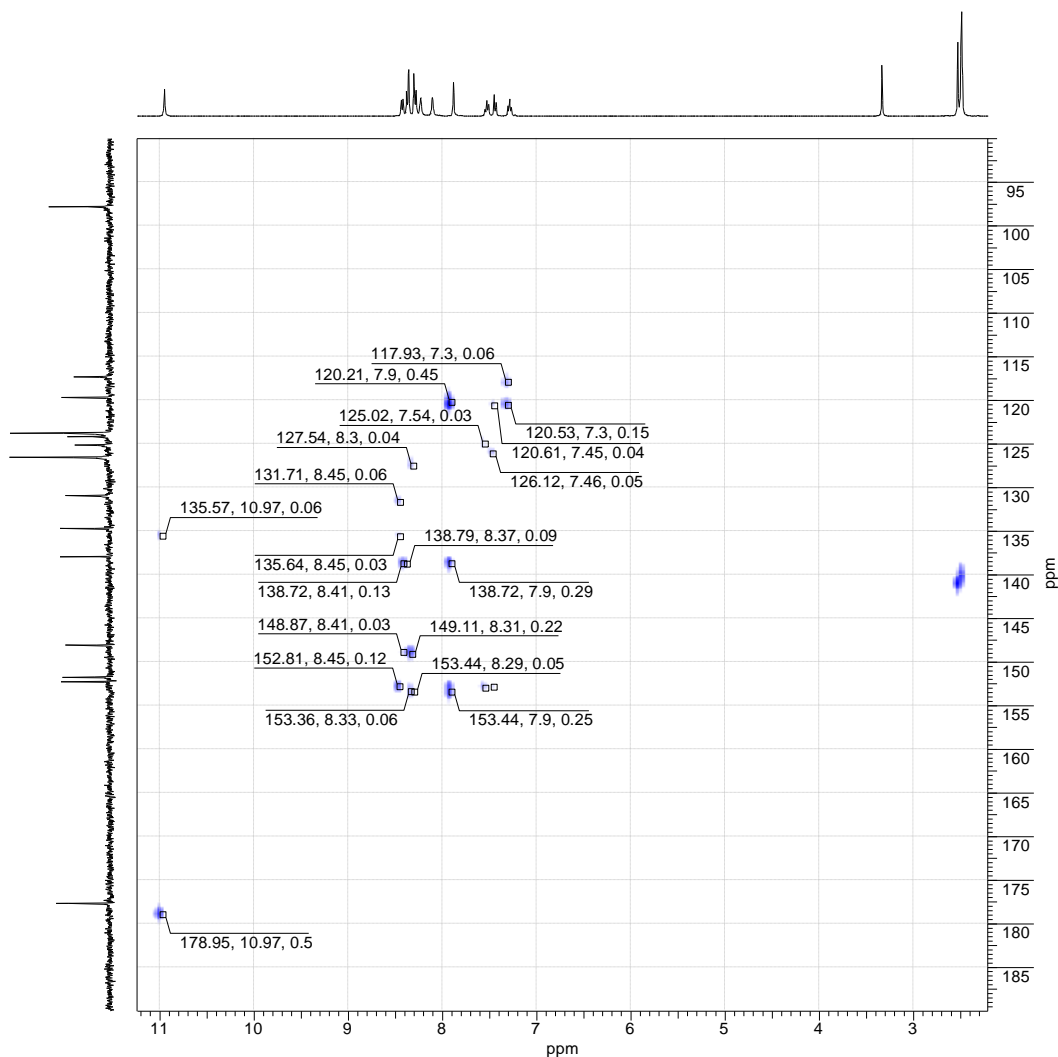
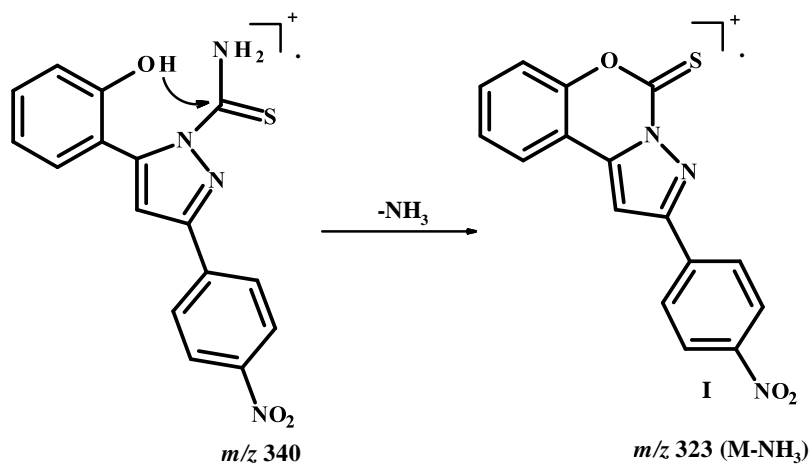


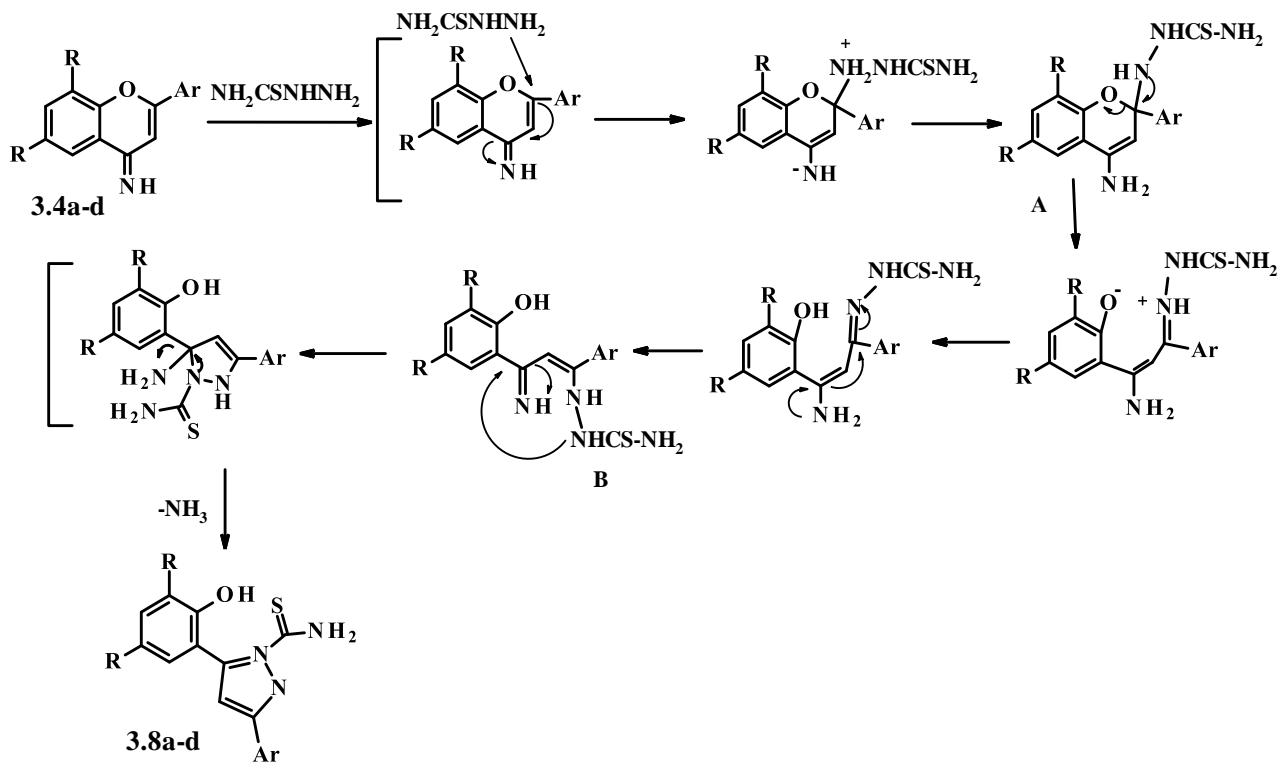
Рисунок 3.6. Спектр НМВС гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  сполуки **3.8b**

Мас-спектр (ЕУ) сполуки **3.8b** містить мало інтенсивний (4%) пік молекулярного іону ( $m/z$  340). Головний напрям їх фрагментації, ймовірно, пов'язаний з міграцією гідроксильного атому водню на карботіоамідний замісник з послідуочим відщепленням молекули амоніаку, що приводить до утворення іону  $m/z$  323. Висока інтенсивність піка даного фрагментного іону (100%) зумовлена стабільною циклічною структурою **I**. Подальша фрагментація з утворенням фрагментарних іонів супроводжується наступним викидом фрагментів піразольного циклу та нітрогрупи з утворенням іонів з  $m/z$  251 і 205 відповідно.



(Схема 3.8)

Нами запропоновано нову схему перегрупування похідних 4Н-хромен-4-імінів під дією тіосемікарбазиду (схема 3.9).

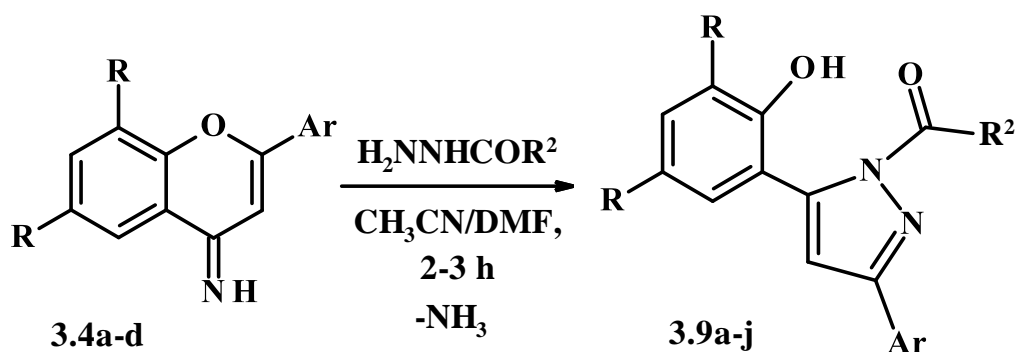


(схема 3.9)

Рециклізація молекули 4Н-хромен-4-імінів протікає шляхом приєднання N-динуклеофілів по активваному подвійному зв'язку спряженого фрагменту енаміну молекули 4Н-хромен-4-імінів за реакцією Міхаеля з одночасним розривом поляризованого зв'язку С-О та послідуочим замиканням з утворенням о-гідроксифеніл похідних 1Н-піразол-1-карботіоамідів **3.8a-d** (схема 3.9).

Необхідно зазначити, що в літературі відомі приклади рециклізації хромонів тільки на прикладах реакцій з гідразидом ізонікотинової кислоти [90].

Реакцією імінів **3.4a-d** з гідразидами ароматичних кислот в присутності піперидину у якості каталізатору синтезовано нові 1Н-піразол-5-іл-феноли **3.9a-j** (схема 3.10).

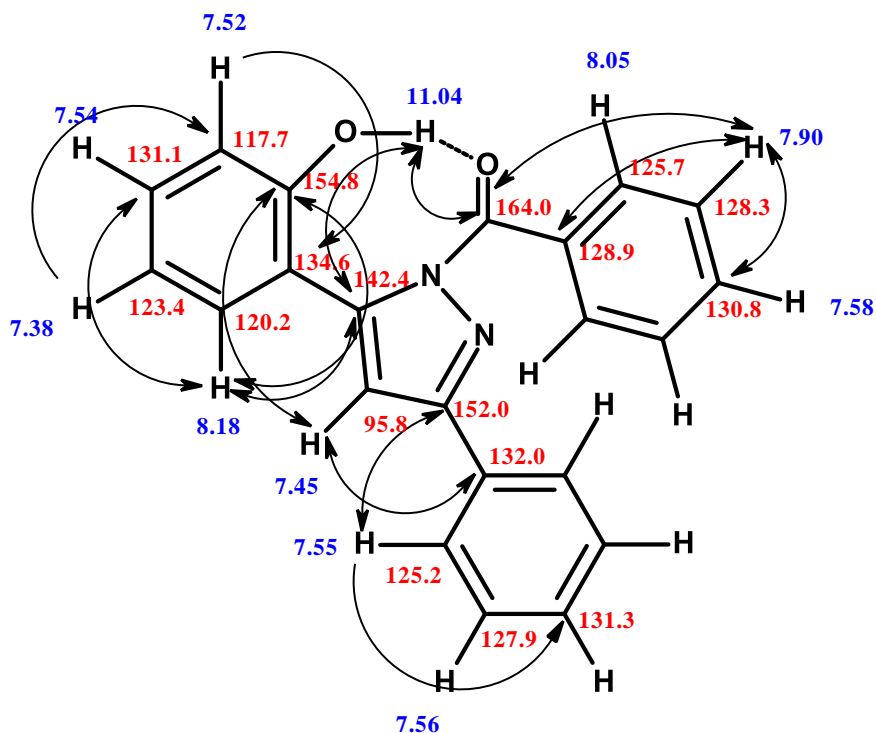


**a** - R = H, Ar = Ph, R<sup>2</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; **b** - R = H, Ar = Ph, R<sup>2</sup> = Ph; **c** - R = H, Ar = Ph, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** - R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; **e** - R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** - R = i-Pr, Ar = Ph, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; **g** - R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; **h** - R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph; **i** - R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j** - R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

(Схема 3.10)

Структуру продуктів **3.9a-j** підтверджено на основі аналізу спектральних даних ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  і мас-спектрометрії, для сполуки **3.9b** було записано спектри гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (рис.3.7).

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **3.9a-j** сигнал протону ОН групи фіксується в діапазоні 10.90 - 11.28 м.д. Крім того, два характерних сигнали атомів карбону що знаходяться у слабкопольній частині спектру ЯМР  $^{13}\text{C}$  належать С=О групі, а також атому карбону зв'язаного з ОН-групою, знаходяться в інтервалах 162.2-177.5 и 154.5-169.5 м.д. відповідно.



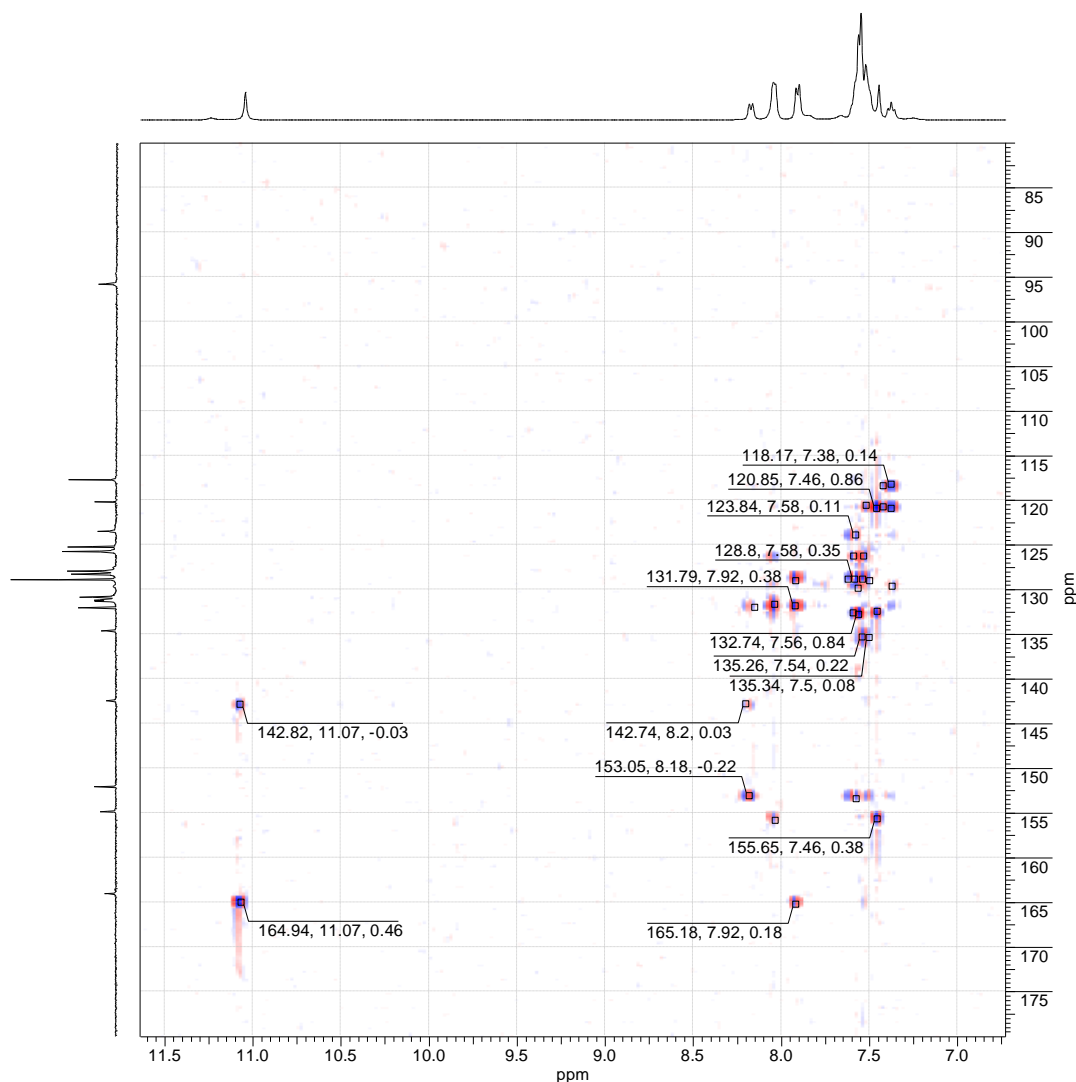


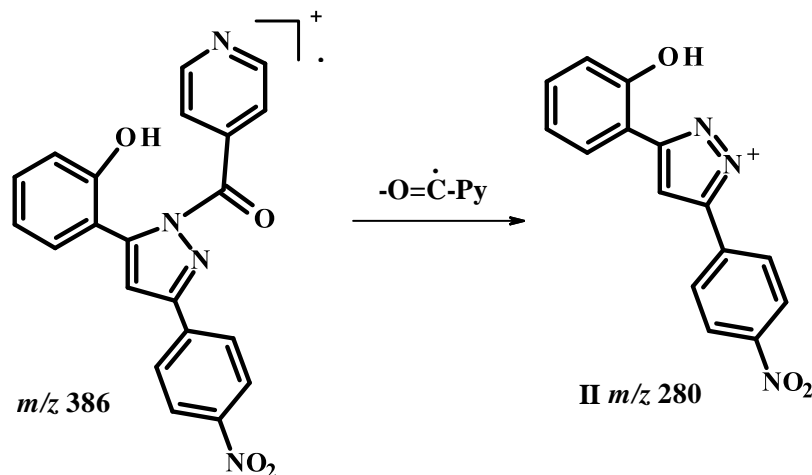
Рисунок 3.7. Спектр гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  за методом HMBC сполуки **3.9b**

Дані аналізу гетероядерної кореляції  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  для сполуки **3.9b** за методом HMBC представлено на (рис. 3.9), дані кореляцій за методами HSQC і HMBC наведено в (таблиці 3.3). За даними експерименту HMBC спостерігається наявність крос піку 164.0, 11.04м.д., який свідчить про взаємодію атому карбону C=O групи з фенольним атомом гідрогену і підтверджує запропоновану структуру.

Таблиця 3.3. – Дані гетероядерної кореляції  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  за методами HSQC і HMBC для сполуки **3.9b**

$^1\text{H}$ NMR сигнал, $\delta$ , м.д	Кореляція	
	HSQC	HMBC
7.38 (т, 4-Н Ar)	123.4	117.7, 120.2, 131.1
7.45 (с, 4-Н піразол)	95.8	120.2, 132.0, 154.8
7.52 (м, 6-Н, Ar)	117.7	134.6, 123.4
7.55-7.56 (м, Н, Ar)	125.2, 127.9	125.2, 127.9, 131.3, 152.0
7.92 (м, 3,5-Н Ar)	128.3	128.9, 130.8, 164.0
8.05 (м, 2,6-Н Ar)	125.7	130.8, 128.3
8.16 (м, 3-Н Ar)	120.2	131.1, 142.4, 154.8
11.04 (1H, с, OH)	-	142.4, 164.0

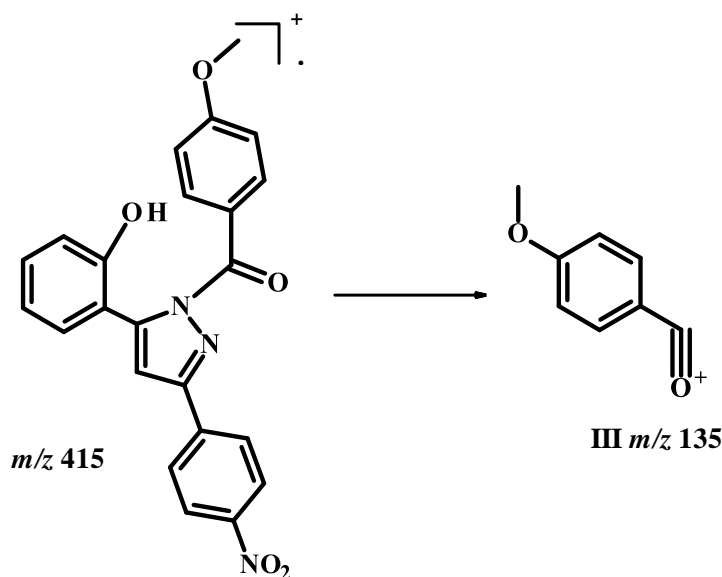
В мас-спектрі (ЕУ) піразолу **3.9d** спостерігається інтенсивний (82%) пік молекулярного іону ( $m/z$  386). Основний напрям фрагментації (схема 3.11) супроводжується елімінуванням ізонікотиноїльного радикалу з утворенням фрагменту **II**  $m/z$  280, пік котрого є базовим в спектрі.



(Схема 3.11)

Як видно з наведеної схеми, для сполуки **3.9d** заряд переважно локалізується на піразольному фрагменті (схема 3.11). Ймовірно, розрив амідного зв'язку є загальним напрямком розпаду для сполук подібної будови.

Однак результати такого процесу залежать від здатності фрагментів, що утворилися, стабілізувати позитивний заряд. Дане припущення підтверджується особливостями фрагментації сполуки **3.9e** (схема 3.12). Наявність метоксигрупи, яка проявляє сильний мезомерний ефект, сприяє додатковій стабілізації заряду, що приводить до переважної локалізації позитивного заряду на гідразидному фрагменті. Більш висока стабільність 4-метоксибензоїльних катіонів у порівнянні з ізонікотиноїльними приводить до того, що їх пік ( $m/z$  135) є базовим у спектрі сполуки **3.9e**.



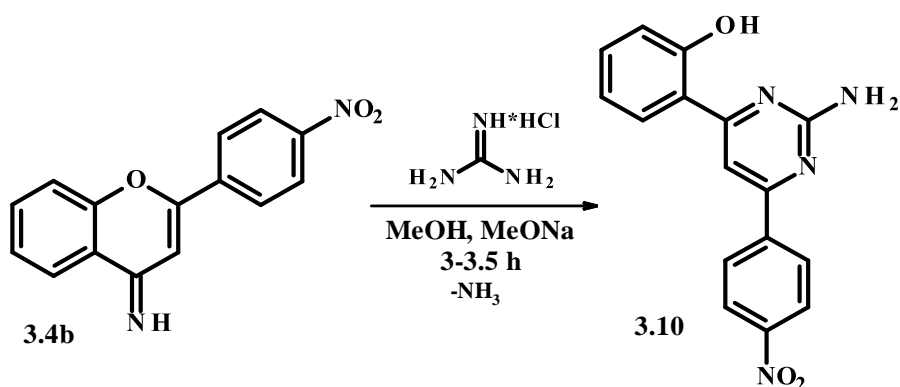
(Схема 3.12)

Висока стабільність фрагментів **III** полегшує розрив амідного зв'язку і знижує стійкість молекул до електронного удару. Наслідком цього є більш низька у порівнянні зі сполукою **3.9d** інтенсивність піку молекулярних іонів (30%).



У літературному огляді приведено приклад рециклізації карбоніл заміщених 4Н-хроменів **1.26a-f** та 1Н-бензохроменів **1.27g-k** з 1,3-N,N-динуклеофілами з утворенням відповідних 2-гідроксибензил-**1.28a-f** і 2-гідрокси-1-нафтилпіримідинів **1.29g-k** з виходами 48–90% (Схема 1.12) [44].

З метою синтезу шестичленного гетероциклу з о-гідроксифенільним замісником було проведено реакцію **3.4d** з гідрохлоридом гуанідину, в присутності еквімольної кількості метилату натрію. У результаті реакції синтезовано о-гідроксифенілпохідне амінопіримідину **3.10** (схема 3.13).



(Схема 3.13)

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  амінопіримідину **3.10** сигнал протону ОН групи знаходиться при 13.79 м.д.. У характерного сигналу піримідинового циклу хімічний зсув 7.96 м.д., а сигнали протонів аміногрупи знаходяться при 6.94 м.д. В спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  характерні сигнали атомів карбону хроменого і піримідинового циклів резонують у слабкопольній частині спектру.

У ІЧ спектрі коливанням груп  $\text{NH}_2$  і  $\text{OH}$  відповідають інтенсивні полоси поглинання при  $3358\text{ cm}^{-1}$  і  $3428\text{ cm}^{-1}$ .

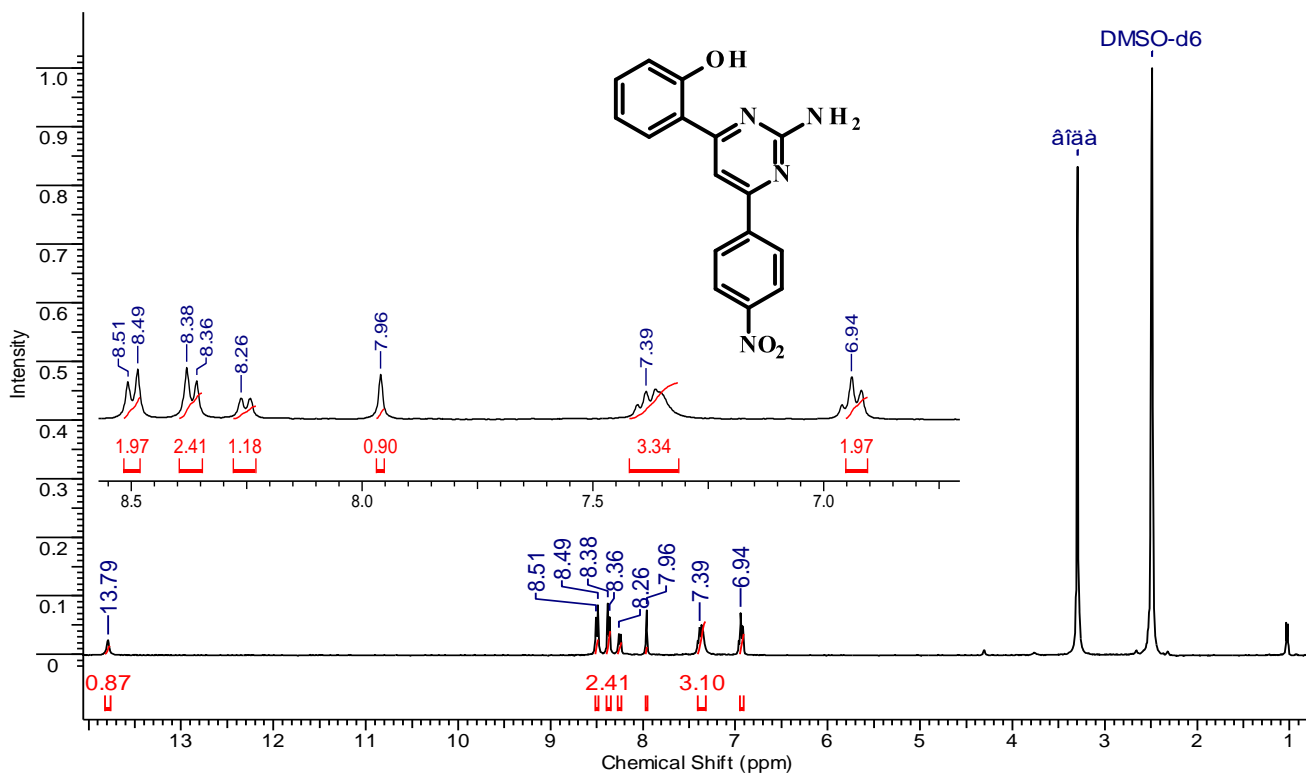


Рисунок 3.8 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-[2-аміно-6-(4-нітрофеніл)піримідин-4-іл]фенолу **3.10**

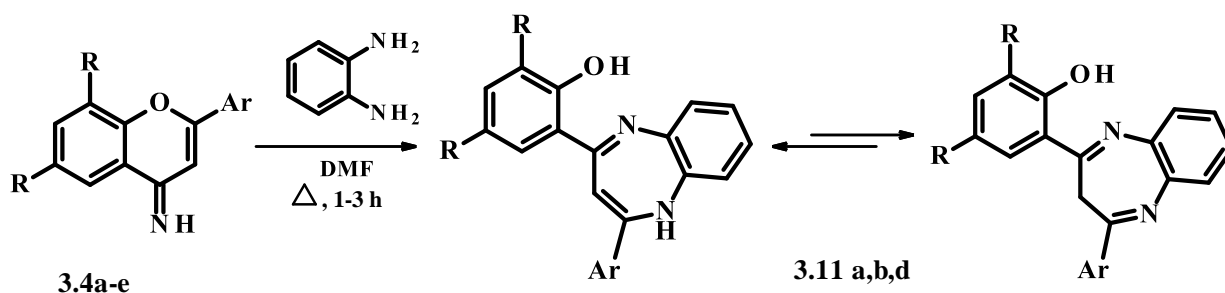
Ще одним не менш цікавим та перспективним класом гетероциклічних систем у сучасному органічному синтезі є похідні 3Н-1,4-бензодіазепінів та 3Н-1,5-діазепінового ряду [91].

Відкриття фармакологічних властивостей одного з перших представників похідних 1,4-бензодіазепінів у другій половині ХХ століття [92] призвело до інтенсивного розвитку в хімії нового класу сполук і появи транквілізаторів нового покоління, які набули поширення у всьому світі за досить короткий термін. За весь час велика кількість вчених в галузях хімії та фармакології проводили цілеспрямовані дослідження відносно синтезу, а також молекулярної модифікації молекул нових препаратів на основі вже відомої сполуки - хлордіазепоксиду, котрий відомий під торговою маркою «Лібриум» [93-95].

Хоча даний клас сполук було відкрито давно він не перестав привертати увагу сучасних хіміків синтетиків навіть у теперішній час.

Здебільшого в основі класичного синтезу сполук ряду бензодіазепінів та діазепінів використовували реакції конденсації гетероїлоцтових естерів з 4-R<sup>1</sup>-фенілендіаминами [96-98]. Але в останній час все більшу увагу привертають реакції на основі рециклізації похідних хроменового ряду [50-51, 99].

Реакція імінів **3.4a-d** з 1,4-дінуклофільним реагентом, *o*-фенілендіаминам, приводить до утворення відповідних *o*-гідроксифенілпохідних бензодіазепінів **3.11a, b, d** (схема 3.14).



**a** – R = H, Ar = Ph; **b** – R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** – R = *i*-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.14)

Характерною особливістю спектральних даних бензодіазепінів **3.11a,b** переважна наявність діімінної (3H) таутомерної форми в присутності навіть незначної кількості трифтороцтової кислоти CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, в той час як для сполуки **3.11d** ДМСО-*d*<sub>6</sub> спостерігається переважна енамінна (1H) таутомерна форма. Остаточно структуру сполуки **3.11b** встановлено у результаті аналізу даних рентгеноструктурного дослідження (рис. 3.9).

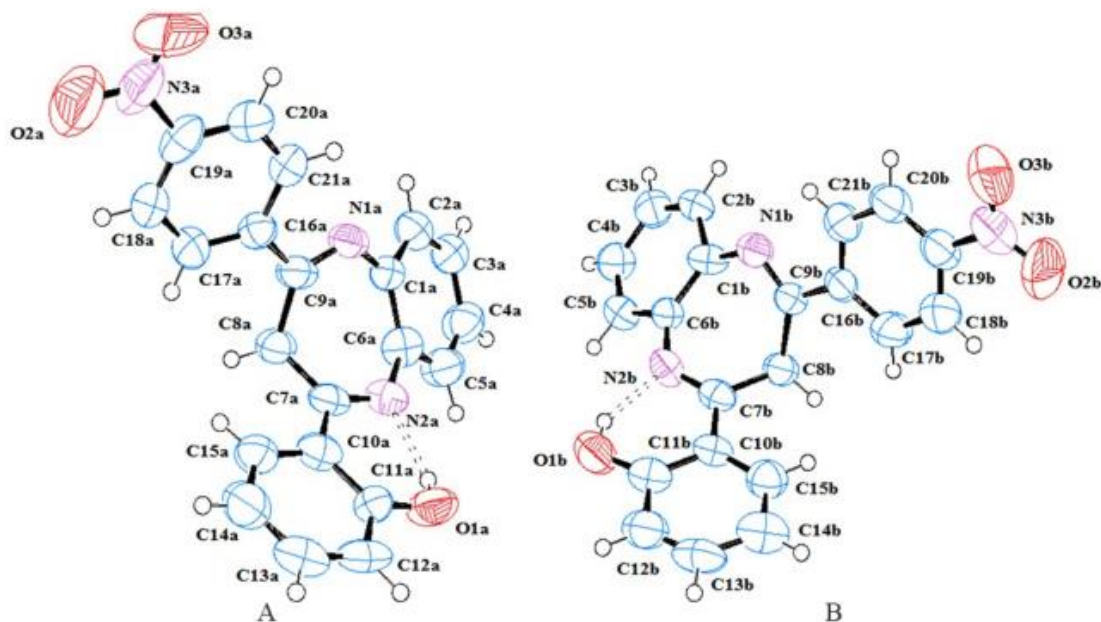


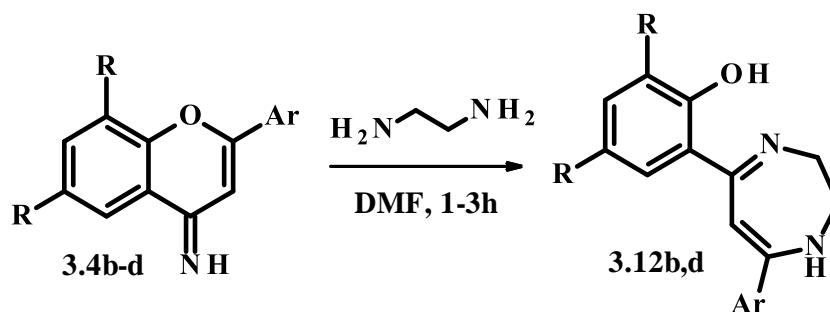
Рисунок 3.9. – Молекулярна будова сполуки **3.11b** в поданні атомів у вигляді еліпсоїдів теплових коливань з 50% ймовірністю. Внутрішньо-молекулярні водневі зв'язки  $\text{OH}\cdots\text{N}$  представлені у вигляді штрихових ліній

Молекули в кристалі сполуки **3.11b** зв'язані слабким міжмолекулярним водневим зв'язком типу  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Семичленний гетероцикл знаходиться у конформації «ванна». Атоми C(1), C(6) і C(8) відхиляються від середньоквадратичної площини інших атомів гетероциклу на 0.55 Å в молекулі А, і 0.63 і 0.77 Å в молекулі В. П-Нітрофенільний і о-гідроксифенільний замісники дещо некомпланарні ендочиклічним подвійним зв'язкам  $\text{N}(1)=\text{C}(9)$  і  $\text{N}(2)=\text{C}(7)$  (торсійні кути  $\text{N}(1)-\text{C}(9)-\text{C}(16)-\text{C}(21)$   $15(1)^\circ$  в молекулі А і  $9(1)^\circ$  в молекулі А і  $9(1)^\circ$  в молекулі В;  $\text{N}(2)-\text{C}(7)-\text{C}(10)-\text{C}(11)$   $2(1)^\circ$  в молекулі А і  $4(1)^\circ$  в молекулі В), що являється наслідком значного стеричного відштовхування між атомами ароматичних циклів і атомами гетероциклу (укорочені внутрішньо молекулярні контакти  $\text{H}(21a)\cdots\text{N}(1a)$  2.45 Å,  $\text{H}(17a)\cdots\text{C}(8a)$  2.73 Å,  $\text{H}(17a)\cdots\text{H}(8ab)$  2.07 Å,  $\text{H}(8ab)\cdots\text{C}(17a)$  2.65 Å,

H(15a)⋯C(8a) 2.66 Å, H(8ab)⋯C(15a) 2.61 Å, H(8ab)⋯H(15a) 2.02 Å в молекулі А і H(21b)⋯N(1b) 2.44 Å, H(17b)⋯C(8b) 2.73 Å, H(17b)⋯H(8bb) 2.06 Å, H(8bb)⋯C(17b) 2.63 Å, H(15b)⋯C(8b) 2.68 Å, H(8bb)⋯C(15b) 2.62 Å, H(8bb)⋯H(15b) 2.03 Å в молекулі В при сумі ван-дер-Ваальсових радіусів 26 Н⋯N 2.67 Å, Н⋯С 2.87 Å, Н⋯Н 2.34 Å).

Можливо припустити, що більш слабкий розворот *o*-гідроксифенільного замісника зумовлений утворенням внутрішньо молекулярного водневого зв'язку O(1)–H⋯N(2) (H⋯N 1.84 Å, кут O–H⋯N 144° в молекулі А і H⋯N 1.84 Å, кут O–H⋯N 146° в молекулі В).

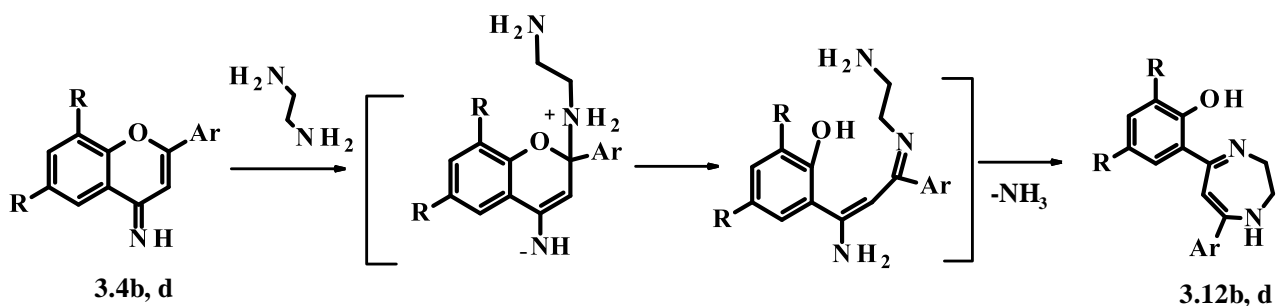
Взаємодія імінів **3.4a–d** з етилендіаміном дозволила нам синтезувати *o*-гідроксифенілпохідні діазепінів (схема 3.15).



**b** – R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** – R = *i*-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.15)

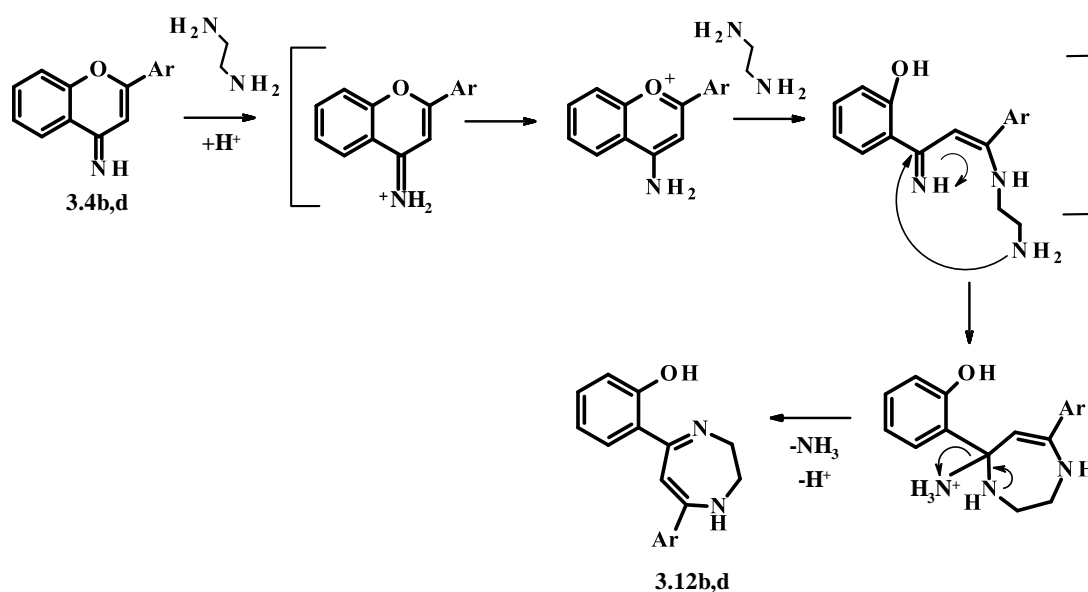
Нами запропоновано схему перебігу даної рециклізації. На першій стадії відбувається приєднання нуклеофілу по атому карбону С-2 хроменового циклу з наступною рециклізацією до похідних 1,5-діазепінів **3.12b,d** (схема 3.16).



**b** – R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** – R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.16)

Додавання до реакційної суміші каталітичних кількостей крижаної оцтової кислоти приводить до збільшення виходу продукту. Це пояснюється тим, що при додаванні навіть незначної кількості кислоти, відбувається протонування атому нітрогену іміногрупи C=NH, що приводить до утворення нестійкої пірилієвої солі **A**, стабілізація котрої відбувається за рахунок розкриття хроменового циклу. Далі відбувається атака нуклеофільного реагенту по подвійному зв'язку з подальшою циклізацією до похідних діазепінів **3.12 b,d** (схема 3.17).



(Схема 3.17)

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **3.12d** сигнали протонів OH та NH груп не спостерігаються через дейтерообмін з розчинником, характерний сигнал СН протону діазепінового циклу резонує в області 5.65 м.д. (Рис. 3.10).

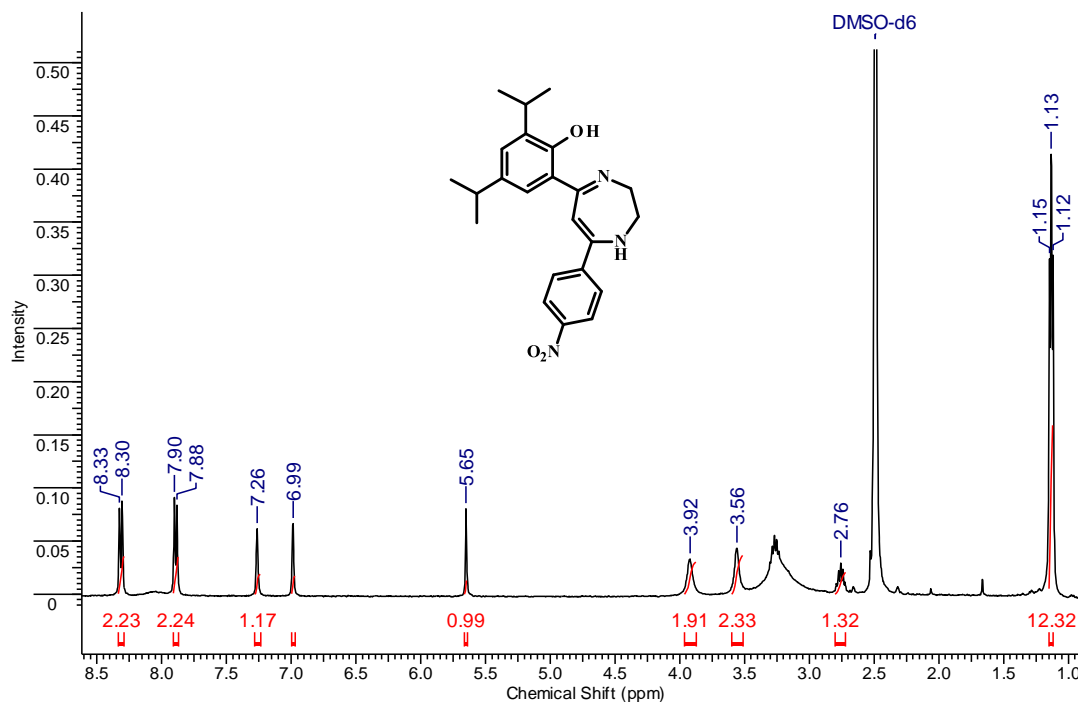
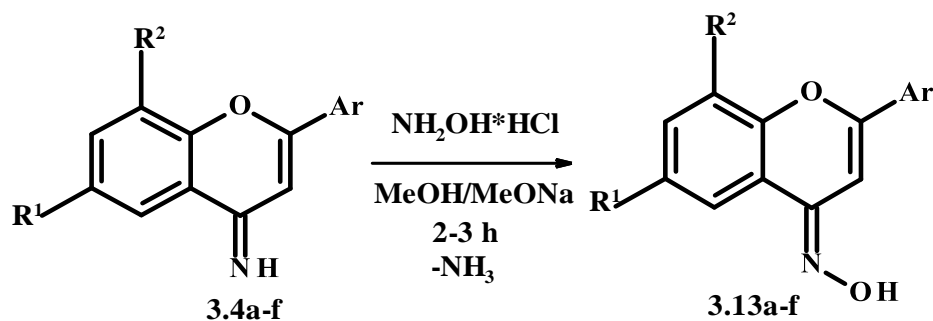


Рисунок 3.10. – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2,4-діізопропіл-6-[5-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-1H-1,4-діазепін-7-іл]фенолу **3.12d**

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **3.12d** сигнали протонів OH та NH груп не спостерігаються через дейтерообмін з розчинником, характерний сигнал СН протону діазепінового циклу резонує в області 5.65 м.д. У спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  наявність атому карбону СН діазепінового ядра підтверджується піком з хімічним зсувом 88.5 м.д., сигнали атомів карбону  $\text{CH}_2$  груп етилендіамінового фрагменту резонують в області екранованого поля з хімічним зсувом 50.8 і 48.9 м.д., відповідно.

Для продовження дослідження в якості нуклеофільного реагенту було обрано гідроксиламін. Відомо, що взаємодія 3-заміщених хромонів з гідроксиламіном приводить до утворення похідних ізооксазолів [100-105].

В нашому випадку реакція похідних 2-арил-4Н-хромен-4-імінів **3.4a-f** з гідроксиламіном в аналогічних умовах протікає з утворенням відповідних оксимів **3.13a-f** (схема 3.18).



**a** –  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **b** –  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ; **c** –  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{-Pr}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **d** –  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{-Pr}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ; **e** –  $\text{R}^1 = \text{Br}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **f** –  $\text{R}^1 = \text{Br}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

(Схема 3.18)

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  оксимів **3.13a-f** характерні сигнали атомів гідрогену ОН групи резонують у слабопольній частині спектру 11,00-11,26 м.д., сигнал 3-СН-групи хроменового циклу фіксується у діапазоні 7,1-7,5 м.д.

Аналіз спектральних даних не виключав можливості утворення двох теоретично можливих структур, для остаточного встановлення будови продуктів **3.13a-f** було проведено РСД на прикладі сполуки **3.13c**, яке однозначно підтверджувало утворення структури оксиму, а не ізооксазолу (рис. 3.11).



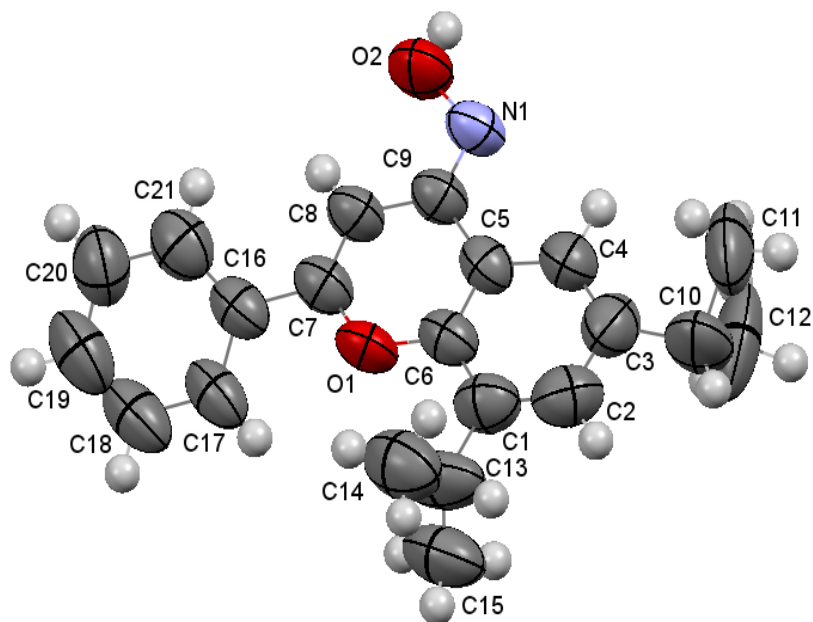


Рисунок 3.11. Молекулярна будова 6,8-дізопропіл-2-феніл-4*H*-хромен-4-он оксиму **3.13c** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань показано з ймовірністю 50%.

Усі атоми хроменового циклу лежать у площині з точністю 0.02 Å. Фенільний замісник розгорнуто щодо площини гетероциклу (торсійний кут C(8)-C(7)-C(16)-C(21)  $-34.7(8)^\circ$ ) внаслідок стеричного відштовхування між ароматичним замісником і хіноліновим циклом, на що вказують внутрішньо-молекулярні укорочені контакти H8...C21 2.77 Å і H21...C8 2.78 Å (сума ван-дер-ваальсових радіусів [106] 2.87 Å). Гідроксильна група копланарна площині біциклу (торсійний кут C(8)-C(9)-N(1)-O(2)  $1.9(7)^\circ$ ) незважаючи на стеричне напруження, виявлене на цьому фрагменті, на що вказують укорочені контакти H(8)...O(2) 2.34 Å (2.46 Å) і H(4)...N(1) 2.55 Å (2.67 Å). У кристалі молекули **3.11c** утворюються центросиметричні димери (рис. 3.19) за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку O(2)-H...N(1)' (-x, 1-y, -z) (H...N 2.05 Å, N-H...N  $146^\circ$ ).

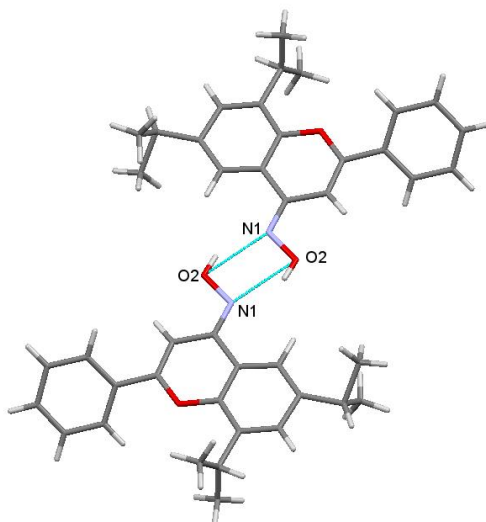
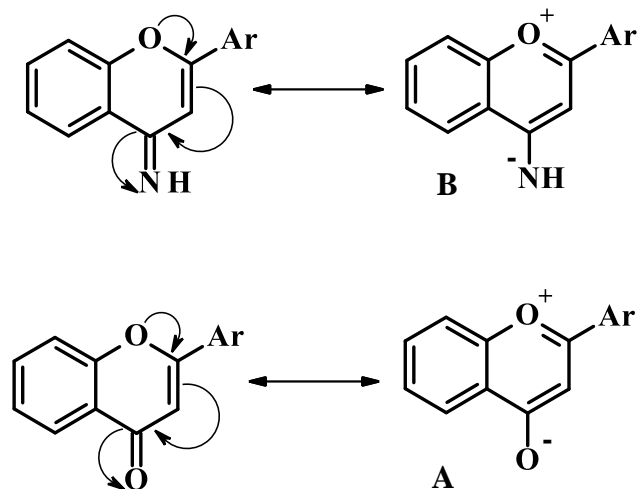


Рисунок 3.12. Центросиметричні димери молекули **3.13c**

Така відмінність у реакційній здатності формілпохідних хроменів у порівнянні з 4H-хромен-4-імінами **3.13a-f** в умовах реакції з гідроксиламіном при  $\text{pH} > 7$ , на нашу думку, можна пояснити більшої поляризації подвійного зв'язку C-2=C-3 завдяки впливу більш електронегативного атому кисню (межова структура A), що і полегшує атаку гідроксиламіну за атому вуглецю C-2, у той час як в імінах лише сильні нуклеофіли можуть атакувати дане положення (межова структура B) (схема 3.19).

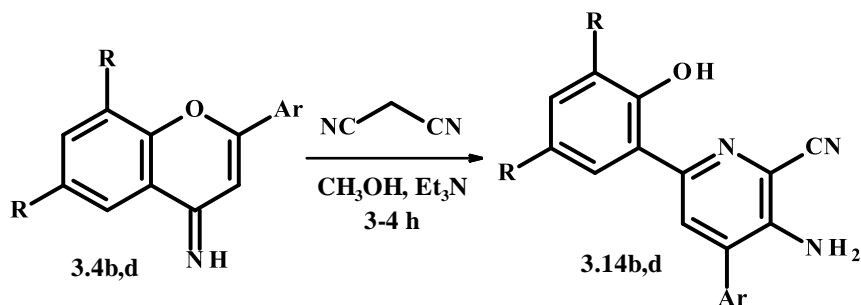


(Схема 3.19)

Проведення реакції в аналогічних умовах наведених в літературі [107], кип'ятінням сполуки **3.4a** в піридині протягом 14 годин, приводить до утворення відповідного оксиму **3.13a**. Таким чином в даних умовах реакції рН середовища становить близько 6, це в свою чергу сприяє протонуванню іміно групи, яка у порівнянні з C=O групою є більш реакційноздатною, тому в хроменімінах **3.4a-f** під час кип'ятіння у піридині приєднання гідроксиламіну відбувається виключно за атому карбону C-4 хроменового циклу.

Можна припустити, що реакційна здатність подвійного зв'язку C-2=C-3 в структурі 4Н-хромен-4-імінв **3.4a-d** залежить не тільки від природи атакуючого нуклеофільного реагенту, а також від природи замісника, що знаходиться біля атому карбону C-2 структура **B** (схема 3.19).

Наступним кроком нашого дослідження став пошук умов реакції з нуклеофільними реагентами які дозволяли б залучити іміногрупу на стадії циклізації. У результаті реакції 2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іміну **3.4b** і 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іміну **3.4d** з малонітрилом в присутності кількох крапель Et<sub>3</sub>N отримано продукти рециклізації 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу **3.14b** і 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропілфеніл)-4-(4-нітрофеніл)-нікотинонітрилу **3.14d** (схема 3.20).

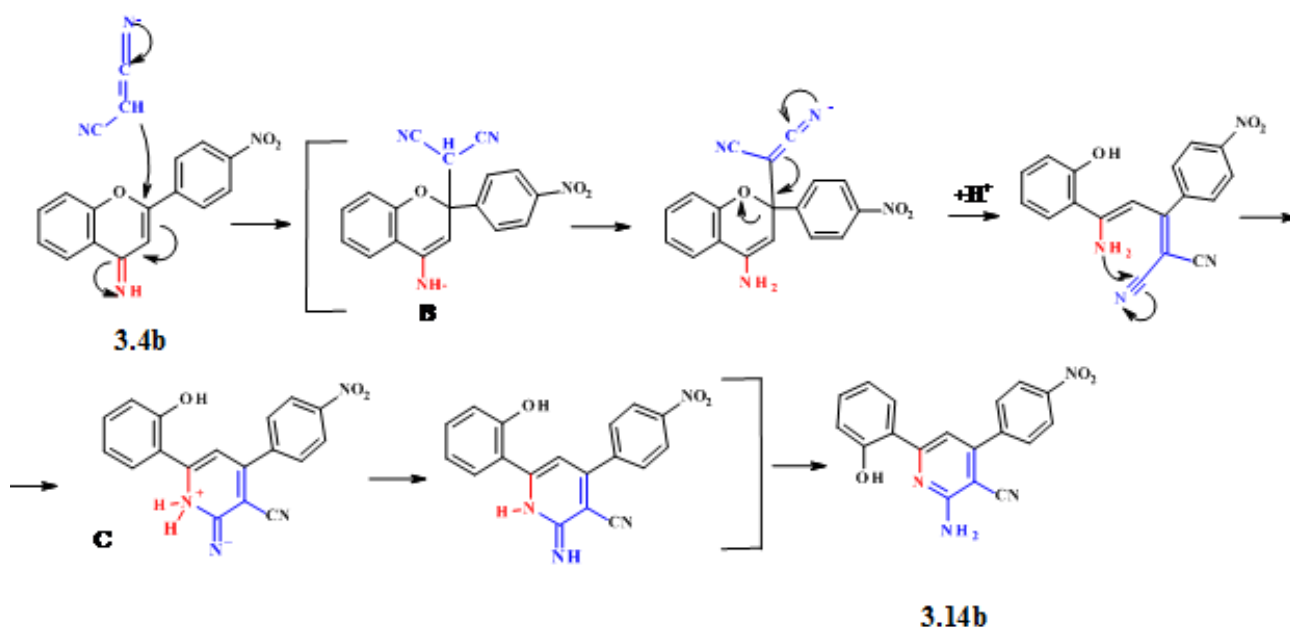


**a** – R = H; Ar = Ph; **b** – R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** – R = i-Pr, Ar = Ph;  
**d** – R = i-Pr, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(Схема 3.20)

На користь продуктів свідчать літературні дані сполук з близькою будовою [108-109].

Нами запропоновано наступну схему перетворень на прикладі 2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іміну **3.4b**, яка аналогічна вище наведеним за однією відмінністю. На кінцевій стадії стабілізація проміжного інтермедіату відбувається за рахунок циклізації атому карбону однієї з нітрильних груп на іміногрупу хроменового циклу з утворенням відповідного продукту 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу **3.14b** (Схема 3.21).



(Схема 3.21)

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропілфеніл)-4-(4-нітрофеніл)-нікотинонітрилу **3.14d** в області слабого поля резонує сингал протону ОН групи з хімічним зсувом 13.75 м.д., достатньо близьке розташування о-гідроксифенільного замісника з атомом нітрогену піридинового ядра не виключає утворення внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку. Сигнал аміногрупи представлений у вигляді уширеного синглету з хімічним зсувом 7.55 м.д., наявність протону піридинового циклу підтверджується

сигналом у вигляді інтенсивного синглету 7.48 м.д (рис. 3.14). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не суперечить будові запропонованої структури **3.14d**.

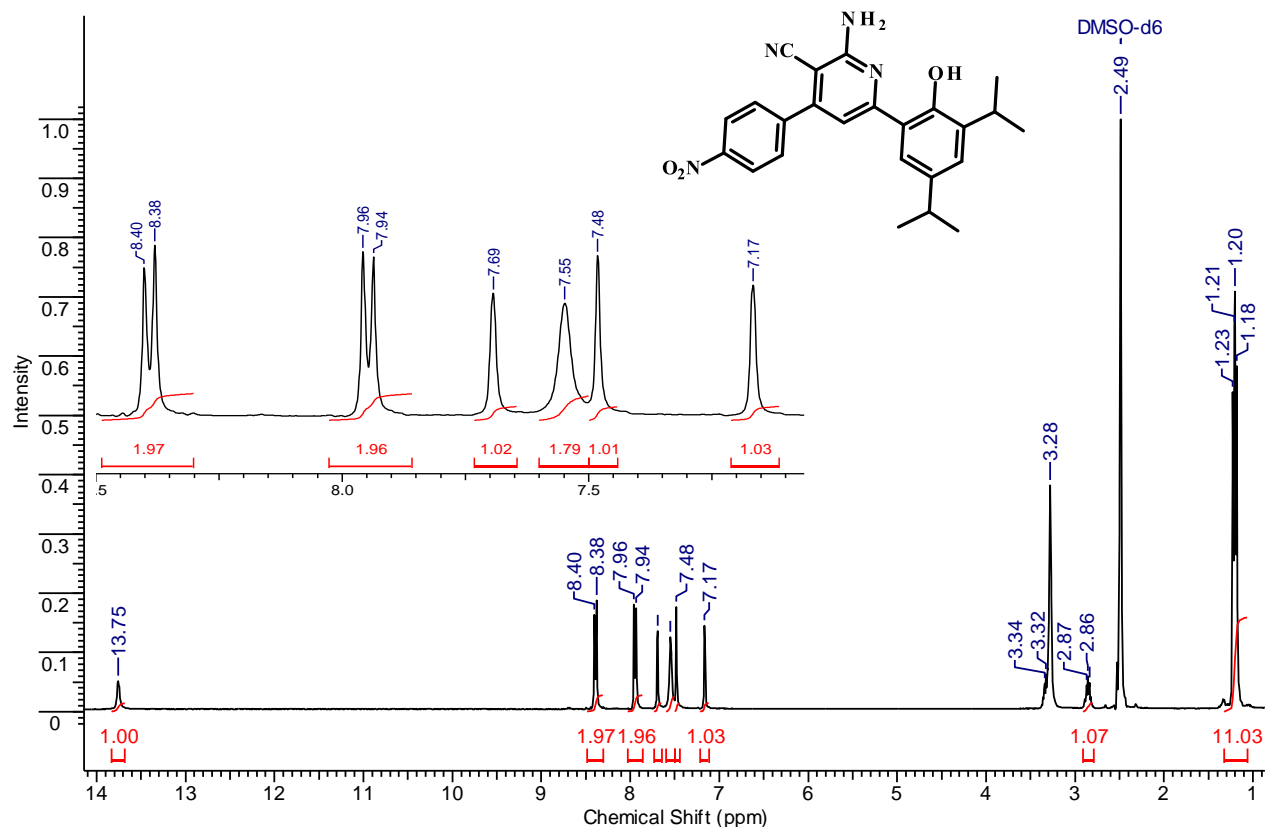
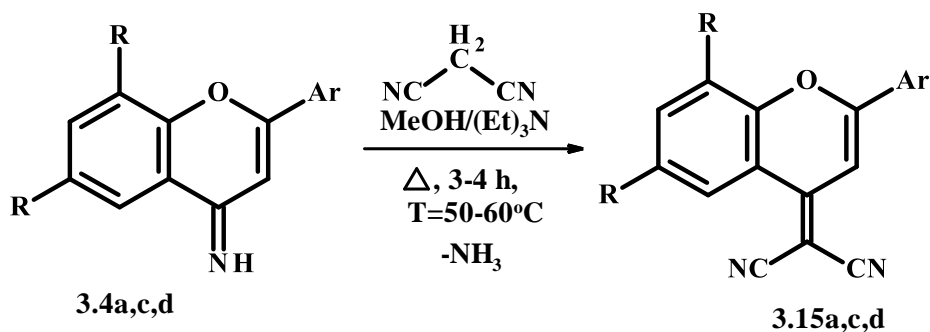


Рисунок 3.14 - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропіл-феніл)-4-(4-нітрофеніл)-нікотинонітрилу **3.14d**

Реакція 2-феніл-4*H*-хромен-4-іміну **3.4a** і 6,8-діізопропіл-2-феніл-4*H*-хромен-4-іміну **3.4c** з малонітрилом в аналогічних умовах протікала без розкриття хроменового циклу з утворенням продуктів заміщення 2-феніл-4*H*-хромен-4-іліден) малонітрилу **3.15a** і (6,8-діізопропіл-2-феніл-4*H*-хромен-4-іліден)малонітрилу **3.15c** (Схема 3.22).



**a** – R1 = H; Ar = Ph; **c** – R1 = i-Pr, Ar = Ph; **d** – R1 = H; Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>;  
(Схема 3.22)

У випадку реакції 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іміну **3.4d** з малононітрилом утворювався не тільки продукт рециклізації **3.14b**, а також продукту заміщення **3.15d** у співвідношенні 70% і 30% відповідно.

Необхідно сказати, що проведення реакції імінів **3.4a-c** в більш жорстких умовах при кип'ятінні в ДМФА протягом 4-5 годин не приводило до утворення продуктів рециклізації, а було виділено продукти **3.15a, c** (схема 3.20).

У ІЧ спектрі продуктів **3.14b,d** фіксуються характерні полоси поглинання груп OH (3420 - 3426), і NH<sub>2</sub> (3337-3328 і 3341 - 3239) см<sup>-1</sup>, а також сигнал нітрильної групи CN 2205 - 2221 см<sup>-1</sup> (Рис. 3.15).

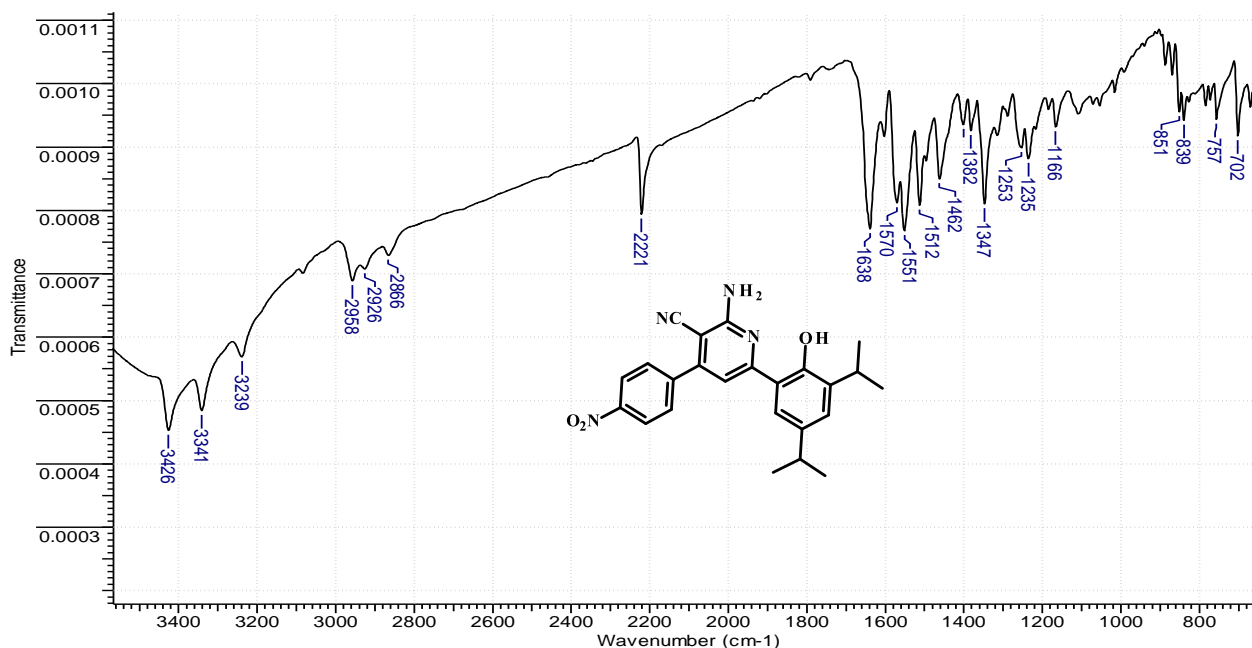


Рисунок 3.15 - ІЧ спектр 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропіл-феніл)-4-(4-нітрофеніл)-нікотинонітрилу **3.14d**

У ІЧ спектрі сполук **3.15a, c** присутні характерні полоси поглинання нітрильних груп  $2230 - 2219 \text{ cm}^{-1}$  (Рис. 3.16). У літературі [110] відомий приклад синтезу сполуки **3.15a** структуру якої було доведено на основі даних РСД.

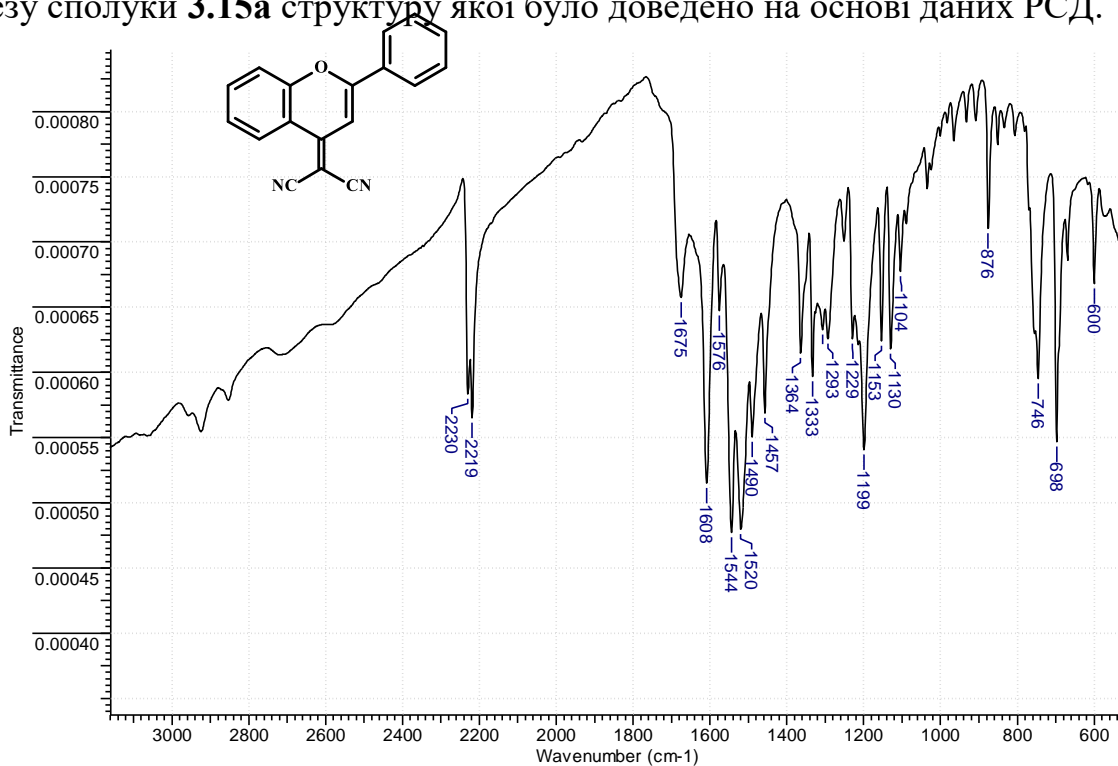


Рисунок 3.16 – ІЧ спектр 2-феніл-4Н-хромен-4-іліден) малононітрилу **3.15a**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іліден]малононітрилу **3.15d** підтверджує структуру отриманого продукту (Рис. 3.17). Характерний сигнал протону 3-СН хроменового циклу резонує з хімічним зсувом 8.67 м.д. У порівнянні з вихідним 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-іміном **3.4d**, для котрого сигнал даного протону фіксується в області 7.03 м.д. Така велика різниця в положенні сигналів протону хроменового циклу

пояснюється більшою поляризацією подвійного зв'язку за рахунок наявності двох нітрильних груп.

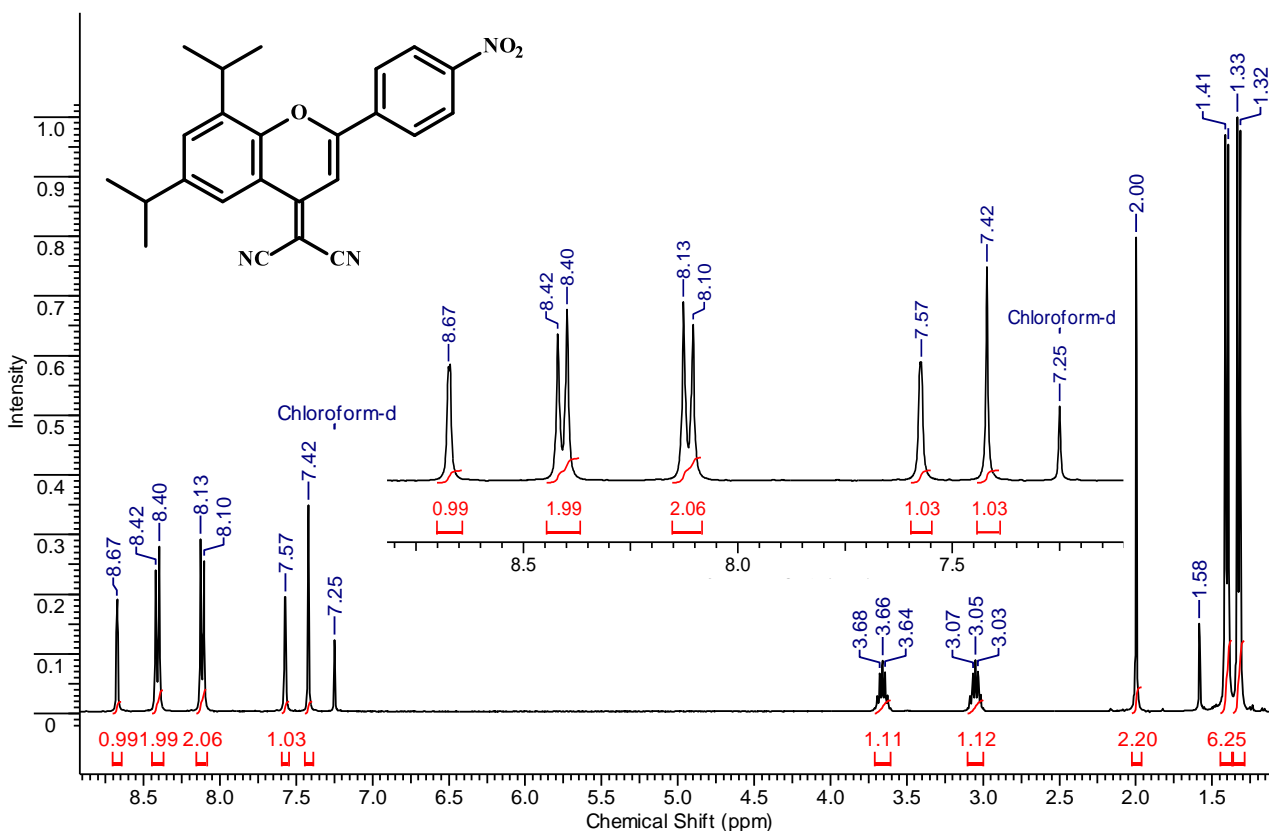


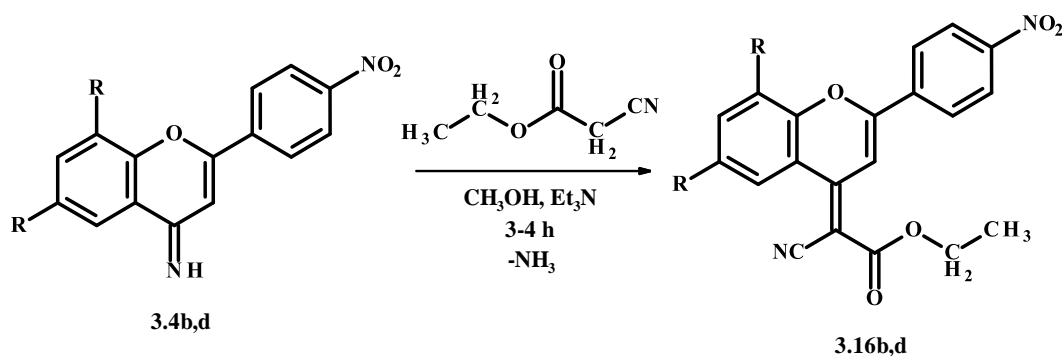
Рисунок 3.17. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [6,8-дізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іліден] малонітрилу **3.15d**

Відмінність у реакційній здатності похідних 4H-хромен-4-імінів **3.4a-d** можливо пояснити наявністю декількох електрофільних центрів з різною реакційною здатністю. Наявність у будові вихідної сполуки електронаакцепторного замісника біля атому карбону C2 хроменового циклу в умовах реакції з малонітрилом координує атаку нуклеофілу в верхнє положення та призводить до продукту рециклізації. Натомість наявність в другому положенні фенільного замісника координує атаку малонітрилу в четверте положення хроменового циклу.



Враховуючи вище запропоновану реакцію малонітрилу з 2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іміном **3.4b** і 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іміном **3.4d**, цікаво було дослідити хімічну природу останніх в умовах реакції з більш слабким нуклеофільним реагентом на прикладі етилового етеру ціаноцтової кислоти.

Реакцію 4H-хромен-4-імінів **3.4b,d** з етером ціаноцтової кислоти проводили в аналогічних умовах, як і у випадку реакції з малонітрилом (схема 3.23).



**b** – R = H; **d** – R = i-Pr;

(Схема 3.23)

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  продуктів **3.16b** і **3.16d** сигнал протону хроменового циклу резонує в діапазоні з хімічним зсувом 8.84 - 8.85 м.д., в той час як в молекулі вихідного імінів **3.4b** і **3.4d** сигнал протону в даному положенні фіксується в діапазоні 7.14 - 7.03 м.д.

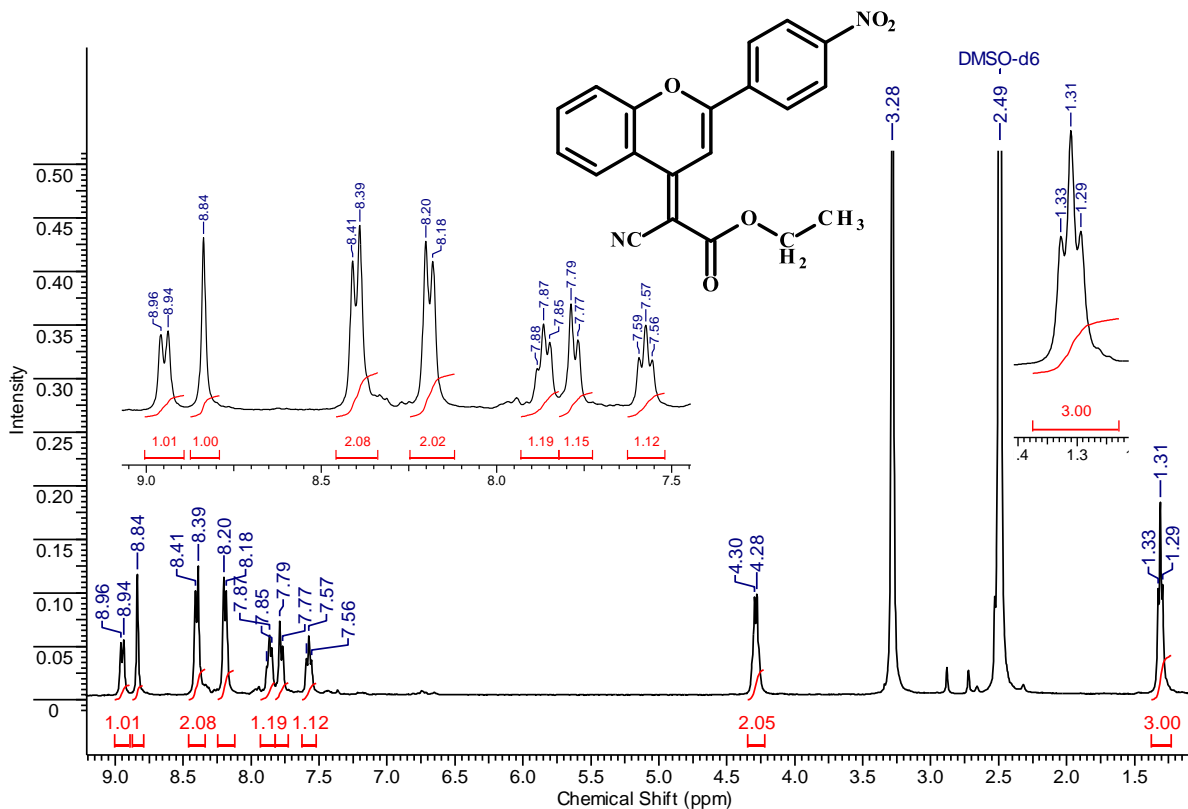


Рисунок 3.17. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки етил(2*E*)-ціан[2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іліден] ацетату **3.16b**

Таким чином, проаналізувавши вище наведене у даному розділі можна сказати, що похідні 4*H*-хромен-4-імінів здатні вступати в реакції з різного роду нуклеофільними реагентами такими як - гідразин-гідрат, тіосемикарбазид, арилзаміщені гідразида, солянокислий гуанідин, о-фенілендіамін, етилендіамін, солянокислий гідроксиламін, а також СН-кислотами на прикладі малонітрилу і естеру ціаноцтової кислоти.

Будова молекули 4*H*-хромен-4-імінів містить кілька електрофільних центрів у вигляді атомів карбону С-2 і С-4 з різною реакційною здатністю, котрі здатні піддаватися атаці нуклеофільного реагенту. Структура отриманих продуктів рециклізації залежить не тільки від природи замісника, що знаходиться біля електрофільного центру, а також від природи самого

нуклеофілу. Це дуже добре простежується на прикладі реакцій 4H-хромен-4-імінів з гідроксиламіном, малононітрилом, а також етером ціаноцтової кислоти.

У випадку реакції похідних 4H-хромен-4-імінів **3.4a-f** з гідроксиламіном атака нуклеофілом відбувається лише по атому карбону С-4 хроменового циклу не залежно від природи замісника, що знаходиться біля атому С-2. Але у випадку реакції з малононітрилом реакція може протікати за участі двох електрофільних центрів. У випадку 2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іміну **3.4b** і 6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іміну **3.4d** взаємодія з малононітрилом приводить до продуктів рециклізації. У той час як реакції за участі 2-феніл-4H-хромен-4-іміну **3.4a** і 6,8-діізопропіл-2-феніл-4H-хромен-4-іміну **3.4c** з малононітрилом в аналогічних умовах протікали за участі атому карбону С-4 хроменового циклу з утворенням відповідних продуктів заміщення. Необхідно також відмітити, що у випадку іміну **3.4d** було виділено також продукт конденсації [6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іліден] малононітрилу **3.15d**.

### 3.3 Дослідження антимікробної активності похідних 1,3-бензоксазину і 1H-піразол-3-іл-фенолів

Не зважаючи на досить велику кількість лікарських препаратів, котрі представлені на сучасному фармацевтичному ринку, актуальною проблемою залишається розробка та пошук підходів для створення нових лікарських субстанцій з широким спектром біологічної активності. В останні роки похідні бензоксазинів виступають в якості перспективних об'єктів біологічних досліджень. Бензоксазини знаходять застосування у якості потужних агоністів прогестерон-рецептору, ДНК-зв'язувальних протипухлинних агентів, інгібіторів

еластази лейкоцитів людини (HLE) та інгібіторів протеази С1-серину, а також як фунгіцидні, протизапальні та протисудомні препарати [111]. Похідні 1,4-бензоксазину проявляють інгібуючу активність при проліферації клітин, що перешкоджають міграції ендотеліальних клітин, а також сповільнюють онтогенез у хоріоналантоїсній мембрані [112]. Серед похідних 1,2-дигідробензоксазинів також виявлено перспективні сполуки з біологічною активністю [113-115]. Зокрема, дослідження 6-арил-1,2-дигідро-4Н-3,1-бензоксазинів і 6-арил-1,2-дигідро-4Н-3,1-бензоксазин-2-тіонів привели до розвитку потужних і селективних не стероїдних агоністів прогестерон рецептору, акридини з 1,2-дигідробензоксазинами продемонстрували цитотоксичну активність проти деяких видів раку людини.

Сполуки структура котрих містить бензоксазинове ядро досить часто зустрічаються у природних сполуках. Так наприклад з морської губки *Jaspis splendans* було виділено 4 алкалоїди, що проявляють антимікробну активність, структура одного з котрих містить замісник бензоксазинового типу [116].

На сьогоднішній день, відоме використання похідних 3,1(1,4)-бензоксазинів в якості анксолітичного «Етифоксину» і антибактеріальних «Ципрофлоксацину», «Лівофлоксацину» лікарських препаратів.

Висока практична значимість спонукала нас дослідити наявність антимікробної активності серед похідних 1,3-бензоксазинів.

У розділі 3.1 даної роботи нами було розглянуто ефективний метод синтезу нових похідних 1,3-бензоксазинового ряду сполуки **3.2a-g** (схема 3.1), а також 2-[5-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-3-іл]фенолу **3.7b** (схема 3.6). Сполуку **3.17** було синтезовано за літературною методикою [62].

У співпраці з інститутом молекулярної біології та генетики НАН України проводились вибірка серед синтезованих сполук. Надіслані сполуки порівнювалися із молекулами, для яких вже досліджувалась антимікробна активність (бази даних ChEMBL [117] та DrugBank [118]). Для подальшого

антимікробного скринінгу відбиралися сполуки які відрізняються від досліджених на 30%. Було відібрано 5 сполук **3.17**, **3.2b**, **3.2c**, **3.2d**, **3.7b** і проведено дослідження їх антимікробної активності проти п'яти бактерій та двох грибів методами аналізу інгібування росту цілих клітин.

Дані відносно штамів мікроорганізмів на котрих проводилося тестування наведено у таблиці 3.4

Таблиця 3.4. Мікробні штами і клітинні лінії.

Абревіатура	Код	Назва	Опис	Штам	Організму	Tun
<b>Sa</b>	GP_020	<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	ATCC 43300	Бактерія	G+ve
<b>Ec</b>	GN_001	<i>Escherichia coli</i>	FDA control	ATCC 25922	Бактерія	G-ve
<b>Kp</b>	GN_003	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MDR	ATCC 700603	Бактерія	G-ve
<b>Ab</b>	GN_034	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Type strain	ATCC 19606	Бактерія	G-ve
<b>Pa</b>	GN_042	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Type strain	ATCC 27853	Бактерія	G-ve
<b>Ca</b>	FG_001	<i>Candida albicans</i>	CLSI reference	ATCC 90028	Гриб	Yeast
<b>Cn</b>	FG_002	<i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i>	H99 - Type strain	ATCC 208821	Гриб	Yeast

#### Методика дослідження антибактеріальної дії.

Всі бактерії культивували в катіон-відрегульованому середовищі Мюллера Хінтона (САННВ) 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 OD600), потім додавали в кожну лунку сполуки, що містить пластинки, даючи щільність клітин  $5 \times 10^5$  КУО/мл і загальний обсяг 50 мкл. Всі плашки покривали і інкубували при 37° С протягом 18 год без струшування.

Інгібування росту всіх бактерій визначали вимірюванням поглинання при 600 нм (OD600), використовуючи монохроматорний зчитувач 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-декстрази пептону (YPD) при 30° С. Суспензію дріжджів від  $1 \times 10^6$  до  $5 \times 10^6$  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  $2,5 \times 10^3$  КУО/мл і загальний обсяг 50 мкл. Всі плашки покривали і інкубували при 35° С протягом 36 год без струшування.

Інгібування росту *C. albicans* визначали вимірюванням поглинання при 530 нм (OD530). Інгібування росту *C. neoformans* визначали, вимірюючи різницю поглинання між 600 і 570 нм (OD600-570), після додавання резазурину (0,001 % кінцевої концентрації) і інкубування при 35° С протягом додаткових 2 год.

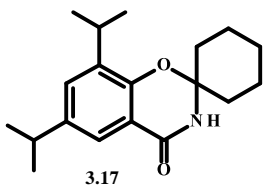
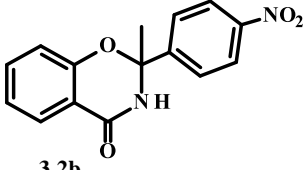
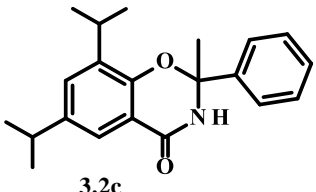
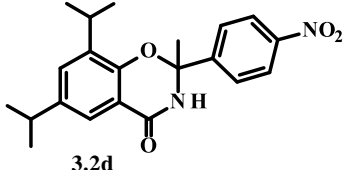
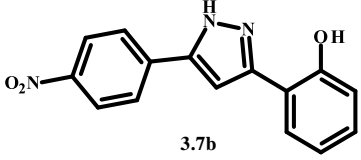
Поглинання вимірювали за допомогою зчитувача плашок Biotek Synergy HTX. Відсоток інгібування росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (гриби без інгібіторів) на одній пластині.

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 з негативним контролем (тільки бактерії / грибки встановлено на 0% гальмування). Темпи зростання для всіх бактерій та грибів мають різницю - / +

10%, що в межах зареєстрованого нормального розподілу росту 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 3.5 і 3.6.

Таблиця 3.5 - Дані інгібування росту цілих клітин синтезованими сполуками у відсотках

Сполука	Штами						
	(Sa)	(Ec)	(Kp)	(Pa)	(Ab)	(Ca)	(Cn)
 3.17	8,0	2,3	5,5	3,9	26,8	9,1	-9,1
 3.2b	7,6	-4,0	1,8	1,3	8,5	11,3	-5,3
 3.2c	16,2	3,7	5,8	0,9	3,0	5,6	-11,6
 3.2d	7,5	0,3	2,2	-2,8	6,4	33,8	-3,6
 3.7b	16,4	5,0	3,4	5,3	43,0	8,1	-57,4

У ході аналізу отриманих результатів було встановлено, що найбільшу активність серед синтезованих сполук проявили по відношенню до *Acinetobacter baumannii* сполуки під номером **3.7b** та **3.17** (табл. - 3.5., рис. - 3.18).

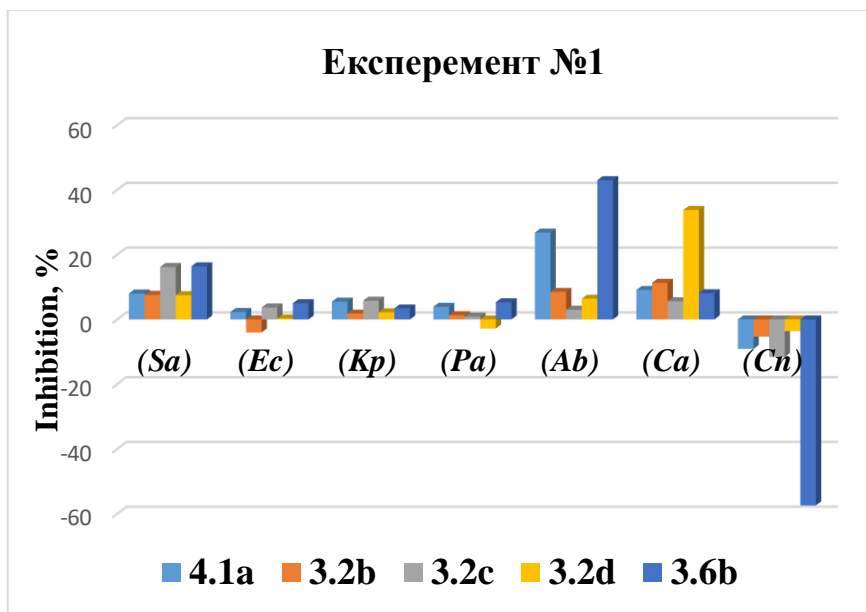
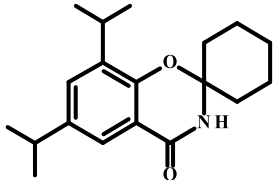
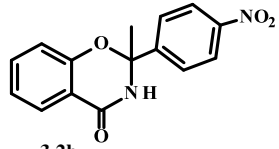
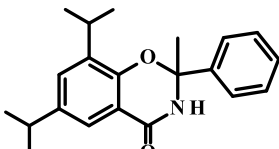
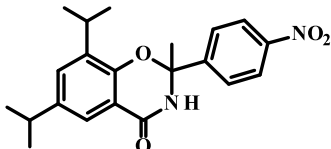
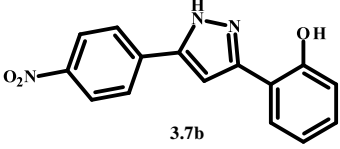


Рис. 3.18 - Графік інгібування росту цілих клітин мікроорганізмів синтезованими сполуками

Таблиця 3.6 - Дані інгібування росту цілих клітин синтезованими сполуками у відсотках

Сполука	Штами						
	(Sa)	(Ec)	(Kp)	(Pa)	(Ab)	(Ca)	(Cn)
 3.17	11,9	-0,1	3,9	3,1	16,9	3,4	-0,6



 3.2b	3,8	-2,8	1,6	-0,5	4,1	10,2	-13,3
 3.2c	12,3	1,4	5,8	-1,8	15,9	3,6	-10,6
 3.2d	4,8	-1	0,7	-0,9	6,3	26,2	-0,6
 3.7b	-2,1	4,1	3,3	0,7	24,7	19,1	-24,1

Повторний експеримент підтвердив активність сполук під номером **3.7b** та **3.17** щодо штаму *Acinetobacter baumannii*, також активність сполуки **3.2d** щодо гриба *Candida albicans* (табл. - 3.6., рис. - 3.19).

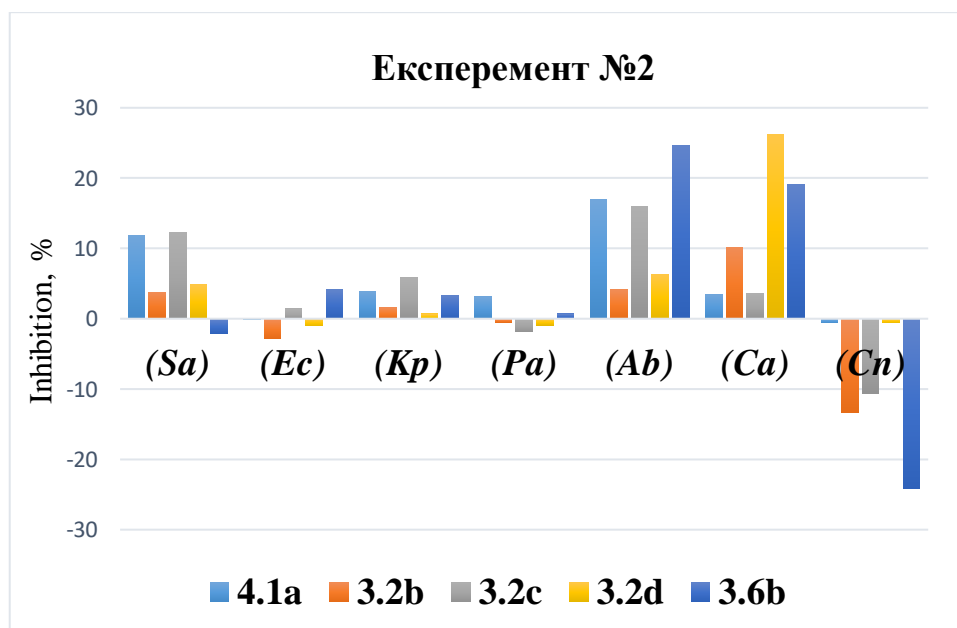


Рис. 3.19 - Графік інгібування росту цілих клітин мікроорганізмів синтезованими сполуками

За результатами біологічного тестування *in vitro* було встановлено, що найбільшу активність серед синтезованих сполук проявили по відношенню до *Acinetobacter baumannii* сполуки - 2-[5-(4-нітрофеніл)-1*H*-піразол-3-іл]фенол **3.7b** та 6,8-діізопропілспіро[1,3-бензоксазін-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он **3.17** 43% та 27% при концентрації 32 мкг/мл. Фунгіцидну активність щодо штаму *Candida albicans* проявила сполука **3.2d** - 6,8-діізопропіл-2-метил-2-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-4*H*-1,3-бензоксазін-4-он.

### 3.4 Експериментальна частина до розділу 3

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) у розчині ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 з використанням системи прямого введення зразку за температури камери іонізації 200°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Мас-спектри FAB отримано на приборі VG-7070. Десорбція іонів з розчину у м-нітробензиловому спирті здійснена пучком атомів аргону з енергією 8 еВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHN-900. Температури плавлення визначені на приладі Electrothermal 9100 Digital. За ходом реакції і чистотою зразків стежили методом ТШХ на пластинках Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) у системі елюентів хлороформ-ізопропіловий спирт, 10:1.

#### Загальна методика синтезу сполук **3.2a-e**

Розчин 10 ммоль відповідного амідру саліцилової кислоти, 12 ммоль кетону і 5ммоль *p*- TsOH розчиняють в 70 мл бензолу. Кип'ятять протягом 4-6 годин з азеотропною відгонкою води за допомогою насадки Діна-Старка. Реакційну масу охолоджують до 10°C перемішують протягом години, осад

котрий утворився, фільтрують, промивають свіжою порцією толуолу та 10 мл ізопропілового спирту, сушать при 50°C. Осад промивають 5% водним розчином NaOH, очищають кристалізацією з метанолу.

**2-Метил-2-феніл-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (3.2a).** Вихід 92 %,  $T_{\text{пл}}=229-230^{\circ}\text{C}$ , безбарвний порошок, ( $T_{\text{пл}}=227-228^{\circ}\text{C}$ , спектральні характеристики співпадають з літературними [70]).

**2-Метил-2-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (3.2b).** Вихід 65%,  $T_{\text{пл}}=195 - 197^{\circ}\text{C}$ , білий порошок. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.58 (1H, с, NH); 8.15 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-3,5 Ar); 7.71 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6 Ar); 7.61 (1H, д,  $^3J = 7.7$ , H-5); 7.44 (1H, т,  $^3J = 8.0$ , H-7); 7.10 (1H, д,  $^3J = 8.0$ , H-8); 6.98 (1H, т,  $^3J = 7.3$ , H-6); 1.81 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 161.6; 155.5; 151.1; 147.3; 134.8; 127.2; 127.1; 123.7; 122.4; 117.9; 117.3; 88.9; 29.6. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3184 (NH), 3075 (CH Ar), 1680 (C=O). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 63.43; H 4.34; N 9.79.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: C 63.38; H 4.26; N 9.85.

**2-Метил-2-феніл-6,8-ді(пропан-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (3.2c).** Вихід 75%,  $T_{\text{пл}}=205 - 207^{\circ}\text{C}$ , білий порошок. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.27 (1H, с, NH); 7.45–7.43 (2H, м, H Ph); 7.34–7.31 (3H, м, H Ph); 7.22–7.20 (2H, м, H-5,7); 3.40 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.76 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.80 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.20 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.10 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 162.4; 150.5; 143.9; 141.2; 135.8; 129.3; 128.2; 128.1; 125.3; 121.4; 117.4; 88.8; 32.7; 30.3; 25.5; 23.8; 23.4; 22.6. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3174 (NH), 3060 (CH Ar), 2965 (CH), 1679 (C=O). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 77.84; H 7.86; N 4.27.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Розраховано, %: C 77.98; H 7.79; N 4.33.

**2-Метил-2-(4-нітрофеніл)-6,8-ді(пропан-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (3.2d).** Вихід 80%,  $T_{\text{пл}} = 218 - 220^{\circ}\text{C}$ , бежевий порошок. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.53 (1H, с, NH); 8.20 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 7.70 (2H, д,  $J =$

8.7, H-2,6 Ar); 7.34 (1H, c, H-7); 7.25 (1H, c, H-5); 3.24 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.76 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.82 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 1.18 (6H, д,  $^3J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.07 (6H, д,  $^3J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 162.1; 151.1; 150.2; 147.3; 141.7; 135.9; 129.5; 126.8; 123.6; 121.6; 117.3; 88.5; 32.7; 29.7; 25.5; 23.7; 22.5. ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3184 (NH), 3078 (CH Ar), 2961 (CH), 1679 (C=O), 1524 (as NO<sub>2</sub>), 1348 (sym NO<sub>2</sub>). Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 369 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 68.37; H 6.46; N 7.67. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Розраховано, %: C 68.46; H 6.57; N 7.60.

**2-(4-Бромфеніл)-2-метил-2,3-дигідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (3.2e).**

Вихід 40%, T<sub>пл.</sub> = 216 - 218°C, білий порошок. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.47 (1H, c, NH); 7.61 (1H, д,  $^3J = 7.3$ , H Ar); 7.50 (2H д,  $^3J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 7.43 (1H, т,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 7.38 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-2,6 Ar); 7.05 (1H, д,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 6.97 (1H, т,  $^3J = 7.3$ , H Ar); 1.77 (1H, c, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 161.7; 155.5; 143.2; 134.5; 131.2; 127.8; 127.0; 122.0; 121.4; 117.9; 117.1; 88.9; 29.9. ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3181 (NH), 3075 (CH Ar), 2912 (CH), 1679 (C=O). Мас спектр, (FAB) m/z (I %): 318 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup> (94), 320 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 56.74; H 3.86; N 4.33. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 56.63; H 3.80; N 4.40.

**Загальна методика синтезу сполук 3.2f-g**

Розчин 5,8 г (26,6 ммоль) 5-бром-2-гідроксибензаміду [119], 40,27 ммоль відповідного кетону і 13,42 ммоль п-TsOH у 60 мл о-ксилолу кип'ячать 6-7 год із азеотропною відгонкою води за допомогою насадки Діна-Старка. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, осад фільтрують та очищають кристалізацією з MeOH.

**6-Бром-2-метил-2-феніл-2,3-дигідро-4H-1,3-бензоксазин-4-он (3.2f).**

Вихід 60%, білий порошок, T<sub>пл.</sub> = 223 - 225°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 9.64 (1H, c, NH); 7.67 (1H, c, H-Ar); 7.60–7.58 (1H, м, H-Ar); 7.43–7.41 (2H, м, H-Ph); 7.30–7.32 (2H, м, H-Ph); 7.23–7.25 (1H, м, H-Ph); 7.05–7.07 (1H, м, H-Ar); 1.79 (3H, c, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.д.: 160.7; 154.9; 143.4; 136.9; 129.2; 128.3; 125.5; 119.9;

119.8; 113.5; 89.7; 29.9. Мас-спектр (FAB),  $m/z$  ( $I$  %): 318  $[M(^{79}\text{Br})]^+$  (97), 320  $[M(^{81}\text{Br})]^+$  (100). Знайдено, % С: 56.41; Н: 3.73; N: 4.32.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ . Розраховано, % С: 56.63; Н: 3.80; N: 4.40.

**6-Бром-2-метил-2-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (3.2g).** Вихід 62%, білий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 209 - 210^\circ\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 9.81 (1H, с, NH); 8.19 (2H, д,  $^3J=8.8$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 7.70 (2H, д,  $^3J=8.8$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7.63-7.67 (2H, м, H-Ar); 7.12 (1H, д,  $^3J=8.3$ , H-Ar); 1.82 (3H, с, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 160.3; 154.6; 150.4; 147.4; 137.3; 129.2; 127.0; 123.7; 119.9; 119,7; 113.9; 89.3; 29.4. Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 363  $[M(^{79}\text{Br})]^+$  (27), 365  $[M(^{81}\text{Br})]^+$  (29). Мас-спектр (EI),  $m/z$  ( $I$  %): 363  $[M(^{79}\text{Br})]^+$  (10), 363  $[M(^{81}\text{Br})]^+$  (11). Знайдено, % С: 49.49; Н: 2.99; N: 7.64.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Розраховано, % С: 49.61; Н: 3.05; N: 7.71.

#### Загальна методика синтезу сполук 3.4а–е

При охолодженні льодом готують реагент Вільсмайера-Хаака змішують 0.9 мл (9.6 ммоль)  $\text{POCl}_3$  і 2.3 мл (30 ммоль) ДМФА. До готового розчину додають 5 ммоль відповідного оксазину **3.2а-е**. Реакційну масу нагрівають на водяній бані при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом години. Охолоджують до  $10^\circ\text{C}$  і додають 10 мл 15% водного розчину  $\text{NaClO}_4$ . Осадок органічного перхлорату відфільтровують, сушать та очищають кип'ячим толуолом. Готовий перхлорат розчиняють в 5 мл метанолу і обробляють 2 мл 15% водного розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять протягом кількох хвилин, залишають на деякий час, до розчину кімнатної температури додають 3-4 мл води. Фільтрують осад, що утворився промивають водою. Іміни 3.4а–е очищають кристалізацією с ацетонітрилу.

**2-Феніл-4Н-хромен-4-імін (3.4а).** Вихід 78%, білий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 70\text{--}72^\circ\text{C}$  (MeCN); ( $T_{\text{пл.}} = 68\text{--}70^\circ\text{C}^{60}$ ) спектральні характеристики відповідають літературним даним [62].

**2-(4-Нітрофеніл)-4Н-хромен-4-імін (3.4b).** Вихід 54%, білий порошок,  $T_{пл.} = 203 - 205^{\circ}\text{C}$  (MeCN); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.33–8.31 (4H, м, H Ar); 8.23–8.22 (1H, м, NH); 8.06–8.04 (1H, м, H Ar); 7.85–7.83 (1H, м, H Ar); 7.77–7.76 (1H, м, H Ar); 7.50–7.48 (1H, м, H Ar); 7.14 (1H, с, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 159.8; 159.3; 155.3; 148.7; 136.7; 134.1; 127.3; 125.3; 124.4; 123.5; 118.1; 108.8. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3079 (CH Ar), 1524 (as  $\text{NO}_2$ ), 1345(sym  $\text{NO}_2$ ). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 267  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 67.76; H 3.69; N 10.59.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 67.67; H 3.79; N 10.52.

**6,8-Діізопропіл-2-феніл-4Н-хромен-4-імін (3.4c).** Вихід 68%, жовтий порошок,  $T_{пл.} = 210 - 212^{\circ}\text{C}$  (MeCN); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 10.46 (1H, с, NH); 8.22 (1H, с, H-7); 8.11–8.10 (2H, м, H Ph); 7.90 (1H, с, H-5); 7.72–7.70 (3H, м, H Ph); 7.45 (1H, с, 3-CH); 3.73 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.09 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.39 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.30 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 163.7; 161.2; 150.4; 147.7; 138.4; 133.3; 132.9; 129.8; 129.6; 126.8; 118.4; 113.8; 98.9; 33.6; 27.0; 23.7; 22.4. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3170 (NH), 2968 (CH). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 82.67; H 7.50; N 4.65.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Розраховано, %: C 82.58; H 7.59; N 4.59.

**6,8-Діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-імін (3.4d).** Вихід 47%, світло-коричневий порошок,  $T_{пл.} = 214 - 216^{\circ}\text{C}$  (MeCN); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): сигнал протону групи NH не спостерігається через дейтерообмін з розчинником; 8.35 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 8.13 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-2,6 Ar); 7.87 (1H, с, H-7); 7.41 (1H, с, H-5); 7.03 (1H, с, 3-CH); 3.57 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.97 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.32 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.25 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 158.7; 151.4; 148.3; 147.9; 144.7; 138.0; 136.6; 127.4; 126.2; 123.9; 120.5; 118.3; 107.3; 33.2; 26.8; 23.8; 22.5. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3272 (NH), 2924–2961 (CH), 1521 (as  $\text{NO}_2$ ), 1344 (sym  $\text{NO}_2$ ). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 71.92; H 6.39; N 7.90.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 71.98; H 6.33; N 7.99.

**2-(4-Бромфеніл)-4Н-хромен-4-імін (3.4e).** Вихід 39%, жовтий порошок,  $T_{пл.} = 125 - 127^{\circ}\text{C}$  (MeCN); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.16–8.14 (1H, м, H Ar); 7.88–7.86 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.76–7.74 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.63–7.61 (1H, м, H Ar); 7.52–7.50 (1H, м, H Ar); 7.38–7.36 (1H, м, H Ar); 6.91 (1H, с, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 158.4; 153.3; 152.8; 132.4; 131.9; 130.9; 127.3; 124.9; 124.1; 124.0; 120.9; 117.9; 105.3. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3181 (NH), 3079 (CH Ar). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 302  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$  (96), 300  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 60.16; Н 3.49; N 4.59.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ . Розраховано, %: С 60.02; Н 3.36; N 4.67.

### Загальна методика синтезу сполук 3.4f-g

До суспензії вихідного 1,3-бензоксазину **3.2f-g** (4,29 ммоль) додають комплекс реагенту Вільсмайєра-Хаака (2 мл ДМФА і 1,2 мл  $\text{POCl}_3$ ). Реакційну суміш нагрівають на масляній бані впродовж 3-6 год за температури 110-120 $^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження до кімнатної температури додають 15 мл 15%-го водного розчину  $\text{NaClO}_4$ . Осад фільтрують, сушать і очищають кип'ятінням у о-ксилолі. Далі органічний перхлорат розчиняють у 5 мл ДМФА, додають 2-3 мл водного розчину  $\text{NaOH}$  і нагрівають 5-10 хв. Реакційну суміш виливають у воду, осад фільтрують і очищають кристалізацією з  $\text{MeOH}$ .

**6-Бром-2-феніл-4Н-хромен-4-імін (3.4f).** Вихід 55%, сірий порошок,  $T_{пл.} = 190-193^{\circ}\text{C}$  (MeOH);  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.68 (1H, с, NH); 8.14 (1H, д,  $^3J=8,8$ , H-Ar); 7.91 (1H, д,  $^3J=8,8$  H-Ar); 7.75 (1H, с, H-Ar); 7.70–7.63 (3H, м, H-Ph); 7.52–7.48 (2H, м, H-Ph); 7.35 (1H, с, 3-CH). Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 300  $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$  (96), 302  $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$  (99). Знайдено, % С: 50.91; Н: 3.30; N: 4.60.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ . Розраховано, % С: 60.02; Н: 3.36; N: 4.67.

**6-Бром-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-імін (3.4g).** Вихід 54%, світло-коричневий порошок,  $T_{пл.} = 273-275^{\circ}\text{C}$  (MeOH);  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 9.36 (1H, с, NH); 8.33 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-3,5 Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.12–8.14 (2H, м, H Ar); 7.78 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-2,6 Ar- $\text{NO}_2$ ); 7.50 (1H, д,  $^3J=8,3$ , H-2,6 Ar); 7.06 (1H, с 3-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 159.9; 152.9; 143.5; 138.3; 131.0; 130.9; 128.6; 127.1; 124.5; 123.4; 122.6;

108.8; 103.3. Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 345  $[M(^{79}\text{Br})]^+$  (30), 347  $[M(^{81}\text{Br})]^+$  (35). Мас-спектр (EУ):  $m/z$  ( $I$  %): 344  $[M(^{79}\text{Br})]^+$  (23), 346  $[M(^{81}\text{Br})]^+$  (28). Знайдено, % С: 52.09; Н: 2.57; N: 8.05.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, % С: 52.20; Н: 2.63; N: 8.12.

### Методика синтезу сполуки 3.5b

Вихідний імін **3.4b** розчиняють в 5 мл ДМФА, повільно при охолодженні прикапують свіже приготований розчин Вільсмайера-Хаака 1.5 мл ( 14.48 ммоль) ДМФА і 1.0 мл ( 7.24 ммоль)  $\text{POCl}_3$ . Реакційну масу нагрівають на водяній бані при температурі 80 - 90°C, через годину від моменту нагрівання починає утворюватись яскраво-жовтий осад, реакційну масу нагрівають ще протягом 30 хвилин. Осад, що утворився фільтрують, очищають кристалізацією з ДМФА.

***N*-метил-*N*-({[(4*Z*)-2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-іліден]аміно}-метилен)метанамін (3.5b)**. Вихід 85%, яскраво-жовтий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 283 - 285^\circ\text{C}$  (ДМФА);  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 9.68 (1H, с,  $\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 8.64 (2H, д.,  $^3J=8.8$ , H Ar); 8.54 (1H, д,  $^3J=7.8$ , H Ar); 8.45 (3H, м, H Ar); 8.09 (1H, т,  $^3J=7.8$ , H Ar); 8.04 (1H, д,  $^3J=8.3$ , H Ar); 7.73 (1H, т,  $^3J=7.3$ , H Ar); 3.61 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.52 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); Знайдено, % С: 69.96; Н: 4.94; N: 12.97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, % С: 67.07; Н: 5.00; N: 13.04.

### Методика синтезу сполуки 3.6b

Вихідну сполуку **3.5b** рочиняють в 5,0 мл ДМФА, обробляють 10% водним розчином гідроксидом натрію, доводять до кипіння і залишають на 30 хвилин, виливають на лід, осад що утворився, фільтрують, очищають кристалізацією з метанолу.

**2-(4-нітрофеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.6)**. Вихід 75%, світло-сірий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 245 - 248^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{пл.}} = 244 - 245^\circ\text{C}^{71}$ ) ( $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.38 (4H, с, H Ar); 8.07 (1H, д,  $^3J=7.8$ , H Ar); 7.89 - 7.81(2H, м, H Ar); 7.53



(1H, т,  $^3J=6.8$ , H Ar); 7.24 (1H, с, 3-CH); Знайдено, % C: 67.32; H: 3.34; N: 5.17.  $C_{15}H_9NO_4$ . Розраховано, % C: 67.42; H: 3.39; N: 5.24.

### Загальна методика синтезу сполук 3.7a-d

В 10 мл абсолютного етанолу розчиняють 4 ммоль відповідної сполуки **3.4a-d**, до розчину додають 0.8 мл (16 ммоль) гідразин-гідрату. Реакційну масу кип'ятять протягом 3-4 годин. Охолоджений розчин виливають на лід, фільтрують осад що утворився, промивають водою. Отримані піразоли **3.5a-d** кристалізують з ацетонітрилу.

**2-(5-Феніл-1H-піразол-3-іл)фенол (3.7a)**. Вихід 32%, світло-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 114-116^{\circ}C$  ( $T_{пл.} = 120 - 122^{\circ}C^{120}$ ) (MeCN); ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.67 (1H, уш. с, NH); 10.95 (1H, уш. с, OH); 7.84 - 7.77 (4H, м, H Ar); 7.47 - 7.19 (4H, м, H Ar); 6.97 - 6.91 (3H, м, H Ar, H піразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 155.2; 151.2; 143.2; 129.9; 128.9; 126.9; 125.3; 125.0; 119.2; 116.9; 116.4; 99.9. Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 237  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: C 76.14; H 5.08; N 11.95.  $C_{15}H_{12}N_2O$ . Розраховано, %: C 76.25; H 5.12; N 11.86.

**2-[5-(4-Нітрофеніл)-1H-піразол-3-іл]фенол (3.7b)**. Вихід 63%, жовтий порошок,  $T_{пл.} = 218-220^{\circ}C$  ( $T_{пл.} = 230 - 232^{\circ}C^{121}$ ) (MeCN); ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): сигнали протонів груп OH та NH не спостерігаються через дейтерообмін з розчинником; 8.29 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 8.11 (2H, д,  $J = 8.3$ , H 2,6 Ar); 7.71 (1H, д,  $^3J = 6.8$ , H Ar); 7.38 (1H, с, H піразол); 7.20 (1H, т,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 6.99 (1H, д,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 6.91 (1H, т,  $^3J = 6.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 154.4; 150.8; 146.3; 129.3; 129.2; 127.3; 125.8; 124.1; 119.3; 116.4; 116.1; 102.4. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3350 (OH), 3187 (NH), 1521 (as  $NO_2$ ), 1334 (sym  $NO_2$ ). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 282  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: C 64.17; H 3.87; N 14.89.  $C_{15}H_{11}N_3O_3$ . Розраховано, %: C 64.05; H 3.94; N 14.94.

**2,4-Діізопропіл-6-(5-феніл-1H-піразол-3-іл)фенол (3.7c)**. Вихід 74%, білий порошок,  $T_{пл.} = 190 - 192^{\circ}C$  (MeCN); ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): сигнали

протонів груп OH та NH не спостерігаються через дейтерообмін з розчинником; 7.88 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-5,7); 7.50 - 7.48 (3H, м, H Ph); 7.41 - 7.39 (2H, м, H Ph); 6.99 (1H, с, H Ph); 3.33 - 3.32 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , сигнал співпадає з сигналом  $\text{H}_2\text{O}$ ); 2.86 (1H, септ,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.22 (12H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 152.4; 150.8; 143.0; 138.6; 134.7; 128.9; 128.7; 128.5; 125.4; 123.5; 121.4; 115.7; 99.4; 33.1; 26.6; 24.3; 22.5. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3367 (OH), 3347 (NH), 2954 (CH). Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I\%$ ): 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 78.65; H 7.62; N 8.81.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ . Розраховано, %: C 78.71; H 7.55; N 8.74.

### **2,4-Діізопропіл-6-[5-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-3-іл]фенол (3.7d).**

Вихід 67%, білий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 198 - 200^\circ\text{C}$  (MeCN); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. : 14.00 (1H, с, NH); 10.96 (1H, с, OH); 8.37 - 8.35 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.14 - 8.12 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.68 (1H, с, H-3); 7.49 (1H, с, H-5); 7.01 (1H, с, H піразол); 3.33 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , сигнал співпадає з сигналом  $\text{H}_2\text{O}$ ); 2.86–2.84 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.22–1.20 (12 H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 150.4; 146.7; 138.9; 135.0; 126.2; 124.3; 123.8; 121.6; 115.5; 101.9; 33.0; 26.5; 24.2; 22.6. Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I\%$ ): 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (85); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I\%$ ): 365  $[\text{M}]^+$  (100). Знайдено, %: C 69.07; H 6.29; N 11.43.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 69.02; H 6.34; N 11.50.

### **Загальна методика синтезу сполук 3.8a-d**

В 10 мл ацетонітрилу розчиняють (4.9 ммоль) відповідного іміну **3.4a-d** і (7.4 ммоль) тіосемікарбазиду, реакційну масу кип'ятять протягом двох годин. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури та виливають в 20 мл води, осад, що утворився, фільтрують промивають водою. Готовий продукт **3.8a-d** очищають кристалізацією з ізопропілового спирту.

**5-(2-Гідроксифеніл)-3-феніл-1H-піразол-1-карботіоамід (3.8a).** Вихід 52%, жовто-помаранчевий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 230 - 231^\circ\text{C}$  (i-PrOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. : 10.87 (1H, с, OH), 8.44 - 8.42 (1H, м, H Ar), 8.13 - 8.09 (2H, м,  $\text{SCNH}_2$ ), 8.04 - 8.02 (1H, м, H Ar), 7.71 (1H, с, H піразол), 7.55–7.50 (5H, м, H Ar), 7.46 - 7.44

(1H, м, H Ar), 7.28 - 7.26 (1H, м, H Ar); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 177.6; 154.8; 151.9; 150.8; 135.7; 131.9; 130.9; 130.6; 128.7; 125.6; 124.9; 124.2; 117.4; 95.1; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 296  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100. Знайдено, %: С, 69.16; Н, 4.58; N, 14.07.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ . Розраховано, %: С, 69.06; Н, 4.44; N, 14.23.

**5-(2-Гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1-карботіоамід**

**(3.8b).** Вихід 70%, помаранчевий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 263 - 265^\circ\text{C}$  (i-PrOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.96 (1H, с, OH); 8.44 (1H, д,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); 8.39 (2H, д,  $^3J = 8.7$  Гц, H-3,5 Ar); 8.31 (2H, д,  $^3J = 8.7$  Гц, H-2,6 Ar); 8.22 (1H, с,  $\text{SCNH}_2$ ); 8.11 (1H, с,  $\text{SCNH}_2$ ); 7.90 (1H, с, H піразол); 7.55 (1H, т,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); 7.46 (1H, д,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); 7.30 (1H, т,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 177.8; 152.5; 151.9; 148.2, 138.1; 134.9; 131.1; 126.7; 125.3; 124.3; 123.9; 119.9; 117.5; 97.9; Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 340 ( $\text{M}^+$ , 4), 323 (100). Знайдено, %: С, 56.34; Н, 3.69; N, 16.61.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Розраховано, %: С, 56.46; Н, 3.55; N, 16.46.

**5-(2-Гідрокси-3,5-діізопропілфеніл)-3-феніл-1H-піразол-1-карботіо-**

**амід (3.8c).** Вихід 47%, жовтий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 216 - 218^\circ\text{C}$  (i-PrOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.77 (1H, с, OH); 8.08–8.05 (3H, м,  $\text{SCNH}_2$ , H Ar); 7.98 (1H, с, H піразол); 7.67 (1H, с, H-3); 7.60–7.55 (4H, м, H Ar); 7.30 (1H, с, H-5); 3.54 (1H, септ,  $^3J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.98 (1H, септ,  $^3J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.32 (6H, д,  $^3J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.25 (6H, д,  $^3J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 177.2; 154.2; 147.5; 144.9, 136.4; 136.0, 132.2; 130.4; 128.6; 125.3; 125.2; 119.1; 118.7; 94.4; 33.2; 26.7; 23.8; 22.4; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100. Знайдено, %: С, 69.74; Н, 6.79; N, 11.21.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$ . Розраховано, %: С, 69.62; Н, 6.64; N, 11.07.

**5-(2-Гідрокси-3,5-діізопропілфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1-ка-**

**рботіоамі (3.8d).** Вихід 63%, помаранчевий порошок,  $T_{\text{пл.}} = 179 - 180^\circ\text{C}$  (i-PrOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.89 (1H, с, OH); 8.41 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-3,5 Ar); 8.29 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-2,6 Ar); 8.24 (1H, с, H піразол); 8.10–8.08 (2H, м,  $\text{SCNH}_2$ ); 7.88 (1H, с, H-3); 7.32 (1H, с, H-5); 3.56 (1H, септ,  $^3J = 6.3$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.98

(1H, септ,  $^3J = 6.3$  Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.31 (6H, д,  $^3J = 6.3$  Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.25 (6H, д,  $^3J = 6.3$  Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 169.9; 161.9; 155.0; 154.6; 153.4; 143.2; 138.6; 137.6; 131.4; 127.2; 118.7; 117.8; 114.8; 99.3; 37.1; 30.3; 24.5; 23.5; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 425 [M+H]<sup>+</sup>, 100. Знайдено, %: С, 62.17; Н, 5.79; N, 13.06. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С, 62.24; Н, 5.70; N, 13.20.

### Загальна методика синтезу сполук 3.9a-j

Вихідний імін **3.4a-d** (4.9 ммоль) і (9.8 ммоль) відповідного гідразиду розчиняють в 10 мл ізопропілового спирту, додають 17.2 (ммоль) піперидину. Реакційну масу кип'яють зі зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури підкисляють 10% розчином соляної кислоти, осад що утворився фільтрують, промивають водою. Отримані продукти **3.9a-j** очищають кристалізацією з ДМФА.

**2-(1-Ізонікотил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)фенол (3.9a)**. Вихід 59%, жовтий порошок, T<sub>пл</sub> = 280 - 281°C (ДМФА); ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 11.23 (1H, с, OH); 8.77–8.75 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.19–8.17 (1H, м, H Ar); 8.05–8.03 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.84–7.82 (2H, м, H Ar); 7.56–7.50 (5H, м, H Ar); 7.42–7.40 (2H, м, H Ar); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 162.3; 155.1; 152.0; 149.9; 149.3; 143.7; 141.5; 131.5; 130.9; 128.8; 125.8; 125.2; 123.4; 121.9; 119.7; 117.7; 95.7; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 342 [M+H]<sup>+</sup>, 100. Знайдено, %: С, 73.77; Н, 4.59; N, 12.16. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 73.89; Н, 4.43; N, 12.31.

**2-(1-Бензоіл-3-феніл-1H-піразол-5-іл)фенол (3.9b)**. Вихід 55%, жовтий порошок, T<sub>пл</sub> = 225 - 226°C (ДМФА); ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 11.04 (1H, с, OH); 8.18–8.16 (1H, м, H Ar); 8.05–8.03 (2H, м, H Ar); 7.92–7.90 (2H, м, H Ar); 7.56–7.52 (8H, м, H Ar); 7.45 (1H, с, H піразол); 7.40–7.36 (1H, м, H Ar); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 164.0; 154.8; 152.0; 142.4; 134.6; 132.0; 131.3; 131.1; 130.8; 128.9; 128.3; 127.9; 125.7; 125.2; 123.4; 120.2; 117.7; 95.8; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 341 [M+H]<sup>+</sup>, 100. Знайдено, %: С, 77.51; Н, 4.61; N, 8.13. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 77.63; Н, 4.74; N, 8.23.

**2-[1-(4-Метоксибензоїл)-3-феніл-1Н-піразол-5-іл]фенол (3.9с).** Вихід 57%, жовтий порошок,  $T_{пл} = 265 - 267^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.90 (1H, с, OH); 8.15–8.16 (1H, м, H Ar); 8.05–8.03 (2H, м, H Ar); 7.91 (2H, д,  $^3J = 7.8$  Гц, H Ar); 7.55–7.50 (5H, м, H Ar); 7.51–7.50 (1H, м, H Ar); 7.43–7.37 (2H, м, H Ar); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 163.3; 161.5; 154.6; 151.9; 141.9; 131.9; 131.0; 130.7; 129.7; 128.8; 126.5; 125.6; 125.1; 123.3; 120.2; 117.6; 113.4; 95.8; 55.4; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 371 [M+H]<sup>+</sup>, (100). Знайдено, %: С, 74.71; Н, 4.99; N, 7.73. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 74.58; Н, 4.90; N, 7.56.

**2-[1-Ізонікотиноїл-3-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-5-іл]фенол (3.9d).** Вихід 65%, жовтий порошок,  $T_{пл} = 325 - 327^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 11.31 (1H, с, OH); 8.78–8.76 (2H, м, H Ar); 8.41–8.39 (2H, м, H Ar); 8.30–8.28 (2H, м, H Ar); 8.18–8.16 (1H, м, H Ar); 7.85–7.83 (2H, м, H Ar); 7.63–7.55 (3H, м, H Ar); 7.42–7.41 (2H, м, H Ar); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 170.6; 165.6; 162.4; 157.9; 153.3; 149.4; 145.5; 141.7; 137.1; 132.0; 131.4; 128.9; 126.9; 125.1; 122.1; 114.4; 99.3; Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 386 (M<sup>+</sup>, 85), 280 (100). Знайдено, %: С, 65.11; Н, 3.59; N, 14.73. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 65.28; Н, 3.65; N, 14.50.

**2-[1-(4-Метоксибензоїл)-3-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-5-іл]-фенол (3.9e).** Вихід 54%, червоний порошок,  $T_{пл} = 315 - 317^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.99 (1H, с, OH); 8.40 (2H, д,  $^3J = 7.8$  Гц, H Ar); 8.29 (2H, д,  $^3J = 7.8$  Гц, H Ar); 8.17–8.15 (1H, м, H Ar); 7.92 (2H, д,  $^3J = 7.8$  Гц, H Ar); 7.65–7.51 (3H, м, H Ar); 7.38–7.37 (1H, м, H Ar); 7.06 (2H, д,  $^3J = 7.8$  Гц, H Ar); 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 172.2; 170.3; 167.9; 164.3; 158.3; 154.1; 141.8; 137.9; 133.4; 132.2; 132.2; 127.4; 126.3; 124.3; 122.9; 117.7; 115.4; 100.3; 58.1; Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 415 (M<sup>+</sup>, 30), 135 (100). Знайдено, %: С, 65.72; Н, 4.29; N, 10.03. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Розраховано, %: С, 65.50; Н, 4.12; N, 10.12.

**2-(1-Ізонікотиноїл-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)-4,6-діізопропілфенол (3.9f).** Вихід 54%, жовто-помаранчевий порошок,  $T_{пл} = 282 - 283^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. : 11.18 (1H, с, OH); 8.76–8.74 (2H, м, H Ar); 8.03–8.01 (2H, м, H Ar); 7.90–

7.89 (1H, м, H Ar); 7.86–7.84 (1H, м, H Ar); 7.58–7.57 (5H, м, H Ar); 7.39–7.38 (1H, м, H Ar); 3.56–3.55 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.00–2.99 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.35–1.33 (6H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.26–1.25 (6H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 173.6; 166.5; 163.1; 162.4; 154.5; 149.9; 145.9; 143.4; 138.1; 137.8; 132.5; 131.7; 130.3; 129.3; 118.7; 114.7; 97.0; 37.3; 30.5; 24.9; 23.9; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 426 [M+H]<sup>+</sup>, 100. Знайдено, %: С, 76.09; Н, 6.69; N, 9.63. C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 76.21; Н, 6.40; N, 9.87.

**2-[1-Ізонікотиноїл-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-5-іл]-4,6-діізопропілфенол (3.9g).** Вихід 67%, яскраво-жовтий порошок, T<sub>пл</sub> = 308 - 309°C (ДМФА); ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 11.28 (1H, с, OH); 8.78–8.77 (2H, м, H Ar); 8.42–8.40 (2H, м, H Ar); 8.26–8.24 (2H, м, H Ar); 7.88–7.85 (2H, м, H Ar); 7.58 (1H, с, H Ar); 7.41 (1H, с, H Ar); 3.58–3.56 (1H, м, H Ar); 3.02–3.00 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.34–1.26 (12H, м, 2CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 169.5; 165.9; 162.4; 154.9; 154.4; 153.2; 149.5; 145.5; 143.1; 138.4; 137.6; 131.2; 128.9; 127.1; 118.7; 114.3; 98.9; 37.0; 30.1; 24.4; 23.4; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 471 [M+H]<sup>+</sup>, 40), 91 (100). Знайдено, %: С, 68.78; Н, 5.69; N, 11.99. C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 68.92; Н, 5.57; N, 11.91.

**2-[1-Бензоіл-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-5-іл]-4,6-діізопропілфенол (3.9h).** Вихід 50%, помаранчевий порошок, T<sub>пл</sub> = 286 - 288°C (ДМФА); ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 11.09 (1H, с, OH); 8.43–8.41 (2H, м, H Ar); 8.27–8.25 (2H, м, H Ar); 7.91–7.88 (2H, м, H Ar); 7.62–7.54 (5H, м, H Ar); 7.40–7.39 (1H, м, H Ar); 3.59–3.57 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.02–3.00 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.35–1.33 (6H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.27-1.25 (6H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 173.9; 169.5; 155.1; 154.6; 153.5; 143.4; 138.5; 138.2; 137.8; 132.1; 131.5; 131.6; 130.9; 130.4; 127.4; 119.1; 114.8; 99.4; 37.4; 30.6; 24.9; 23.8; Мас-спектр, (FAB) m/z (I %): 470 [M+H]<sup>+</sup>, 20, 105 (100). Знайдено, %: С, 71.78; Н, 5.69; N, 8.77. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 71.63; Н, 5.80; N, 8.95.

**2,4-Діізопропіл-6-[1-(4-метоксибензоїл)-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-5-іл]фенол (3.9i).** Вихід 46%, помаранчевий порошок,  $T_{пл} = 293 - 295^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 10.95 (1H, с, OH); 8.40 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-3,5 Ar); 8.24 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-2,6 Ar); 7.91 (2H, д,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); 7.86 (1H, уш. с., H Ar); 7.61 (1H, уш. с., H Ar); 7.36 (1H, с, H Ar); 7.05 (2H, д,  $^3J = 7.3$  Гц, H Ar); 3.84 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.59–3.57 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.00–2.97 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34–1.32 (6H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.25–1.24 (6H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 172.7; 169.1; 167.0; 163.9; 154.6; 154.2; 153.1; 143.0; 138.1; 137.8; 132.6; 131.1; 126.9; 123.3; 118.7; 117.2; 114.4; 99.0; 57.5; 36.9; 30.2; 24.5; 23.5; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 500 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 10), 135 (100). Знайдено, %: С, 69.58; Н, 5.69; N, 8.67.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ . Розраховано, %: С, 69.72; Н, 5.85; N, 8.41.

**2-[1-(4-Гідроксибензоїл)-3-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-5-іл]-4,6-діізопропілфенол (3.9j).** Вихід 42%, помаранчевий порошок,  $T_{пл} = 250 - 252^{\circ}\text{C}$  (ДМФА); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.71 (1H, s, OH); 11.27 (1H, с, OH); 8.40 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-3,5 Ar); 8.25 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-2,6 Ar); 7.92–7.88 (2H, м, H Ar); 7.42–7.40 (3H, м, H Ar); 6.99–6.97 (2H, м, H Ar); 3.59–3.57 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.03–3.01 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34–1.27 (12H, м,  $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 172.5; 168.9; 162.3; 159.3; 154.6; 154.1; 152.9; 142.9; 139.3; 137.9; 137.8; 131.9; 131.0; 126.9; 124.1; 119.7; 118.6; 114.7; 114.3; 98.9; 36.9; 30.1; 24.5; 23.3; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100. Знайдено, %: С, 69.15; Н, 5.58; N, 8.76.  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ . Розраховано, %: С, 69.26; Н, 5.61; N, 8.65.

### Методика синтезу сполуки 3.10d

В 10 мл метанолу розчиняють (6.8 ммоль) метилату натрію додають (3.4 ммоль) вихідного іміну **3.4d** і 6.8 (ммоль) гуанідину гідрохлориду, реакційну масу кип'ячать протягом 3–3.5 годин. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід, осад, що утворився, фільтрують, промивають водою. Отриману сполуку **3.10d** очищають кристалізацією з метанолу.

**2-[2-Аміно-6-(4-нітрофеніл)піримідин-4-іл]фенол 3.10d.** Вихід 80%, світло-жовтий порошок,  $T_{пл} = 260 - 262^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 13.75 (1H, с, OH), 8.50 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-3,5 Ar), 8.37 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-2,6 Ar), 8.26–8.24 (1H, м, H Ar), 7.96 (1H, с, H піримідин), 7.39–7.36 (3H, м, H Ar); 6.49 (2H, с, NH<sub>2</sub>); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 165.8; 162.8; 161.3; 160.3; 148.6; 142.9; 132.8; 128.3; 128.1; 123.6; 118.8; 118.0; 117.3; 101.0; ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3428 (OH), 3358 (NH<sub>2</sub>), 1551 (as NO<sub>2</sub>), 1344 (sym NO<sub>2</sub>); Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 309 [M+H]<sup>+</sup> (96); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 308 [M]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: С 62.27; Н 3.99; N 18.28. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 62.33; Н 3.92; N 18.17.

### Методика синтезу сполук 3.11a-b,d

**Методика 1.** Розчин в 3.0 мл ДМФА, 1.5 ммоль вихідного іміну **3.4a,b,d**, а також 1.85 ммоль о-фенілендіаміну кип'ятять протягом двох годин. Під час охолодження до кімнатної температури з реакційної маси випадає осад, котрий відфільтровують та очищають кристалізацією з метанолу.

**Методика 2.** До розчину 4.42 ммоль вихідного іміну **3.4a,b,d** в 5 мл ДМФА додають 9.7 ммоль о-фенілендіаміну і 0.1 мл АсОН. Реакційну масу кип'ятять протягом 1.5-2 годин залишають при кімнатній температурі на 12 годин, осад котрий утворився відфільтровують та очищають кристалізацією з метанолу.

**2-(4-Феніл-1H-1,5-бензодіазепін-2-іл)фенол (3.11a).** Вихід (60%, метод I), (75%, метод II), жовтий порошок,  $T_{пл} = 186 - 188^{\circ}\text{C}$  ( $T_{пл} = 108 - 110^{\circ}\text{C}$ ) (MeOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.19 - 8.12 (4H, м, H Ar), 7.58 - 7.56 (2H, м, H Ar), 7.51 - 7.48 (3H, м, H Ar), 7.43 - 7.38 (2H, м, H Ar), 6.91 - 6.89 (2H, м, H Ar); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 161.5; 159.2; 155.1; 141.1; 136.7; 135.7; 133.8; 131.2; 129.6; 128.7 128.6; 127.5; 126.3; 125.8; 118.7; 117.6; 33.0; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 313 [M+H]<sup>+</sup> (100).

Знайдено, %: С 80.97; Н 5.29; N 8.63. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Розраховано, %: С 80.75; Н 5.16; N 8.97.



**2-[2-(4-Нітрофеніл)-1Н-1,5-бензодіазепін-4-іл]фенол (3.11b).** Вихід (47%, метод I), (80%, метод II), жовті кристали,  $T_{\text{пл}} = 260 - 262^{\circ}\text{C}$  ( $T_{\text{пл}} = 123 - 125^{\circ}\text{C}^{122}$ ) (MeOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.43 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-3,5 Ar); 8.30 (2H, д,  $^3J = 8.3$  Гц, H-2,6 Ar); 8.14–8.12 (1H, м, H Ar), 7.61–7.59 (2H, м, H Ar), 7.49–7.47 (2H, м, H Ar), 7.41–7.39 (1H, м, Ar); 6.93–6.91 (2H, м, H Ar); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 175.1; 171.3; 156.9; 150.5; 141.1; 137.3; 135.8; 134.7; 130.3; 129.8; 125.6; 123.9; 121.7; 119.7; 117.5; 111.1; сигнал карбону  $\text{CH}_2$  групи співпадає з сигналом ДМСО- $d_6$ . ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3358 (OH), 1551 (as  $\text{NO}_2$ ), 1344 (sym  $\text{NO}_2$ ); Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: C 70.67; H 4.29; N 11.53.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 70.58; H 4.23; N 11.76.

**2,4-Діізопропіл-6-[2-(4-нітрофеніл)-1Н-1,5-бензодіазепін-4-іл]фенол (3.11d).** Вихід (41%, метод I), (75%, метод II), червоний порошок,  $T_{\text{пл}} = 205 - 207^{\circ}\text{C}$  (MeOH); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.33 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-3,5 Ar), 8.07 (1H, с, H-5 Ar), 7.99 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-2,6 Ar), 7.47 (1H, с, H-7 Ar); 6.87–6.85 (1H, м, H Ar), 6.81–6.79 (1H, м, H Ar); 6.76–6.70 (2H, м, H Ar), 6.60–6.58 (1H, м, H Ar), 4.66 (1H, с, CH), 3.62–3.60 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.04–3.02 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.34 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 (6H, д,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 154.2; 150.7; 149.1; 148.2; 145.2; 140.7; 138.1; 136.7; 135.4; 127.4; 126.6; 124.3; 124.2; 121.7; 119.2; 118.8; 116.2; 114.5; 99.7; 33.3; 26.8; 23.9; 22.6; Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 442  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (81); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 441  $[\text{M}]^+$  (100). Знайдено, %: C 73.37; H 6.29; N 9.43.  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.11b** проведено на дифрактометрі X-calibur (MoK $\alpha$ -випромінювання CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{\text{макс}} 50^{\circ}$ ). Кристали ромбічні ( $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ ,  $M$  357.36) при  $20^{\circ}\text{C}$ :  $a$  19.476(4),  $b$  4.8402(7),  $c$  35.120(4) Å;  $V$  3310.6(9) Å $^3$ ;  $Z$  8; просторова група  $Pna2_1$ ;  $d$  вир. 1.434 г/см $^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  0.098 мм $^{-1}$ ,  $F(000)$  1488. Усього зібрано 18304 відображення (5778 незалежних,  $R_{\text{int}}$  0.110). Структуру

розшифровано прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [123-124]. Положення атомів водню розраховано із різниці густини та уточнені за моделлю "наездник" з  $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$  неводневого атому, зв'язаного з даним водневим. Положення атомів водню гідроксильних груп уточнені в ізотопному наближенні. Структура уточнена по F2 повно-матричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR2$  0.227 по 5758 відбивань ( $R1$  0.083 по 2791 відбивань з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S$  0.940). Кристалографічні параметри депротоновані в Кембриджському банку структурних даних (депонент CCDC 1856644).

### Методика синтезу сполук 3.12b,d

**Методика 1.** В 5мл ДМФА розчиняють 1.5 ммоль вихідного іміну **3.4b,d** і додають 7.5 ммоль етилендіаміну. Реакційну масу кип'ятять протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід, залишають на 12 годин. Осад, що утворився фільтрують, продукти **3.12b,d** очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

**Методика 2.** До розчину 4.42 ммоль вихідного іміну **3.4b,d** додають 7.5 ммоль етилендіаміну в 5 мл ДМФА, прикапують 0.5 мл  $\text{AcOH}$ , кип'ятять протягом 1.5-2 годин. Реакційну суміш виливають на лід, осад що утворився фільтрують. продукт очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

### 2-[7-(4-Нітрофеніл)-2,3-дигідро-1H-1,4-діазепін-5-іл]фенол (3.12b).

Вихід (32%, метод I), (70%, метод II), червоні кристали,  $T_{\text{пл}} = 223 - 225^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.30 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-3,5 Ar); 7.92 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-2,6 Ar); 7.64 (1H, д,  $^3J = 8.7$ , H Ar); 7.11 (1H, т,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 6.61 (1H, д,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 6.46 (1H, т,  $^3J = 7.8$ , H Ar), 5.67 (1H, с, H Ar), 3.91–3.89 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 3.59–3.57 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 169.0; 168.1; 155.8; 148.3; 144.9; 132.2; 129.1; 127.8; 123.7; 120.6; 117.3; 113.7; 87.8; 50.4; 49.0; ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3220 (OH), 3082 (NH), 1594 (as  $\text{NO}_2$ ), 1341 (sym  $\text{NO}_2$ ); Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 310  $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$ . Знайдено, %: C 66.11; H 4.78; N 13.63.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 66.01; H 4.89; N 13.58.

**2,4-Діізопропіл-6-[5-(4-нітрофеніл)-2,3-дігідро-1Н-1,4-діазепін-7-іл]-фенол (3.12d).** Вихід (45%, метод I), (60%, метод II), червоні кристали,  $T_{пл.} = 120-122^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.31 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-3,5 Ar), 7.89 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-2,6 Ar), 7.26 (1H, с, H-5 Ar), 6.99 (1H, с, H-3 Ar); 5.65 (1H, с, H Ar), 3.92–3.90 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 3.56–3.54 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 2.76–2.74 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.50 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , сигнал співпадає з сигналом розчинника ДМСО- $d_6$ ); 1.15–1.12 (12H, м,  $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 168.4; 163.3; 154.9; 148.0; 145.0; 137.4; 132.9; 128.9; 125.8; 123.6; 121.9; 116.1; 88.5; 50.9; 49.0; 26.4; 25.6; 24.3; 22.5. Мас-спектр, (FAB)  $m/z$  ( $I$  %): 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 70.33; Н 6.78; N 10.76.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: С 70.21; Н 6.92; N 10.68.

**Синтез оксимів 3.13a-f (загальна методика).** До спиртового розчину 10.28 ммоль гідрохлориду гідроксиламіну додають еквімольну кількість  $\text{MeONa}$  і 1,71 ммоль вихідного іміну **3.4a-f**. Реакційну суміш кип'ятять 3,5-4 год. Охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід. Фільтрують, промивають водою і очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

**2-Феніл-4Н-хромен-4-он оксим (3.13a).** Вихід 0,3 г (74%), безбарвні кристали,  $T_{пл.} 193 - 195^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.00 (1H, с, OH); 7.93–7.92 (2H, м, H-Ar); 7.88 (1H, д,  $^3J=7.8$ , H-Ar); 7.51–7.56 (5H, м, H-Ph); 7.27 (1H, т,  $^3J=7.8$ , H-Ar); 7.10 (1H, с, 3-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 153.4; 151.0; 142.0; 132.1; 130.5; 130.4; 128.9; 126.3; 125.3; 124.7; 122.1; 118.6; 117.6; 106.9; 93.3. Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (78). Мас-спектр (EУ):  $m/z$  ( $I$  %): 237  $[\text{M}]^+$  (97). Знайдено, % С: 75.82; Н: 4.60; N: 5.82.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ . Розраховано, % С: 75.94; Н: 4.67; N: 5.90.

**2-(4-Нітрофеніл)-4Н-хромен-4-он оксим (3.13b).** Вихід 0,4 г (79%), жовтий порошок,  $T_{пл.} 218-220^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.26 (1H, с, OH); 8.33 (2H, д,  $^3J=8.8$ , H-3,5 Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.22 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-2,6 Ar- $\text{NO}_2$ ); 7.90 (1H, д,  $^3J=7.3$ , H Ar); 7.53 (1H, т,  $^3J=7.3$ , H Ar); 7.46 (1H, д,  $^3J=7.8$ , H Ar); 7.32 (1H, с, 3-

CH); 7.28–7.30 (1H, м, H Ar). Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 283  $[M+H]^+$  (46). Мас-спектр (EУ):  $m/z$  ( $I$  %): 282  $[M]^+$  (99). Знайдено, % С: 63.70; Н: 3.50; N: 9.84.  $C_{15}H_{10}N_2O_4$ . Розраховано, % 63.83; Н: 3.57; N: 9.92.

**6,8-Діізопропіл-2-феніл-4H-хромен-4-он оксим (3.13с).** Вихід 0,3 г (55%), світло-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 209 - 210$  °С.  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 10.87 (1H, с, OH); 7.90–7.91 (2H, м, H-Ph); 7.58 (1H, с, H-Ar); 7.54–7.52 (3H, м, H-Ph); 7.27 (1H, с, H-Ar); 7.10 (1H, с, 3-CH); 3.51 (1H, септ,  $^3J=6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 2.92 (1H, септ,  $^3J=6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.30 (6H, д,  $^3J=6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.21 (6H, д,  $^3J=6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 153.0; 146.6; 144.5; 142.5; 136.4; 132.5; 130.3; 129.0; 125.6; 125.1; 117.9; 116.4; 92.9; 33.1; 26.8; 23.9; 22.5. Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 322  $[M+H]^+$  (98). Знайдено, % С: 78.36; Н: 7.15; N: 4.29.  $C_{21}H_{23}NO_2$ . Розраховано, % С: 78.47; Н: 7.21; N: 4.36.

Кристали **3.13с** моноклінні  $C_{21}H_{23}NO_2$ , при 20°C,  $a = 10,357(4)$  Å,  $b = 15,225(7)$  Å,  $c = 11,795(7)$  Å,  $\beta = 106,71(5)^\circ$ ,  $V = 1781,4(15)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r=321,4$ ,  $Z=4$ , просторова група  $P2_1/c$ ,  $d_{розн}=1,198$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(MoK_\alpha)=0,076$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000)=688$ . Параметри елементарної комірки і інтенсивності 11457 відображень (3400 незалежних,  $R_{int} = 0,094$ ) виміряно на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{max}=50^\circ$ ). Структура розшифровано прямим методом по комплексу програм SHELXTL [123]. Положення атомів гідрогену виявлено з різного синтезу електронної густини і уточнені методом по моделі «наїзника» з  $U_{iso} = nU_{екв}$  ( $n=1,5$  для гідроксильної і метильної групи і  $n=1,2$  для інших атомів гідрогену) негідрогенового атому зв'язаного з даним гідрогеновим. Структуру уточнено по  $F^2$  повноматричним МНК у анізотропному наближенні для не гідрогенових атомів до  $wR_2 = 0,198$  по 3125 відображенням ( $R_1 = 0,082$  по 1113 відображенням з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0,943$ ). Кристаліграфічні параметри депоновані у Кембриджському банку структурних даних (депонент CCDC 1988909).

**6,8-Діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-он оксим (3.13d).** Вихід 0,5 г (71%), яскраво-жовтий порошок,  $T_{пл.} = 270 - 273$  °С.  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.11 (1H, с, OH); 8.34 (2H, д,  $^3J=8.8$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 8.18 (2H, д,  $^3J=8.8$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7.58 (1H, с, 3-CH); 7.30 (2H, с, H-Ar); 3.53 (1H, септ,  $^3J=6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.93 (1H, септ,  $^3J=6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.30 (6H, д,  $^3J=6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.22 (6H, д,  $^3J=6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 150.8; 147.9; 146.4; 144.8; 142.1; 138.4; 136.5; 126.3; 125.7; 124.0; 117.7; 116.3; 95.7; 33.1; 26.7; 23.8; 22.5. Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 367 [M+H]<sup>+</sup> (99). Знайдено, % С: 68.73; Н: 5.99; N: 7.58. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, % 68.84; Н: 6.05; N: 7.65.

**6-Бром-2-феніл-4H-хромен-4-он оксим (3.13e).** Вихід 0,3 г (46%), жовтий порошок,  $T_{пл.} = 240 - 243$  °С.  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.20 (1H, с, OH); 7.89–7.93 (3H, м, H-Ar); 7.49–7.52 (5H, м, H-Ph); 7.10 (1H, с, 3-CH). Знайдено, % С: 56.87; Н: 3.12; N: 4.35. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>. Розраховано, % С: 56.99; Н: 3.19; N: 4.43.

**6-Бром-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-он оксим (3.13f).** Вихід 0,3 г (48%), жовтий порошок,  $T_{пл.} = 230 - 233$  °С;  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 11.08 (1H, с, OH); 8.33 (2H, д,  $^3J=8.3$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 8.21 (2H, д,  $^3J=8.3$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7.88–7.98 (1H, м, H-Ar); 7.49–7.51 (2H, м, H-Ar); 7.02–7.04 (1H, м, H-Ar); Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 361 [M(<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (24), 363 [M(<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (24). Знайдено, % С: 49.76; Н: 2.43; N: 7.67. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; Розраховано, % С: 49.89; Н: 2.51; N: 7.76.

#### Загальна методика синтезу сполук 3.14b,d і 3.15a, c, d

Вихідну сполуку **3.4a-d** (1.42 ммоль) розчиняють в 10-15 мл метанолу, додають (1.57 ммоль) малононітрилу, і додають кілька краплин Et<sub>3</sub>N. Реакційну масу нагрівають на водяній бані при температурі 50-60°C, протягом 3-4 годин. Реакційну масу виливають на лід, фільтрують осад, що утворився промивають та сушать. Очищають кристалізацією: для сполуки **3.14b** з ДМФА; сполуки **3.14d** і **3.15a, c, d** з CH<sub>3</sub>CN.

**2-Аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрил (3.14b).**

Вихід 75%, жовтий порошок,  $T_{пл} > 350$  °C; ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 13,24 (1H, с, OH); 8,39 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 8,06 (1H, д,  $^3J=8,3$ , H-Ar); 7,95 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7,57 (2H, с, H-Ar); 7,47 (1H, с, H-Ar); 7,35 (1H, т, H-Ar), 6,93-6,87 (2H, м, NH<sub>2</sub>); Спектр ЯМР  $^{13}C$  164.2; 159.0; 157.8; 155.8; 153.1; 144.3; 140.3; 132.9; 132.7; 128.2; 126.3; 121.3; 117.3; 115.1; 115.0; 94.3; ІЧ спектр,  $\nu, cm^{-1}$ : 3420 (OH), 3337-3228 (NH<sub>2</sub>), 2205 (CN), 1518 (as NO<sub>2</sub>), 1512 (sym NO<sub>2</sub>); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 332 [M]<sup>+</sup> (100). Знайдено, % C: 65.06; H: 3.64; N: 16.86. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; Розраховано, % C: 64.96; H: 3.56; N: 16.77.

**2-Аміно-6-(2-гідроксифеніл-3,5-діізопропілфеніл)-4-(4-нітрофеніл)-**

**нікотинонітрил (3.14d).** Вихід 70%, яскраво-жовті дрібні кристали,  $T_{пл} = 248 - 250$ °C; ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 13,75 (1H, с, OH); 8,40 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 7,96 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7,69 (1H, с, H-Ar); 7,55 (2H, уш., с, NH<sub>2</sub>); 7,48 (1H, с, H-Ar); 7,17 (1H, с, H-Ar); 3,32 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, сигнал співпадає з сигналом H<sub>2</sub>O); 2,86 (1H, септ.  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,23-1,18 (12H, м,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  161.1; 157.8; 155.9; 152.7; 148.6; 142.8; 139.1; 137.6; 129.3; 128.4; 124.2; 122.0; 116.6; 115.8; 109.9; 86.7; 33.7; 26.9; 24.2; 22.4; ІЧ спектр,  $\nu, cm^{-1}$ : 3426 (OH), 3341-3239 (NH<sub>2</sub>), 2221 (CN); Мас-спектр, (EI)  $m/z$  ( $I$  %): 416 [M]<sup>+</sup> (10). Знайдено, % C: 69.11; H: 5.75; N: 13.36. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; Розраховано, % C: 69.21; H: 5.81; N: 13.45.

**2-Феніл-4*H*-хромен-4-іліден)малононітрил (3.15a).** Вихід 75%,

яскраво-жовтий порошок,  $T_{пл} = 130 - 135$ °C; ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8,08 (1H, д, H-Ar), 7,93 (1H, д,  $^3J=6,8$ , H-Ar); 7,60 (5H, м, H-Ar), 7,45 (1H, т, H-Ar); 7,01-6,94 (2H, м, H-Ar); Спектр ЯМР  $^{13}C$  156.2; 154.8 134.4; 133.9; 131.0; 130.9; 129.2; 129.0; 120.0; 118.2; 116.9; 114.9; 113.1; 108.3; 75.1; ІЧ спектр,  $\nu, cm^{-1}$ : 2230; 2219 (2(CN));

Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 271 [M+H]<sup>+</sup> (8). Знайдено, % C: 79.89; H: 3.66; N: 10.27. C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O; Розраховано, % C: 79.99; H: 3.73; N: 10.36.

**(6,8-Діізопропіл-2-феніл-4H-хромен-4-іліден)малононітрил (3.15c).**

Вихід 70%, яскраво-жовті кристали,  $T_{\text{пл.}} = 178 - 180^{\circ}\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8,49 (1H, с, 3-CH); 7,97 (2H, д,  $^3J=6,8$ , H-Ar); 7,73 (1H, с, H-Ar); 7,63 (3H, м, H-Ar); 7,18 (1H, с H-Ar); 3,63 (1H, септ.,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,02 (1H, септ.,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,33 (6H, д,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (6H, д,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  154.1; 148.4; 146.7; 138.4; 132.4; 131.2; 130.8; 129.5; 126.4; 117.4; 117.2; 116.0; 102.6; 61.3; 33.8; 27.3; 23.3; 22.0; ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : уш. 2209 (CN); Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 354 [M+H]<sup>+</sup> (99). Знайдено, % C: 81.23; H: 6.17; N: 7.82. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O; Розраховано, % C: 81.33; H: 6.26; N: 7.90.

**6,8-Діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іліден]малононітрил**

**(3.15d).** Вихід 30%, світло-коричневі кристали,  $T_{\text{пл.}} = 228 - 230^{\circ}\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8,67 (1H, с, 3-CH); 8,42 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-3,5 Ar-NO<sub>2</sub>); 8,913 (2H, д,  $^3J=8,8$ , H-2,6 Ar-NO<sub>2</sub>); 7,57 (1H, с, H-Ar); 7,42 (1H, с, H-Ar); 3,63 (1H, септ.,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,02 (1H, септ.,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,33 (6H, д,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (6H, д,  $^3J=6,8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 400 [M+H]<sup>+</sup> (99). Знайдено, % C: 81.23; H: 6.17; N: 7.82. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O; Розраховано, % C: 81.33; H: 6.26; N: 7.90.

**Загальна методика синтезу сполук 3.16b,d**

**Метод 1.** В 15-20 мл етанолу розчиняють (1.87 ммоль) вихідного іміну, додають (2.44 ммоль) ціан-оцтового естеру і каталітичну кількість Et<sub>3</sub>N. Реакційну масу нагрівають на водяній бані при температурі 50-60°C протягом 3-4годин. Реакційну масу виливають на лід, обробляють 5% водним розчином соляної кислоти, фільтрують осад, що утворився. Очищають кристалізацією з CH<sub>3</sub>CN.

**Метод 2.** Вихідну сполуку **3.4d** (2.22 ммоль) розчиняють в 6 мл ДМФА, додають (2.89 ммоль) ціан-оцтового естеру і декілька крапель Et<sub>3</sub>N реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, виливають на лід, обробляють 5% водним розчином соляної кислоти, фільтрують,

промивають. Отриманий продукт **3.16d** очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

**Етил(2E)-ціан[2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іліден]ацетат (3.16b).**

Вихід 75%, яскраво-помаранчевий порошок,  $T_{пл.} = 231 - 233^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.96 (1H, д,  $^3J=8,3$ , H-Ar); 8.84 (1H, с,  $\text{CH}$ -); 8.41 (2H, д,  $^3J=8,3$ , H-3,5 Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.18 (2H, д,  $^3J=7,8$ , H-2,6 Ar- $\text{NO}_2$ ); 7.87 (1H, т,  $^3J=6,8$ , H-Ar); 7.79 (1H, т,  $^3J=7,8$ , H-Ar); 4.30 (2H, квадр.,  $-\text{CH}_2-$ ); 1.31 (3H, т,  $-\text{CH}_3$ ); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  164.0; 154.1; 152.8; 149.9; 148.9; 136.5; 134.6; 129.5; 127.4; 125.8; 125.5; 124.3; 119.4; 119.0; 117.6; 104.3; 85.1; 61.2; 35.6; 14.0; Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (18).

**Етил(2E)-ціан[6,8-діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-іліден]-ацетат (3.16d). Метод 1.** Вихід 70%, дрібні помаранчеві кристали,  $T_{пл.} = 155-156^{\circ}\text{C}$ . **Метод 2.** Вихід 80%, дрібні помаранчеві кристали,  $T_{пл.}=156-157^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 8.85 (1H, с, 3-CH); 8.70 (1H, с, H-Ar); 8.42 (2H, д,  $^3J=7,8$ , H-3,5 Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.13 (2H, д,  $^3J=7,3$ , H-2,6 Ar- $\text{NO}_2$ ); 7.67 (1H, с, H-Ar); 4.29 (2H, квадр.,  $-\text{CH}_2-$ ); 1.35-1.26 (15H, м); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  165.2; 153.5; 151.5; 149.0; 148.9; 146.3; 137.8; 137.5; 129.9; 126.9; 124.3; 121.4; 120.0; 118.1; 104.9; 86.0; 61.5; 34.3; 27.48; 23.9; 22.7; 14.2; Мас-спектр (FAB):  $m/z$  ( $I$  %): 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (8).



## ВИСНОВКИ

У результаті досліджень досягнуто основну мету дисертаційної роботи – розроблено методики синтезу стійких до гідролізу, незаміщених *4H(2H)*-хромен-4-імінів(амінів) та встановлено закономірності їх взаємодії з динуклеофільними реагентами.

1. Досліджено особливості взаємодії похідних *2H*-хромен-4-амінів з ди-*N*-нуклеофільними реагентами. Встановлено, що реакція похідних (4-аміно-*2H*-(бензо[*g*]) хромен-2-іліден) малональдегідів з гідразин-гідратом і гуанідином протікає з розкриттям хроменового циклу та призводить до утворення *o*-гідроксифенільних похідних – 2-(1'*H*,2*H*-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу(нафтолу) і 2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолу-(нафтолу).

2. Встановлено, що реакція *4H*-хромен-4-імінів з 1,2(1,4)-ди-*N*-нуклеофілами призводить до утворення 2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолів та 2-(1,4(5)-(бензо)діазепін-4-іл)фенолів. Взаємодія 2-арил-*4H*-хромен-4-імінів з тіосемикарбазидом призводить до утворення 3-арил-5-*o*-гідроксиарил-1*H*-піразол-1-карботіоамідів за механізмом 5-екзо-триг-циклізації. На відміну від хромонів, похідні *4H*-хромен-4-імінів за аналогічним механізмом рециклізації хроменового циклу реагують з гідразидами ароматичних кислот (ізонікотинової, бензойної, саліцилової та 4-метоксибензойної) у присутності надлишку піперидину.

3. Будова молекули *4H*-хромен-4-імінів містить кілька електрофільних центрів з різною реакційною здатністю, що доведено на прикладі реакцій з *C*-нуклеофілами. На відміну від вище зазначених прикладів перегрупувань з викидом молекули амоніаку, реакція похідних 2-арил-*4H*-хромен-4-імінів з малонодинітрилом протікає за участі іміногрупи з утворенням похідних 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу. За відсутності електроноакцепторної групи в

арильному заміснику, атака малонодинітрилу переважно відбувається по атому карбону іміногрупи. Реакцією 4Н-хромен-4-імінів з етером ціаноцтової кислоти отримано продукти заміщення по іміногрупі.

4. Практичне значення результатів підтверджено біохімічними тестуваннями *in vitro* серед синтезованих сполуки і виявлено сполуки, які проявляють бактерицидну активність по відношенню штаму *Acinetobacter baumannii*, а також фунгіцидну активність відносно штаму *Candida albicans*.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Reynolds G. A., Drexhage K. H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp pumped dye lasers // *Optics Communications*. – 1975. – Т. 13. – № 3. – С. 222 – 225.
2. Liu X. et al. Molecular origins of optoelectronic properties in coumarin dyes: toward designer solar cell and laser applications // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2011. – Т. 116. – № 1. – С. 727 – 737.
3. Liu X., Xu Z., Cole J. M. Molecular design of UV–vis absorption and emission properties in organic fluorophores: toward larger bathochromic shifts, enhanced molar extinction coefficients, and greater stokes shifts // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2013. – Т. 117. – № 32. – С. 16584 – 16595.
4. Khilya V. P. et al. UV/vis absorption and fluorescence spectroscopic study of some new 4-hydroxy-7-methoxycoumarin derivatives. Part I: Effect of substitution by a benzo-1, 4-dioxanyl or an ethyl furoate group in the 3-position // *New Journal of Chemistry*. – 1999. – Т. 23. – № 9. – С. 923 – 927.
5. Christie R. M., Lui C. H. Studies of fluorescent dyes: part 2. An investigation of the synthesis and electronic spectral properties of substituted 3-(2'-benzimidazolyl) coumarins // *Dyes and pigments*. – 2000. – Т. 47. – № 1 – 2. – С. 79 – 89.
6. Григорьева (Мажукина) О. А., Буров А. М., Федотова О. В. Превращения 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она под действием брома // *ХГС*. – 2010. – № 4. – С. 518 – 522
7. Wang Z. S. et al. Molecular design of coumarin dyes for stable and efficient organic dyesensitized solar cells // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2008. – Т. 112. – № 43. – С. 17011 – 17017.

8. Welser K. [et al]. Protease responsive nanoprobe with tethered fluorogenic peptidyl 3-aryl coumarin substrates / K. Welser // *Chemical Communications*. – 2009. – № 6. – C. 671 – 673.

9. Gaspar, A. A. et al. Valid Scaffold in Medicinal Chemistry // *Chemical Reviews*. – 2013. – P.1 – 33.

10. S. Keri Rangappa. [et al]. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review // *Euro. Journal of Med Chem*. – 2014. – Vol.78. – P.340 – 374.

11. M. Kuroda. et al. Chromones from the tubers of *Eranthis cilicica* and their antioxidant activity / Uchida, S, Watanabe, K, Mimaki, Y // *Phytochemistry*. – 2009. – Vol.70. – P. 288 – 293.

12. Magdy, A. Ibrahim Studies on the Chemical Reactivity of 6,8-dibromo-7-hydroxychromone-3-carboxaldehyde Towards Some Nitrogen Nucleophilic Reagents / A. Magdy, Ibrahim, Tarik E. Ali, Azza M. El-Kazak, Amira M. Mohamed // *J.Heterocyclic Chem*. – 2014. – P.12.

13. Ibrahim M. A.; Ring transformation of chromone-3-carboxamide under nucleophilic conditions / M. A. Ibrahim, J. Braz; // *Chem. Soc*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1754.

14. Tavakoli H. R.  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  as an Efficient Catalyst for the Pseudo Four-Component Synthesis of Benzopyranopyrimidines / R. T. Tavakoli, M.M. Sayed, Ayoob Bazgir // *J.Heterocyclic Chem*. – 2013. – Vol. – 57. – №2. – P.4.

15. Magdi. A. I. Synthesis of some novel heteroannulated chromones by basic rearrangement of 6-methylchromone-3-carbonitrile / A. I. Magdy, N. M. El-Gohary<sup>1</sup>, S. S. Ibrahim<sup>1</sup>, S. Said // *J.Heterocyclic Chem*. – 2015. – Vol. – 50. №11. – P.10.

16. Baradarani, M. M. Synthesis of novel pyrazolo[3,4-b] pyridine derivatives in aqueous medium / M. M. Baradarani, H. Z. Fazlelahi, A. Rashidi, J. A. Joule // *Archive for Organic Chemistry*. – 2018 – P. 114 – 122.

17. Helliwell, M. 7-Chloro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-pyrazol-4-yl]-3,3-dimethyl-3H-indole / M. Helliwell, A. Afghan, F. Keshvari, M. M. Baradarani, J. A. Joule // *Acta Crystallographica Sect E.* – 2010. – P. 112.
18. Khaledi, H. A second monoclinic polymorph of 2-(diformylmethylidene)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indole / H. Khaledi, S. M. Saharin, H. M. Ali, W. T. Robinsona, M. A. Abdullab // *Acta Crystallographica Sect E.* – 2009. – P. 2585.
19. Baradarani, M. M. 7-Chloro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-pyrazol-4-yl]-3,3-dimethyl-3H-indole / M. M. Baradarani, A. Afghan, F. Zebarjadi, K. Hasanzadeh, J. A. Joule // *J Heterocycl Chem.* – 2006. – Vol. – 43. P. 1591 – 1596.
20. Hamid, K. A second monoclinic polymorph of 2-(diformylmethylidene)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indole / K. Hamid, S.M. Siti, M. A. Hapipah, T. R. Ward, A. A. Mahmood // *Acta Crystallographica Section E.* – 2006. – P. 737 – 738.
21. Rashidi, A. The Synthesis of 4-(3,3-Dimethyl-3H-pyrrolo[2,3-f]quinolin-2-yl)pyrazoles and 4-(3,3-Dimethyl-3H-pyrrolo[3,2-h]quinolin-2-yl)pyrazoles / A. Rashidi, A. Afghan, , M. M. Baradarani, A. J. John // *J. Heterocyclic Chem* – 2009 – Vol. 46. – P 428 – 431.
22. Afghan, A. Synthesis of New Heterocyclic Compounds Using 2-(3,3-dimethyl-1H-pyrroloisoquinolin-2(3H)-ylidene) malonaldehydes / A. Afghan, L. Roohi, M. M. Baradarani, J. A. Joule // *J. Heterocyclic Chem.* – 2014 - Vol. 51. – P 706 – 712.
23. Maryam, A. The Synthesis of New Heterocycles Using 2-(4-Chloro-1,3-dihydro-3,3,7-trimethyl-2H-indol-2-ylidene) Propanedial / A. Maryam, M. B. Mehdi, A. Arash, A. J. John // *J. Heterocycl Chem.* – 2014 - Vol. 51. – P 854 – 859.
24. Madeleine, H. 2-(4-Chloro-3,3,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-ylidene)-2-cyanoacetamide / Helliwell, M. Baradarani, M. M. Alyari, M. Afghanc, A. Joulea, J. A. // *Acta Crystallographica Section E.* – 2012. – P 234.

25. Ferreira, J. P. A. Synthesis of new pyrazole – 1,2,3-triazole dyads / J. P. A. Ferreira, V. L. M. Silva, J. Elguero, A. M. S. Silva // *J. Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – P. 5391 – 5394.
26. Silva, V.L.M. Novel (E)- and (Z)-3(5)- (2-hydroxyphenyl)-4-styrylpyrazoles from (E)- and (Z)-3-styrylchromones: The unexpected case of (E)-3(5)-(2-hydroxyphenyl)-4-(4-nitrostyryl)pyrazoles / V.L.M. Silva, A.M.S. Silva, D.C.G.A. Pinto, J.A.S. Cavaleiro, J. Elguero // *Tetrahedron Lett.* – 2007. Vol. 48. – P. 3859 – 3862.
27. Silva, V.L.M. Synthesis of (E)- and (Z)-3(5)-(2-hydroxyphenyl)-4-styrylpyrazoles / V.L.M. Silva, D.C.G.A. Pinto, J.A.S. Cavaleiro, J. Elguero // *Monatsh. Chem.* – 2009. Vol. 140. – P. 87 – 95.
28. Lévai, A. synthesis of pyrazoles by treatment of 3-benzylchromones, 3-benzylflavones and their 4-thio analogues with hydrazine / A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – P. 2825–2832.
29. Mitchell, D. A convenient and practical synthesis of aminopyrazoles / D. Mitchell, Y. Luo, L. A. M. McNulty [et al.] // *New York – Synthesis*. – 2015. – Vol. 47. – P. 235 – 241.
30. Pinto, D.C.G. A.; Synthesis and molecular structure of 3-(2-benzyloxy-6-hydroxyphenyl)-5-styrylpyrazoles. Reaction of 2-styrylchromones and hydrazine hydrate / Silva, A.M.S.; Cavaleiro, J.A.S.; Foces-Foces, M.C.; Llamas-Saiz, A.L.; Jagerovic, N. // *J. Tetrahedron*. – 1999. Vol. 55. – P. 10187 – 10200.
31. Diana C.G.A. Synthesis of 6,8-(dibromo or diiodo)-5-hydroxy-2-(phenyl or styryl)-chromones / C.G.A. Diana, S.S.M.A. Silva, S.A.J. Cavaleiro // *Tetrahedron Lett.* – 1994. Vol. 35. – P. 9459 – 9460.
32. Sosnovskikh, V.Y. 2-Polyfluoroalkylchromones 11. Synthesis and structures of 5-hydroxy-3-(2-hydroxyaryl)-5-polyfluoroalkyl- $\Delta^2$ -pyrazolines and 3(5)-(2-hydroxyaryl)-5(3)-polyfluoroalkylpyrazoles / V. Ya. Sosnovskikh, M.A.

Barabanov, A.Yu. Sizov // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2002. – Vol. 51, № 7. – P. 1280 – 1291.

33. Sosnovskikh, V.Y. Synthesis of 3-alkylamino-3-(2-hydroxyaryl)-1-polyfluoroalkylprop-2-en-1-ones and 2-polyfluoroalkyl-4H-chromen-4-imines / V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 383 – 392.

34. Sosnovskikh, V.Y. 2-Polyfluoroalkylchromones 13.\* Synthesis and nitration of 6,8-dibromo-2-trifluoromethylchromone / Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2002. – Vol. 51, № 10. – P. 1964 – 1956.

35. Usachev, B. I. Synthesis and reactivity of 2-polyfluoroalkylchromene-4(4H)-thiones / B. I. Usachev, M. A. Shafeev, V. Ya. Sosnovskikh // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2004. – Vol. 53, № 10. – P. 2285 – 2292.

36. Bondarenko, S.P. Synthesis of 4-aryl-3-[2-hydroxy-4-(2-cytisin-12-ylethoxy) phenyl] pyrazoles / S. P. Bondarenko, M. S. Frasinuk, V. I. Vinogradova, V.P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 2014. – Vol. 50, P. 889 – 891.

37. Shokol, T.V. Synthesis of 6-(3-pyrazolyl)-4-methylumbelliferone derivatives substituted on the pyrazole ring / T.V. Shokol, N.V. Gorbulyenko, M.S. Frasinuk, V.P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 2015. – Vol. 51, P. – P. 630 – 633.

38. Lévai, A. Synthesis of pyrazoles by treatment of 3-benzylchromones, 3-benzylflavones and their 4-thio analogues with hydrazine // A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. A. S. Alkorta, J. Elguero, J. Jekő // Eur. J. Org. Chem. – 2006. P. 2825 – 2832.

39. Lévai, A. Synthesis of 4-aryl-3(5)-(2-hydroxyphenyl)pyrazoles by reaction of isoflavones and their 4-thio analogues with hydrazine derivatives // A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. A. S. Alkorta, J. Elguero, J. Jekő // Aust. J. Chem. – 2007. Vol. 60, P. 905 – 914.

40. Aline, A.N. de Souza. Synthesis of 3,5-Diarylisoazole Derivatives and Evaluation of in vitro Trypanocidal Activity / Souza, de N. A. A., Xavier, F. V., Coelho, S. G., Junior, S.A.P., Romanha, J. A., Murta, F.M.S., Carneiro, M.C., Taylor, G.S // J. Braz. Chem. Soc., 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 269 – 277.

41. Badadhe, P. V. Synthesis and antimicrobial screening of some novel chromones and pyrazoles with incorporated isoxazole moieties / P. V. Badadhe, L. R. Patil, S. S. Bhagat [et al.] // J. Heterocyclic Chem. – 2013. – Vol. 50. – P. 999–1004.

42. Karale, B.K. Synthesis and biological screening of some novel thiazolyl chromones and pyrazoles / B.K. Karale, S.J. Takete, S.P. Salve, B.H. Zaware, S.S. Jadhav // Indian Journal of Chemistry. - 2015. – Vol. 54B. – P. 798–804.

43. Santos, M. M. C. Synthesis of Chromone-Related Pyrazole Compounds / C. M. M. Santos, Vera L. M. Silva, Artur M. S. Silva // Molecules. – 2017. – Vol.22. P. 1–47.

44. Popova, Y.V. Recyclization of carbonyl-substituted 4H-chromenes and 1H-benzo[f]chromenes by the action of amidines and guanidine: a novel method for the synthesis of ortho-hydroxybenzylpyrimidines / Y.V. Popova, D.V. Sakhnenko, I.V. Arbuzova, V.A. Osyanin, D.V. Osipov, Y.N. Klimochkin // Chem. of Heterocycl. Compd. – 2016. – Vol. 52. – P. 803 – 808.

45. Sosnovskikh, V.Y. Uncatalyzed addition of indoles and N-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis and some reactions of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and E-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones / V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, A. A. Levchenko // J. Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 6607 – 6614.

46. Попова, Ю. Рециклизация карбонилзамещённых 4H-хроменов и 1H-бензо[f]хроменов под действием амидинов и гуанидина: новый метод синтеза о-гидроксибензилпиримидинов / Ю.В. Попова, Д.В. Сахненко, И.В. Арбузова [и др.] // ХГС. – 2016. – 52 (10). С. 803 – 808.



47. Осянин, В.А. Взаимодействие 1,1,3,3-тетраметилгуанидина с 3-ацил-4Н-хроменами / В.А. Осянин, Ю.В. Попова, Д.В. Осипов, Ю.Н. Климочкин // ХГС. – 2016. – 52 (10). – С. 809 – 813.

48. Chate, A.V. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 5-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-(phenylthio) phenyl)-1Нpyrazole-2(5H)-carbothioamide analogues of 2-(4-(phenylthio) phenyl)-4Н-chromen-4-one / A.V. Chate, R.S. Joshi, P.G. Mandhane, S.R. Mohekar, C.H. Gill // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2012. – Vol. 187. – P. 327 – 335.

49. Jamode, V.S. Synthesis and characterization of 1-isonicotinoyl/1-carboxamido/1-thiocarboxamido3-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)-4-aroyl-3-methyl pyrazoles / V.S. Jamode, A.S. Kale // Asian J. Chem. – 2006. – Vol. 18. – P. 3197 – 3200.

50. Sosnovskikh, V. Ya. Reactions of 5,7-dimethyl-2-polyfluoroalkyl-8-azachromones with N-nucleophiles / V. Ya. Sosnovskikh, M. A. Barabanov, and B. I. Usachev // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2003. Vol. 52, № 8. – P. 1758 – 1767.

51. Sosnovskikh, V.Ya. Reactions of 3-amino- 1-phenyl- and 3-amino- 1-(thien-2-yl)- 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ones with 1,2-diarainopropane and 1,2-diamino-3,3,3-trifluoropropane / V. Ya. Sosnovskikh, V. A. Kutsenko, A. Ya. Aizikovich, E Yu. Korotaev// Russian Chemical Bulletin. – 1999. – Vol 48, № 11. – P. 2112 – 2116.

52. Balalaie, S. Synthesis of Functionalized Dihydropyrido[2,3-d] pyrimidines in Aqueous Medium / S. Balalaie, H. Esmailabadi, S. Mehrparvara, F. Romingerc, F. Hamdana, H. R. Bijanzadehd // SynOpen – 2018. – Vol 2. P. 1 – 5.

53. Ibrahim, M. A. Synthesis of some novel heteroannelated chromenes by basic rearrangement of 6-methylchromone-3-carbonitrile / M. A. Ibrahim, N. M. El-Gohary, S. S. Ibrahim, S. Said // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Vol. 50, №. – 11. P. 1624 – 1633.

54. Ibrahim, M. A. Ring opening and ring closure reactions of chromone-3-carboxylic acid: unexpected routes to synthesize functionalized benzoxocinones and heteroannulated pyranochromenes / M. A. Ibrahim, E. S. A. Tarik // Turk J Chem. – 2015. – Vol 39, P. 412 – 425.

55. O'Callaghan, C. N. Formation of polyheterocyclic systems by reaction of 2-imino-4-Rnethyl-2H-1-benzopyran-3-carbonitrile with active methylene compounds / C. N. O'Callaghan, T. Brian H. McMurry, J.E. O'Brien, S. M. Draper, J. D. Wilcock // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1996. Vol 1, – P. 1067 – 1071.

56. Ibrahim, M. A. Ring Transformation of chromone-3-carboxamide under nucleophilic conditions // M. A. Ibrahim // J. Braz. Chem. Soc. – 2013. – Vol 24, № 11. – P.1763 – 2013.

57. Ibrahim, M. A. Ring transformation of chromone-3-carboxylic acid under nucleophilic conditions // M. A. Ibrahim Archive for Organic Chemistry. – 2008. P. 192 – 204.

58. Sosnovskikh, V.Ya. 2-Polyfluoroalkylchromones 7.\* Reactions of 6-substituted 2-tetra- and 2-pentafluoroethylchromones with 2-aminoethanol / V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev, A.P. Safronov // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – Vol 50, № 7. – P.1314 – 1316.

59. Sosnovskikh, V.Ya. Synthesis of 3-alkylamino-3-(2-hydroxyaryl)-1-polyfluoroalkylprop-2-en-1-ones and 2-polyfluoroalkyl-4H-chromen-4-imines / V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev // Russian Chemical Bulletin. – 2004. – Vol 53, № 2. – P.383 – 392.

60. Sosnovskikh, V. Ya. 2-Polyfluoroalkylchromones 2-Trifluoromethyl and 6-nitro-2-trifluoromethylchromones in reactions with amines / V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – Vol 50, № 8. – P.1426 – 1429.

61. Barabanov, M. A. Unexpected dimerization of 5,7-dimethyl-2-trifluoromethyl-8-azachromone induced by hydrogen sulfide / M. A. Barabanov, V.

Ya. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodessb // Russian Chemical Bulletin. – 2010. – Vol 59, № 11. – P.2094 – 2097.

62. 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.

63. Eiden, F. Darstellung und Reaktionen von 3,3'- und 2,3'-Bichromonen / L. Prielipp, F. Eiden // Arch. Pharm. – 1977. – Vol 310, P. 109 – 115.

64. Levai, A. Synthesis of Pyrazolyl-2-pyrazolines by Treatment of 3-(3-Aryl-3-oxopropenyl)- chromen-4-ones with Hydrazine and Their Oxidation to Bis(pyrazoles) / A. Levai, A.M.S. Silva, D.C.G.A. Pinto [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2004. – P. 4672 – 4679.

65. Burgi, H.-B.; Dunitz, J. D. In Structure Correlation / H.-B. Burgi, J. D. Dunitz // VCH: Weinheim. – 1994. – Vol. 2, P. – 741.

66. Zhang, Z.-T.; Xu, F.-F.; Gao, M.-X.; Qiu, L. J. Comb. Chem. 2009, 11, 880.

67. Zhang, Z.-T. A Concise One-Pot Synthesis of 3,4-Diaryl-1H-pyrazoles from Natural Isoflavones and Hydrazine Hydrate / Z.-T. Zhang, D.-J. Tan, D. Xue // Helv. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 90, P. 2096 – 2108.

68. 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. - № 75. – P. 2832 – 2842.

69. Kondo, K. 2-Substituted 2,3-Dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones: Novel Auxiliaries for Stereoselective Synthesis of 1- $\beta$ -Methylcarbapenems / K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. – 62, P. 2877 – 2884.

70. 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. Zaloznaya, V.I. Markov // *Chem. of Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol.55. – P. 38 - 46.

71. Patonay, T. Nucleophile Substitution an 3-(Alkyl- und 3-(Arylsulfonyloxy) flavanone; eine neue Methode zur Herstellung von 3-Aminoflavenonen \*\*) / T. Patonay, M. Rakosi, Gy. Litkei, R. Bogner // *Liebigs Ann. Chem.* – 1979. – P.161 – 173.

72. Nishinaga, A. A new metal complex promoted system for highly selective synthesis of 4H-chromen-4-ones (Chromones) / A. Nishinaga, H. Ando, K. Maruyama, T. Mashino // *Synthesis.* – 1992. – P. 839 – 841.

73. Gaspar, A. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry / A. Gaspar, M.J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte, F. Borges // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114. – P.4960 – 4992.

74. Chagarovsky, A.O., Budynina, E.M., [et al.]. Simple assembly of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles via ring closure–ring opening domino reaction of 3-acyl-4,5-dihydrofurans with hydrazines and hydroxylamine / A.O. Chagarovsky, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, V.B. Rybakov, I.V. Trushkov, M. Ya. Melnikov // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 2905 – 2915.

75. Lozinski, O.A., Shokol, T.V., Zubatyuk, R.I., Shishkin, O.V., Khilya, V.P. An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles / O.A. Lozinski, T.V. Shokol, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin, V.P. Khilya // *Chem. of Heterocycl. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – P. 96 – 99.

76. Synthesis of 2-(trifluoroacetyl) chromones and their reactions with 1,2-diamines / R.A. Irgashev, A.V. Safrygin, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.V. Röschenhaler, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71. – P. 1822-1830.

77. Корнев, М. Ю. Новый синтез (Е)-1-(2-гидроксифенил)-3-(1Н-индол-3-ил)-проп-2-ен-1-онов из хромон-3-карбоновой кислоты и индолов / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – 51 (9). – С. 858 – 860.

78. Khilya, V. P. Chemistry of heteroanalog of isoflavones. 8. Reaction of benzofuran analogs of isoflavones and their 4-thioxo derivatives with hydroxylamine and hydrazine / V. P. Khilya, L. G. Grishko, T. L. Davidkova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1980. – Vol. 16, №. 7. – P. 685 – 690.

79. Howes, R. A fluorescence polarization assay for inhibitors of Hsp90 / R. Howes, X. Barril, B. W. Dymock [et al.] // J. Anal. Biochem. – 2006. – Vol. 350. – P. 202 – 213.

80. Barril, X. 4-Amino derivatives of the Hsp90 inhibitor CCT018159 / X. Barril, M Beswick, A. Collier [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 2543 – 2548.

81. Dymock, B. W. Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design / B. W. Dymock, X. Barril, P. A. Brough [et al.] // Journal Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 13. – P. 4212 – 4215.

82. Cheung, K.-M. J. The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors matthews / K.-M. J. Cheung Med, T. P. Matthews, K. James [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 3338 – 3343.

83. Brough, P. A. 3-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-pyrazole-4-carboxamides as inhibitors of the Hsp90 molecular chaperone / P. A. Brough, X. Barril, M. Beswick [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 5197 – 5201.

84. Le'vai, A. Synthesis of pyrazolyl-2-pyrazolines by treatment of 3-(3-aryl-3-oxopropenyl)-chromen-4-ones with hydrazine and their oxidation to

bis(pyrazoles) / A. Le´vai, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2004. – P. 4672 – 4679.

85. Alam, M. J. A Review on Pyrazole chemical entity and Biological Activity / M. J. Alam, O. Alam, P. Alam, M. J. Naim // International Journal of Pharma Sciences and Research. – 2015. – Vol. 6, № 12. – P. 1433 – 1442.

86. Jadhav, R. K. Synthesis and Screening of Fluoro Substituted Pyrazolyl Benzoxazoles / R. K. Jadhav, A. B. Nikumbh, B. K. Karale // Oriental journal of chemistry. – 2015. – Vol. 31, № 2 – P. 967 – 972.

87. Joshia, N. S. Synthesis and Characterization of New Biologically Active 2-(1,3-Disubstituted pyrazolyl) chromones and Corresponding Pyrimidine, Thiopyrimidine, Pyrazolyl Derivatives / N. S. Joshia, B. K. Karalea, S. B. Bhirudb, C. H. Gilla // J. Heterocycl. Chem. – 2004. – Vol. 41. – P. 541 – 548.

88. Benzo- $\gamma$ -pyrones. Part 13. Reaction of chromone (I) and its methyl derivatives (X) with thiosemicarbazide Maib, P.; Jerzmanowska, Z.; Polish J. of Chemistry. – 1987. – Vol. 61. – P. 111 – 122.

89. Zhuang, S. One-Pot Synthesis of Phenyl-benzylketone Thiosemicarbazone Schiff Bases / S. Zhuang, Y. He, C. Zhang, R. Gao, Z. Zhang // Chinese J. of organic chemistry. – 2010. – Vol. 30. – P. 299 – 302.

90. Jamode V. S. Synthesis of 3,5-Diaryl-4-aryl-1-substituted Pyrazoles / S. D. Jawanjai, V. S. Jamode // Asian Journal of Chemistry. – 2006. Vol. 18, № 4 – P. 2712 – 2716.

91. Самигулина, А. И. Закономерности формирования супрамолекулярных структур в кристаллах производных бензодиазепинов и терминальных эфиров глицерина [Текст]: дис. канд. хим. наук: 02.00.04 / Самигулина Аида Ильдусовна; институт орган. и физ. хим. им. А.Е. Арбузова. – Казань, 2015. – 195 с.

92. Sternbach, L.H. The discovery of flibrium / L.H. Sternbach // Agents and Actions. – 1972. – Vol. 2. – P. 193 – 196.

93. Sternbach, L. H. The benzodiazepine story / L.H. Sternbach // J. Med. Chem. – 1979. – Vol. 22, № 1. – P.1 – 7.

94. Grossi, G.C. 1,5-Benzodiazepines: Part XIII. Substituted 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin-5-amines and 4H-imidazo[1,2-a][1,5]benzodiazepin-5-amines as analgesic, anti-inflammatory and antipyretic agents with low acute toxicity / G. Grossi, M.D. Braccio, G. Roma, V. Ballabeni, M. Tognolini, F. Calcina, E. Barocelli // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37, № 12. – P.933 – 944.

95. El-Rabbat, N.A. Study of certain 1,5-benzodiazepine derivatives as acid-base indicators / N.A. El-Rabbat, A.F. Youssef, N.M. Omar // Analyst. – 1980. – V.105. – P.165 – 169.

96. Обыденнов, Д. Л. Взаимодействие 6-замещенных 4-пирон-2-карбоновых кислот с о-фенилендиамином. Синтез и строение 3-(1H-1,5-бензодиазепин-2(3H)-илиденметил) хиноксалин-2(1H)-онов / Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2015. № 51. – С. 281 – 290.

97. Gundibasappa, K.N. An Efficient Synthesis of 1,5-Thiadiazepines and 1,5-Benzodiazepines by Microwave-Assisted Heterocyclization / K.N. Gundibasappa, P.V. Vijayavittala, S.R. Koodamara, M.M. Kittappa // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. - Vol. 22 – P. 2797 – 2806.

98. Gabor, S. 2,3-Benzodiazepine-type AMPA receptor antagonists and their neuroprotective effects / S. Gabor, V. Miklos, S. Geza, K. Szabolcs, K. Gabor, A. Mihaly, G. Zoltan, L. Istvan, B. Jozsef, S. Gyula, S. Michael, G. Laszlo, Jr. Harsing // Neurochemistry International. – 2008. – Vol. 52. – P.166 – 183.

99. Agrawal N.N., Soni P.A. Synthesis of pirazole and isoxazole in triethanolamine medium / N.N. Agrawal, P.A. Soni // Indian Journal of Chem. – 2007. – Vol. 46B. – P. 532 – 534.

100. Wankhade B.B., Chincholkar M.M. Effect of solvent in the synthesis of 4-arylisoxazolines / B.B. Wankhade, M.M. Chincholkar // Asian Journal of Chem. – 2000. – Vol.12. – P. 1243 – 1246.

101. Shokol, T.V., Gorbulyenko, N.V., Frasinuk, M.S., Khilya, V.P. Synthesis of 6-isoxazolyl derivatives of 4-methylumbelliferone / T.V. Shokol, N.V. Gorbulyenko, M.S. Frasinuk, V.P. Khilya // Chem. of Natur. Compd. – 2017. – Vol.53. – P. 642 – 645.

102. An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles / O.A. Lozinski, T.V. Shokol, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin, V.P. Khilya // Chem. of Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol.54. P. 96-99.

103. An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles / O.A. Lozinski, T.V. Shokol, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin, V.P. Khilya // Chem. of Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol.54. P. 96 – 99.

104. Chagarovsky, A.O. Simple assembly of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles via ring closure–ring opening domino reaction of 3-acyl-4,5-dihydrofurans with hydrazines and hydroxylamine / A. O. Chagarovsky, E. M. Budynina, O.A. Ivanova, V.B. [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2016. – Vol.14. – P. 2905 – 2915.

105. Aline A. N. de S. Synthesis of 3,5-Diarylisoxazole Derivatives and Evaluation of in vitro Trypanocidal Activity / A.N. de Souza Aline, V.F. Xavier, G.S. Coelho, A.S. [et al.] // J. Braz. Chem. Soc. – 2018. – Vol.29. – P. 269 – 277.

106. Зефирюв Ю.В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю.В. Зефирюв // Кристаллография. 1997. – Т. 42. – № 5. – С. 936 – 958.

107. Brito, de A.C.F. Synthesis, crystal structure, photophysical properties and theoretical studies of a novel bis(phenylisoxazolyl) benzene derivative / A.C.F. de



Brito, R.S. Correa, A.A. Pinto, M.J.S. Matos, J.C. Tenorio, J.G. Taylor, T. Cazati // *J. of Molecular Structure.* – 2018. – T. 1163. – P. 197 – 204.

108. Sayahi, M. H. Catalyst-free three-component synthesis of 2-amino-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles under solvent-free conditions / M. H. Sayahi, S. J. Saghanezhad, M. Mahdavi // *Chem. of Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol.55. № - 8. P. 725 – 728.

109. Balalaie, S. Synthesis of Functionalized Dihydropyrido [2,3-d] pyrimidines in Aqueous Medium / B. Saeed, E. Hamed, M. Saber [et al.] // *SynOpen.* – 2018. – Vol.2. P. 1–5.

110. Xinwei, H. FeCl<sub>3</sub>-promoted Tandem 1,4-Conjugate Addition/6-endo-dig Cyclization/Oxidation of Propargylamines and Benzoylacetoneitriles/Malononitrile: Direct Access to Functionalized 2-Aryl-4H-chromenes / X. He, H. Wang, X. [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. Vol.00. P. 1 – 11.

111. Saito T., Ogawa S., Takei N., Kutsumura N., Otani T. Palladium-Catalyzed Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of 4-Alkylidene-4H-3,1-benzoxazines from N-Acyl-o-alkynylanilines // *J. Org. Letters.* – 2011. – V.13, №5. – P. – 1098.

112. Milos, I. Novel 1,4-benzoxazine and 1,4-benzodioxine inhibitors of angiogenesis / I. Milos, I. Janes, D. Petra, M. Peter, B. Andrej, L. Sandre, K. Danijel // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 160.

113. Zhang, P. Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines / P. Zhang, E. A. Terefenko, A. Fensome, Z. Y. Zhang, J. R. Cohen, J. Wrobel // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12. – P. 787.

114. Zhang Z., Molecular and pharmacological properties of a potent and selective novel nonsteroidal progesterone receptor agonist tanaproget / Z. Zhang, A. M. Olland, Y. Zhu [et. al] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 28468.

115. Charmantray F., Demeynynck M., Carrez D., Croisy A., Lansiaux A., Bailly C., Colson P. 4-Hydroxymethyl-3-aminoacridine Derivatives as a New Family of Anticancer Agents // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46. – P. 967.

116. Gala F., Dauria M. V., De Marino S., Sepe V., Zollo F., Smith C. D., Keller S. N., Zampella A. Jaspamide M-P: new tryptophan modified jaspamide derivatives from the sponge *Jaspis splendans*. // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. №1. – P. 51.

117. Gaulton, A. ChEMBL: a large scale bioactivity database for drug discovery / A. Gaulton // *Nucleic Acids Research*. – 2012 – Vol. 40. – P. – 1100 – 1107.

118. Wishart D.S., Knox C., Guo A.C. A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets / D. S. Wishart, C. Knox, A.C. Guo // *Nucleic Acids Research*. – 2008. – Vol. 36. – P. 901 – 906.

119. Hughes E.C., Titherley A.W. 6-Bromo-2-phenyldihydro-1,3-benzoxazine-4-one and related derivatives / E.C. Hughes, A.W. Titherley // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1911. – Vol. 99. – P. 23 – 29.

120. Ingle, V. N.; Padwad, M. J. *Indian Chem. Soc.* 1999, 76, 161.

121. Ingle, V. N. *J. Indian Chem. Soc.* 1988, 65, 852.

122. Nagaraja, N. G.; Vaidya, V. P.; Rai, K. S.; Mahadevan, K. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181. – P. – 2797.

123. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* – 2008. – Vol. A64. – P. 112 – 122.

124. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – Vol. C71. – P. 3 – 8.