

Міністерство освіти і науки України
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА

На правах рукопису

РУСНАК ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

УДК 547.587.51 + 547.831 + 667.287.4 + 544.18

**СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ 3-, (4-) АЦЕТИЛФЕНІЛ-
2Н-ХРОМЕН-2-ОНІВ ТА 1-МЕТИЛХІНОЛІН-2(1Н)-ОНУ**

02.00.03 – Органічна хімія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор

Лявинець Олександр Семенович

*Ідентичність усіх примірників
дисертації*

ЗАСВІДЧУЮ:

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*

Будішевська О.Г.



Чернівці 2016

ЗМІСТ

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ 3-АРИЛЗАМІЩЕНИХ 2H-ХРОМЕН-2-ОНІВ (Літературний огляд)	10
1.1 Методи побудови 2H-хромен-2-онового скелету	10
1.2 Арилювання 2H-хромен-2-онового скелету	18
1.3 Реакція арилювання 2H-хромен-2-онів арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу (реакція Меєрвейна)	22
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 2H-ХРОМЕН-2-ОНУ	24
2.1 Арилювання 2H-хромен-2-ону за реакцією Меєрвейна	24
2.2 Синтез на основі 3-[4-(2-бромацетил)феніл]-2H-хромен-2-ону	25
2.3 Синтез тіазольних систем з використанням трикомпонентних реакцій	28
2.4 Природа електронних переходів і спектр поглинання ціанінового барвника на основі 4-метил-1-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)-феніл]етил)піридиній броміду	33
2.5 Дослідження біологічної активності похідних 3-феніл-2H-хромен-2-онів	47
Експериментальна частина	49
РОЗДІЛ 3 МЕТОДИ СИНТЕЗУ 4-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ 2H-ХРОМЕН- 2-ОНІВ (Літературний огляд)	59
3.1 Методи синтезу похідних 4-арил-2H-хромен-2-онів	59
3.2 Арилювання 4-фенілзаміщених 2H-хромен-2-онів	64
РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ 4-ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 3-ГІДРОКСИ- 2H-ХРОМЕН-2-ОНІВ ТА ЇХ РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ	68
4.1 Хімічні перетворення 4-[4-(2-бромацетил)феніл]-3-гідрокси-2H-хромен-2-ону	69
4.2 Синтез похідних тіазолу за допомогою трикомпонентних реакцій	72
4.3 Дослідження спектрів поглинання і природи електронних переходів бісціанінового барвника на основі 1-{2-[4-(3-гідрокси-2-оксо-2H-хромен- 4-іл)феніл]-2-оксоетил}-4-метилпіридиній броміду	77
4.4 Протимікробна активність похідних 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси- 2H-хромен-2-ону	87
Експериментальна частина	88

РОЗДІЛ 5 МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-АРИЛХІНОЛІН-2(1 <i>H</i>)-ОНІВ (Літературний огляд)	99
РОЗДІЛ 6 МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ 3-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-1-МЕТИЛХІНОЛІН-2(1 <i>H</i>)-ОНУ	107
6.1 Синтез 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1 <i>H</i>)-ону та дослідження його реакційної здатності	107
6.2 Методи синтезу похідних тіазолу на основі трикомпонентних реакцій	110
6.3 Природа електронних переходів і спектри поглинання бісціанінового барвника на основі 4-метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін- 3-іл)феніл]-2-оксоетил}піридиній броміду	115
6.4 Біологічна активність гетероциклічних похідних з 1-метилхінолін- 2(1 <i>H</i>)-оновим фрагментом	123
Експериментальна частина	125
ВИСНОВКИ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	137

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

Tf ₂ O	– тріфліковий ангідрид
ДМФА	– диметилформамід
Boc	– <i>трет</i> -бутилкарбокси, -COO(CH ₃) ₃
DBU	– діазабіциклоундецен
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс
MW	– мікрохвильове опромінення
ІЧ	– інфрачервоний
Гц	– Герц
м.ч.	– мільйонна частка
T, пл.	– температура плавлення
PPA	– поліфосфатна кислота
δ	– хімічний зсув (в м.ч.)
J	– константа спин-спінової взаємодії (в Герцах)
NBS	– N-бромсукцинімід
PhMe	– толуен
NEt ₃	– триетиламін
THF	– тетрагідрофуран
P(t-Bu) ₃	– <i>трет</i> -бутилфосфін
Ph ₂ O	– дифеніловий етер
PPA	– поліфосфорна кислота

ВСТУП

Актуальність теми. Розвиток хімії гетероциклічних сполук значною мірою обумовлений ефективністю досліджень їхньої біологічної активності. П'яти- та шестичленні гетероцикли входять до складу двох третин найбільш уживаних синтетичних лікарських препаратів. У зв'язку з цим зростає зацікавлення похідними 2*H*-хромен-2-онів (кумаринів), оскільки вони є структурною основою значної кількості природних сполук, що володіють широким спектром фармакологічних властивостей, а також похідними хінолін-2(1*H*)-онів, які є фрагментами багатьох алкалоїдів і біологічно активних речовин. Крім того, конструювання ціанінових барвників, що містять гетероциклічні фрагменти 2*H*-хромен-2-онів і хінолін-2(1*H*)-ону, вивчення їх оптичних спектрів, проведення квантово-хімічного аналізу природи електронних переходів є вагомим внеском у дослідження у галузі теорії кольоровості. Тому розробка нових підходів до конструювання нітрогеновмісних гетероциклічних систем на основі похідних 2*H*-хромен-2-онів і хінолін-2(1*H*)-онів, вивчення їх хімічних і біологічних властивостей – науково обґрунтована й актуальна проблема, яка має важливе теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Інституті біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Міністерства освіти і науки України і є частиною досліджень з держбюджетної теми «Синтез та дослідження біологічної, каталітичної й антиоксидантної активності нових похідних аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних систем», № держреєстрації 0111U001290.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягала у розробці способів синтезу N-, S-вмісних гетероциклів на основі 3-(чи 4-) (4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-ону і 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону, дослідженні їх структури, фізико-хімічних властивостей та біологічної активності.

Для досягнення цієї мети передбачалося виконати такі завдання:

- здійснити арилювання 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону та 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону 4-ацетилфеніл діазоній хлоридом у купро-каталітичних умовах;
- із продуктів арилювання одержати відповідні бромкетони і дослідити їх у реакціях алкілювання, конденсації та гетероциклізації;
- на основі четвертинних солей піридинію здійснити синтез моно- та бісціанінових барвників і вивчити їхні властивості;
- здійснити квантово-хімічний аналіз природи електронних переходів і на його основі провести інтерпретацію спектральних даних;
- виконати квантово-хімічні розрахунки оптимізованої геометрії барвників;
- дослідити біологічну активність синтезованих сполук.

Предмет дослідження: реакції алкілювання, конденсації та гетероциклізації у синтезі N-, S-вмісних гетероциклів на основі 3-(чи 4-) (4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-ону і 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону.

Об'єкт дослідження: похідні кумарину, 3-гідроксикумарину, 2-хінолону, 4-аміноацетофенон, ціанінові барвники.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ЯМР ^1H і ^{13}C , електронна та ІЧ-спектроскопія), квантово-хімічні розрахунки, елементний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Досліджено взаємодію 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону та 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону з 4-ацетилфеніл діазоній хлоридом і показано, що 2*H*-хромен-2-оновий та 1-метилхінолін-2(1*H*)-оновий цикли арилюються у положення 3, а 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-оновий цикл – у положення 4.

З'ясовано, що одержані 3-(4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-он, 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он, 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-он легко бромуються в оцтовій кислоті з утворенням відповідних

α -бромокетонів, які при взаємодії з піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном і трифенілфосфіном утворюють четвертинні солі.

Показано, що взаємодія 4-бромацетилфенілзаміщених кумаринів і 2-хінолону з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином, 2-амінотіазолом і 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолом є зручним способом формування гетероциклічних систем тіазолу, імідазо[1,2-*a*]тіазолу, імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину та триазолотіадіазинів.

Розроблено умови трикомпонентної реакції 4-ацетилфенілзаміщених кумарину і 2-хінолону з тіосемікарбазидом, 4-хлорофенацилбромідом, 3- α -бромацетил-2*H*-хромен-2-оном та монохлороцтовою кислотою, що дало змогу за одну стадію одержувати сполуки з тіазольним і тіазолоновим фрагментами.

Встановлено, що одержані α -бромокетони з кумариновим та хінолоновим фрагментами вступають у трикомпонентну реакцію з аміном (4-хлоранілін або бензиламін) та 4-хлорофенілізотіоціанатом, в результаті якої отримано сполуки з 2,3-дигідротіазольним циклом.

З'ясовано, що взаємодія синтезованих четвертинних солей, які містять піридиновий або 4-метилпіридиновий фрагменти із 4-диметиламіно-бензальдегідом в оцтовому ангідриді приводить до утворення моно- і бісціанінових барвників. Виявлено, що оптичні спектри бісціанінів характеризуються двома максимумами смуг поглинання, зумовлених взаємодією хромофорів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено практично зручний метод синтезу 4-ацетилфенілзаміщених похідних 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону та 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону купрокаталітичною взаємодією відповідних гетероциклів з 4-ацетилфеніл діазоній хлоридом, що зробило їх доступними реагентами для органічного синтезу та створення сполук з новими ансамблями гетероциклів. На основі одержаних четвертинних піридинієвих солей здійснено синтез моно- і бісціанінових барвників. Знайдено

сполуки, які характеризуються значною антимікробною та протигрибковою активністю.

Особистий внесок здобувача полягає у пошуку літературних джерел і аналітичній обробці наукової літератури, плануванні та здійсненні експерименту, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови та структури сполук, обробці результатів біологічних досліджень. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. О.С. Лявинцем і проф. П.І. Ягодинцем.

Інтерпретація спектральних даних синтезованих сполук проводилася спільно з проф. М.Д. Обушаком (завідувач кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка).

Квантово-хімічні розрахунки ціанінових барвників виконані сумісно з д.х.н. О.Д. Качковським (Інститут органічної хімії НАН України) та к.х.н., доцентом Д.О. Мельником (кафедра хімії фармацевтичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету).

Біологічні дослідження здійснено у співпраці з О.В. Бліндером (відділ медико-біологічних проблем ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя» Міністерства охорони здоров'я України (м. Чернівці).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на VI International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Харків, 2012р.), V і VI Всеукраїнських наукових конференціях «Домбровські хімічні читання» (Ніжин 2012 р.; Чернівці 2015 р.), II Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (Ніжин, 2013 р.), Національній науково-технічній інтернет-конференції «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013 р.), 4th International Conference of Young Scientists “Chemistry Today – 2014” (Єреван, 2014 р.), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу

біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014 р.), Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2016 р.).

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладено у шести статтях, з них 1 стаття у фаховому виданні України, 4 статті у виданнях іноземних держав та 1 стаття в інших виданнях, а також в одному патенті на корисну модель та тринадцяти тезах доповідей на конференціях.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, що нараховує 169 найменувань. Загальний обсяг дисертації 156 сторінок, містить 11 таблиць і 14 рисунків.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ СИНТЕЗУ 3-АРИЛЗАМІЩЕНИХ 2*H*-ХРОМЕН-2-ОНІВ

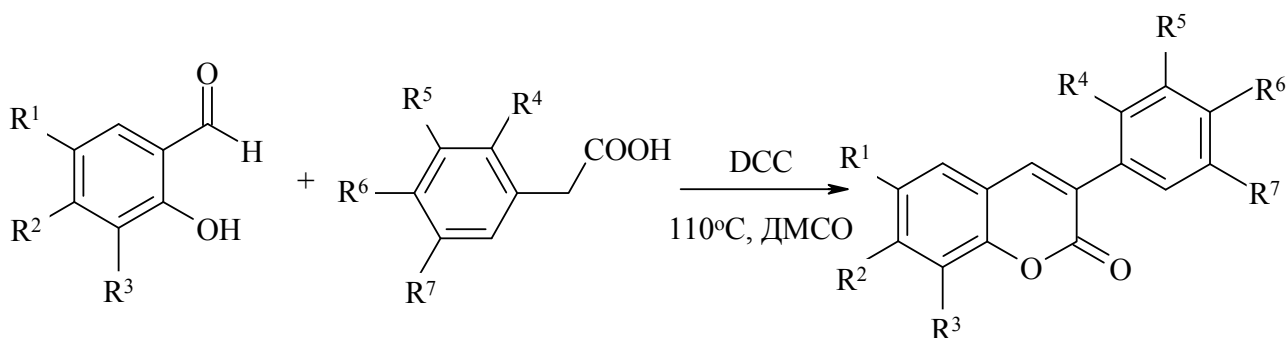
(Літературний огляд)

Відомо, що 2*H*-хромен-2-они є природними сполуками, які проявляють значну біологічну активність [1-16] і тому синтез та дослідження їх властивостей представляє великий інтерес. Цікавими об'єктами серед такого типу сполук є 3-арилзаміщені 2*H*-хромен-2-они, як природного походження, так і їх синтетичні аналоги. Такі речовини проявляють широкий спектр фармацевтичних властивостей.

1.1 Методи побудови 2*H*-хромен-2-онового скелету

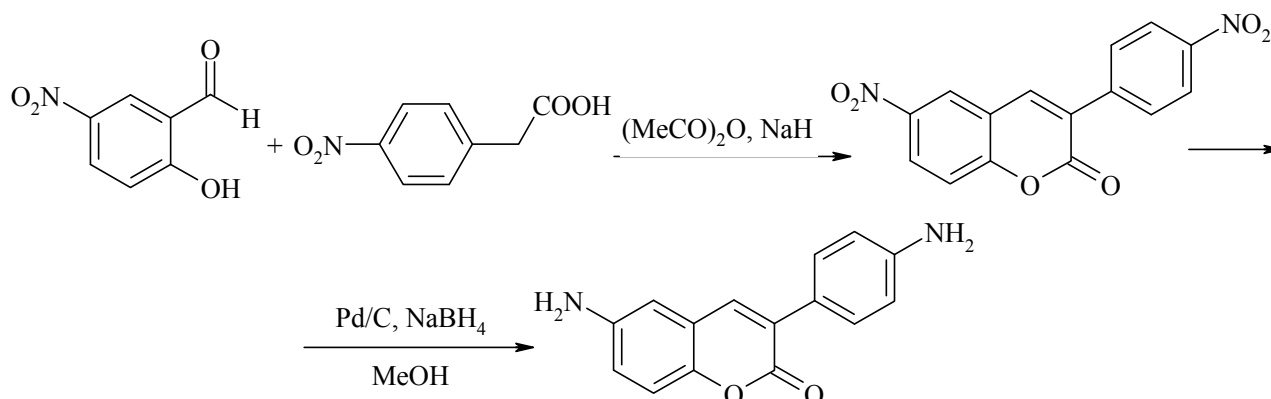
В основі описаних методів синтезу 3-арилпохідних 2*H*-хромен-2-онів лежать реакції взаємодії саліцилових альдегідів з фенілоцтовими кислотами за наявності каталізатора *N,N'*-дициклогексилкарбодііміда (DCC), як дегідратуючого агента в диметилсульфоксиді (ДМСО).

Авторами [17-31] показано, що взаємодія заміщених саліцилових альдегідів із фенілоцтовими кислотами призводить до утворення 3-арилпохідних-2*H*-хромен-2-онів.

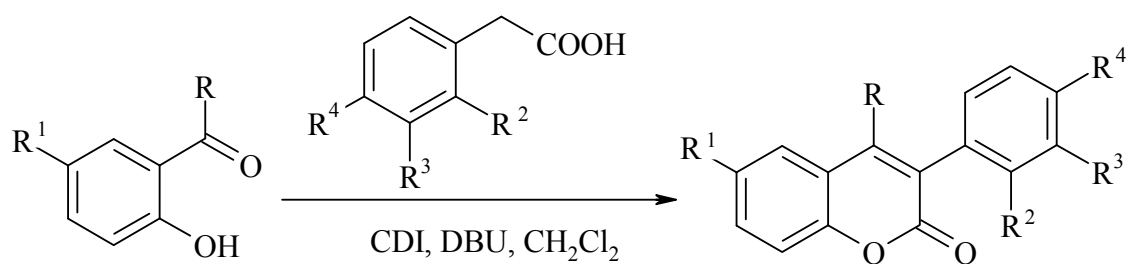


R¹=H, Me, OMe, Br, NO₂, CHO, Cl; R²= H, Me, *n*-Bu; R³= H, OH, Me, OMe, OEt, CHO, *iso*-Pr, *втор*-Bu, *трет*-Bu; R⁴=H, Me, OMe; R⁵=H, Me, OMe; R⁶= H, Me, OMe, Br, Cl, SMe; R⁷= H, Me, OMe.

Описано ряд методів одержання 3-арилзаміщені 2*H*-хромен-2-онів з використанням інших каталізаторів. Встановлено [32], що взаємодія 5-нітросаліцилового альдегіду із 4-нітрофенілоцтовою кислотою, яка протікає в оцтовому ангідриді та за наявності натрій гідриду призводить до утворення 6-нітро-3-(4-нітрофеніл)-2*H*-хромен-2-ону, при наступному відновленні нітрогрупи за допомогою Pd/C та NaBH₄ утворюється 6-аміно-3-(4-амінофеніл)-2*H*-хромен-2-он.

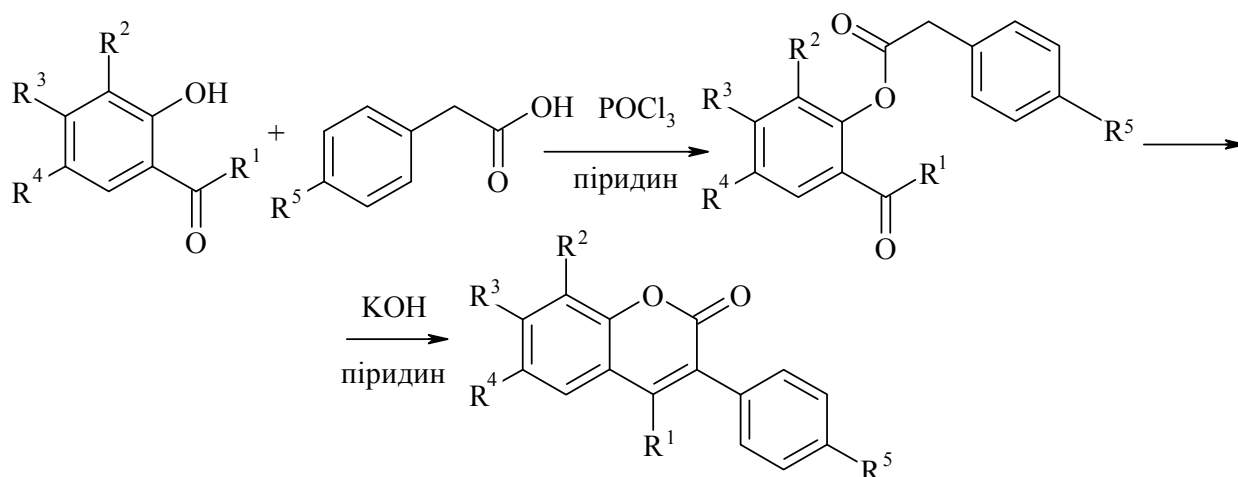


Показано, що взаємодія заміщених 2-гідроксиацетофенонів з відповідними фенілоцтовими кислотами за наявності каталізатора 1,1-карбонілдіімідазолу (CDI) та органічної основи DBU, приводить до утворення 3-арилпохідних 2*H*-хромен-2-ону [33].



R = H, Me; R¹ = H, Cl, Br; R² = H, OMe, Br; R³ = H, OMe; R⁴ = Br, OH, OMe, NO₂.

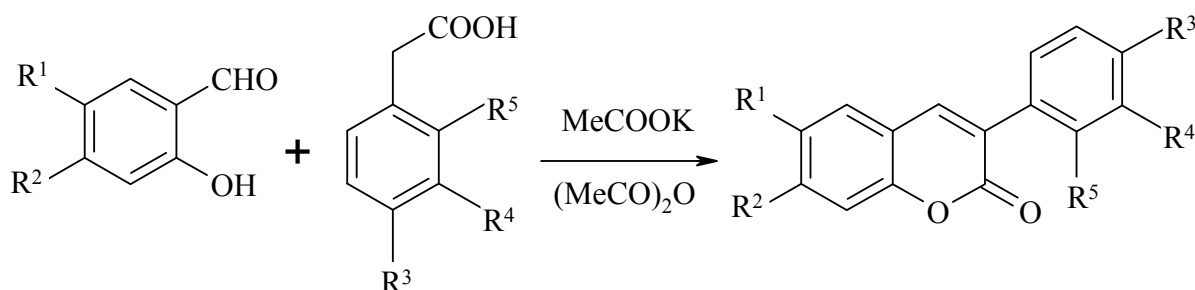
Синтез 3-арилпохідних 2*H*-хромен-2-онів здійснено взаємодією саліцилових альдегідів з арилоцтовими кислотами, що приводить до одержання естерів 2-арилацетоксисаліцилового альдегіду, які в подальшому за наявності КОН в піридині перетворюються у відповідні кінцеві продукти. Аналогічна реакція здійснена на основі 2-гідроксиацетофенонів [34].



$R^1 = \text{H, Me, OMe}$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$; $R^3 = \text{H, OMe, Me}$; $R^4 = \text{H, Cl, Me}$; $R^5 = \text{H, OMe}$.

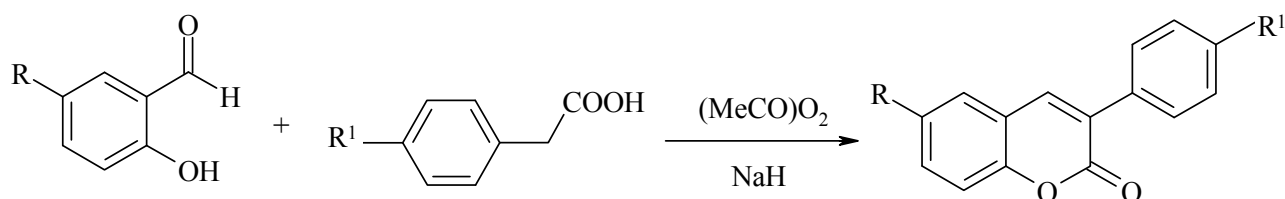
У роботі [35] здійснено синтез 4,7-дигідрокси-3-(4-хлоро(метокси)феніл)-2*H*-хромен-2-онів з використанням 2',4'-дигідрокси-2-(4-хлоро(метокси)феніл)ацетофенонів і метилхлороформіату. Циклізація відбувається в ацетоні і за наявності безводного поташу.

Взаємодією заміщених саліцилових альдегідів і відповідних фенілоцтових кислот в оцтовому ангідриді і за наявності калій ацетату одержано ряд 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів [36].



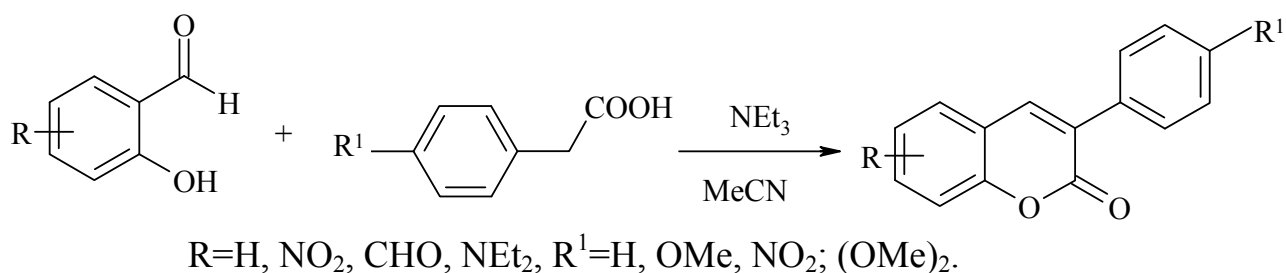
$R^1 = \text{H, OCOMe}$, $R^2 = \text{H, OCOMe}$; $R^3 = \text{H, OCOMe}$; $R^4 = \text{H, OCOMe}$; $R^5 = \text{H, OCOMe}$.

Синтез 3-арилзаміщених кумаринів здійснений взаємодією саліцилових альдегідів з арилоцтовими кислотами, який протікає в оцтовому ангідриді і за наявності натрій гідриду [37].

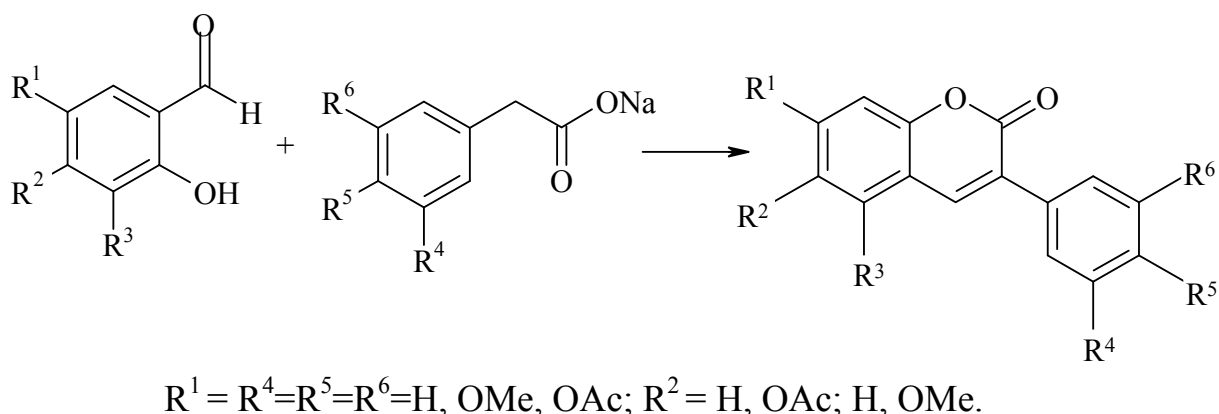


$R = \text{NO}_2, \text{Me, OMe}$; $R^1 = \text{Me, OMe, NO}_2$.

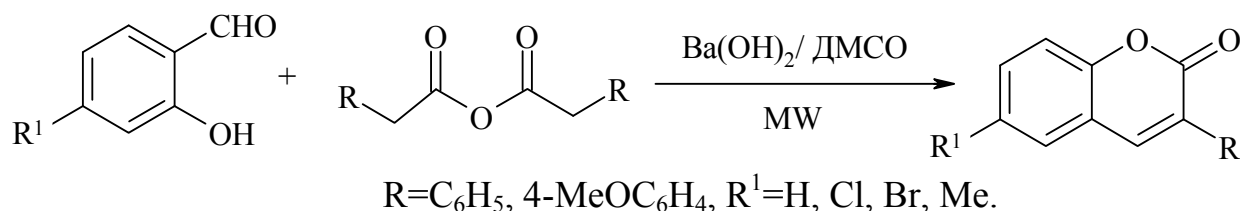
При нагріванні заміщених саліцилових альдегідів і арилоцтових кислот в ацетонітрилі та наявності 2-хлоро-1-метилпіридиній йодиду та триетиламіну утворюються 3-арилпохідні 2*H*-хромен-2-они [38].



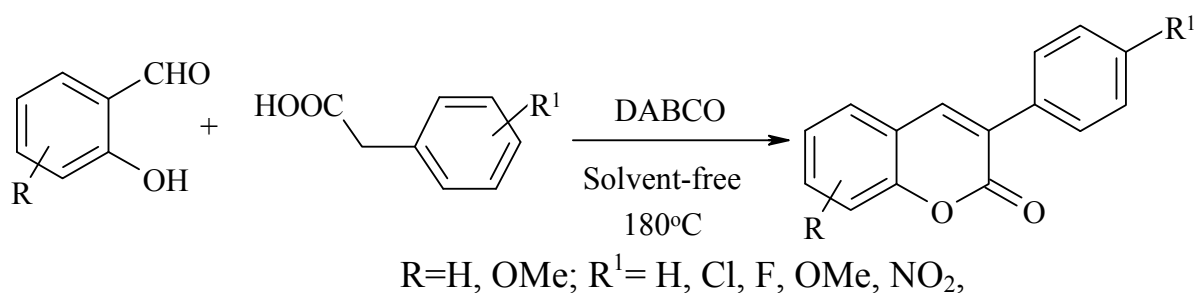
Взаємодія заміщених саліцилових альдегідів з натрієвою сіллю фенілоцтових кислот в умовах реакції Перкіна призводить до утворення 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів. Обробка сполук з ацетоксильною групою надлишком 15% розчином амоніаку супроводжується її гідролізом і утворенням відповідних гідроксизаміщених сполук [39].



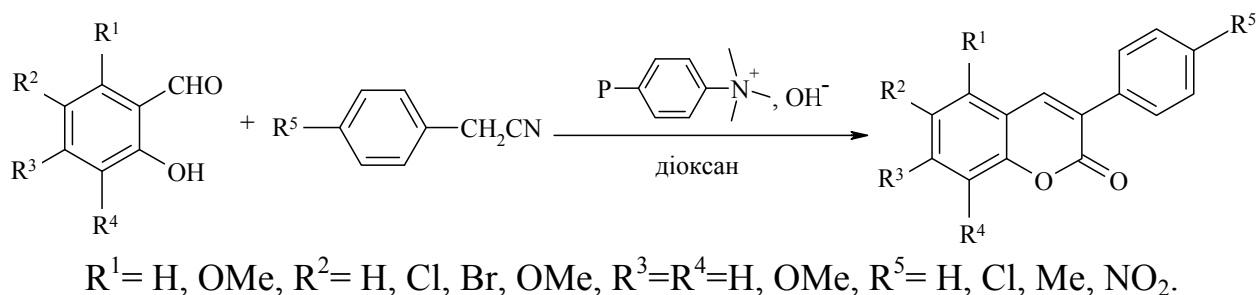
Взаємодією саліцилових альдегідів з фенілоцтовим ангідридом за наявності активованого $Ba(OH)_2$ в ДМСО і мікрохвильового опромінення одержано ряд 3-арилпохідних 2*H*-хромен-2-онів [40].



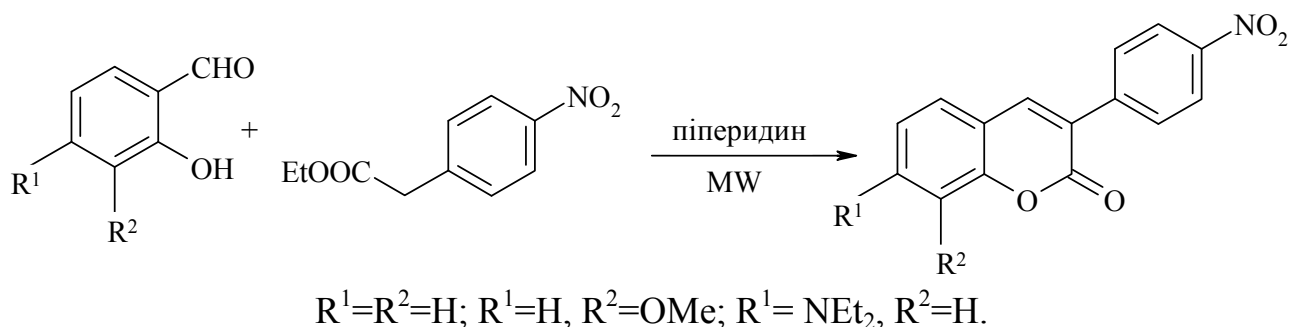
Авторами [41] одержано 3-фенілзаміщені 2*H*-хромен-2-они на основі взаємодії саліцилових альдегідів з фенілоцтовими кислотами за наявності каталізатора 1,4-дізабіцикло[2.2.2]октану (DABCO).



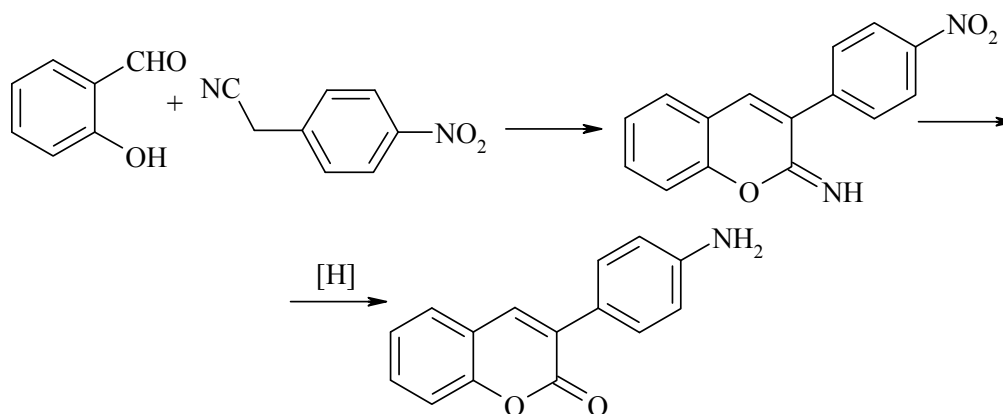
У роботі [42] розроблено нові підходи до синтезу 3-арил-2*H*-хромен-2-онів у м'яких умовах з високими виходами. Метод базується на використанні аніонних іонообмінників, важливим серед яких є амберлітовий іонообмінник, що забезпечує ефективну каталітичну дію при взаємодії саліцилових альдегідів із арилацетонітрилами.



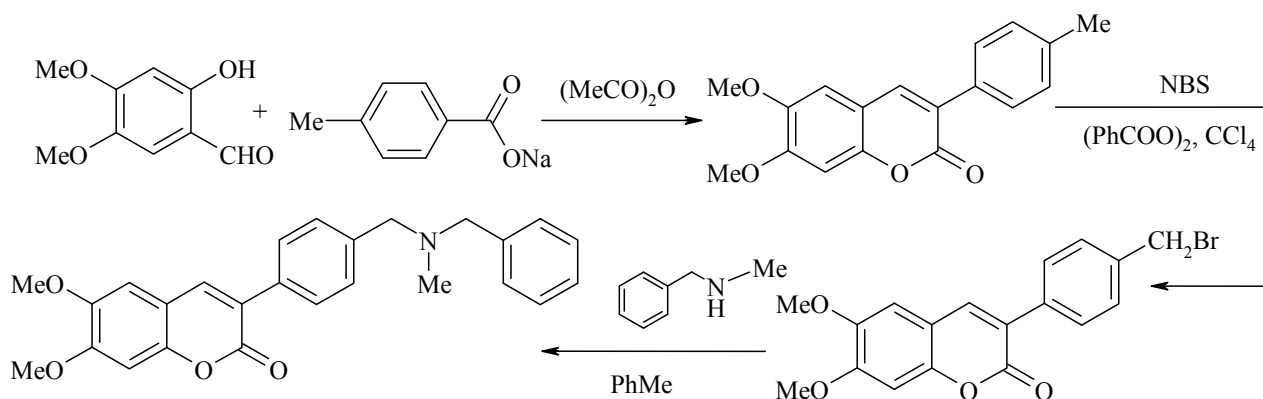
Встановлено, що похідні саліцилового альдегіду взаємодіють з відповідними етилацетатами в умовах мікрохвильового опромінення і за наявності піперидину з утворенням 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів [43].



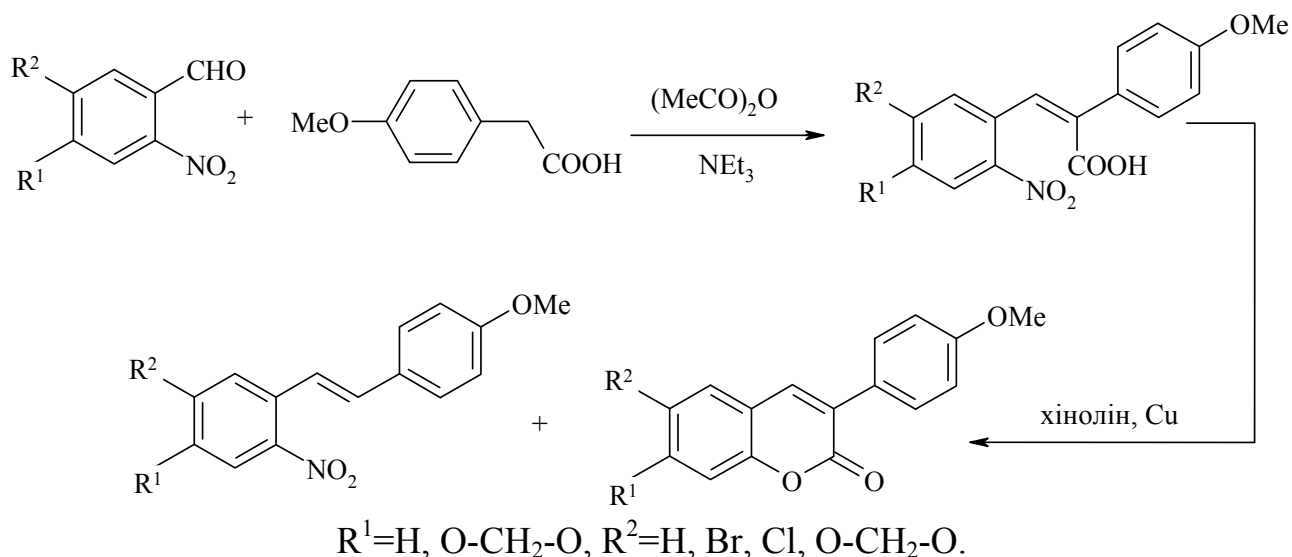
У роботі [44] здійснено синтез 3-(4-амінофеніл)-2*H*-хромен-2-ону в умовах реакції Кновенагеля конденсацією саліцилового альдегіду з 4-нітробензилціанідом. Реакція протікає з утворенням іміно-2*H*-хромену. Наступна стадія гідролізу і каталітичне відновлення нітрогрупи приводить до утворення кінцевого продукту.



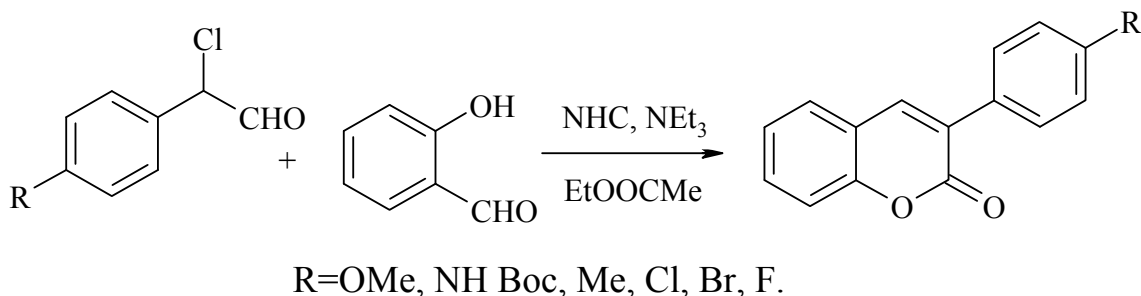
Реакцією 2-гідрокси-4,5-диметоксибензальдегіду з натрієвою сіллю 4-толуеноцтової кислоти в оцтовому ангідриді здійснено синтез 6,7-диметокси-3-(4-метилфеніл)-2*H*-хромен-2-ону. Після бромовання метильної групи одержане бромометильне похідне взаємодіє з *N*-бензил-*N*-метиламіном з утворенням сполуки, яка проявляє інгібуючі властивості відносно ацетилхолінестерази [45].



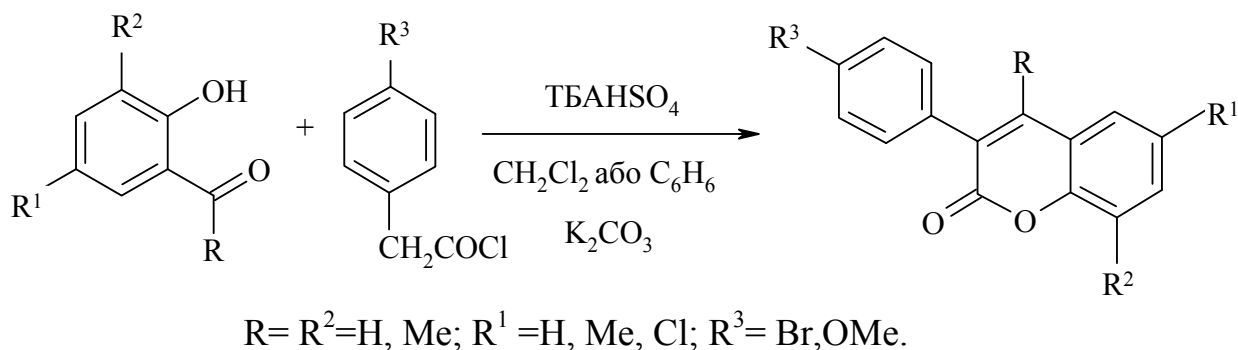
Встановлено [46], що похідні *o*-нітробензальдегідів взаємодіють з 4-метоксифенілоцтовою кислотою в оцтовому ангідриді за наявності триетиламіну з утворенням 2-(4-метоксифеніл)-3-(2-нітрофеніл)-(Z)-2-пропенових кислот, які в наступному денітроциклізуються, що було використано для одержання 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів. У даних умовах виділені 1-метокси-4-[(*E*)-2-нітрофеніл]етеніл]бензени. Обидва продукти були розділені хроматографічно з використанням силікагелю і розчинника CHCl₃.



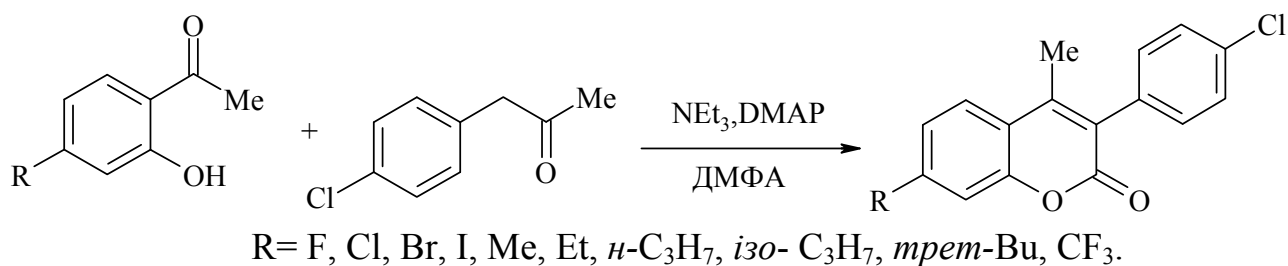
Встановлено [47], що взаємодія 2-хлоро-2-фенілацетальдегідів із саліциловим альдегідом в етилацетаті і за наявності триетиламіну та N-гетероциклічного карбена (NHC), як каталізатора, призводить до утворення заміщених 3-арилкумаринів.



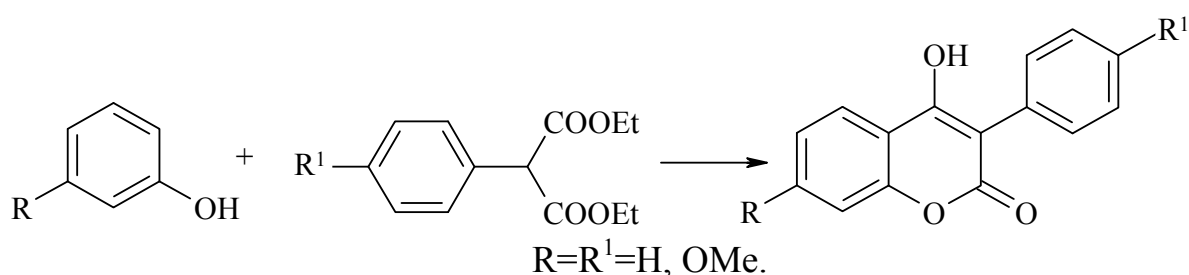
Конденсація відповідних *o*-гідроксикарбонільних сполук з фенілацетилхлоридами в умовах фазового переносу і за наявності каталізатора тетрабутиламоній гідросульфату приводить до утворення 3-арил-2*H*-хромен-2-онів [48].



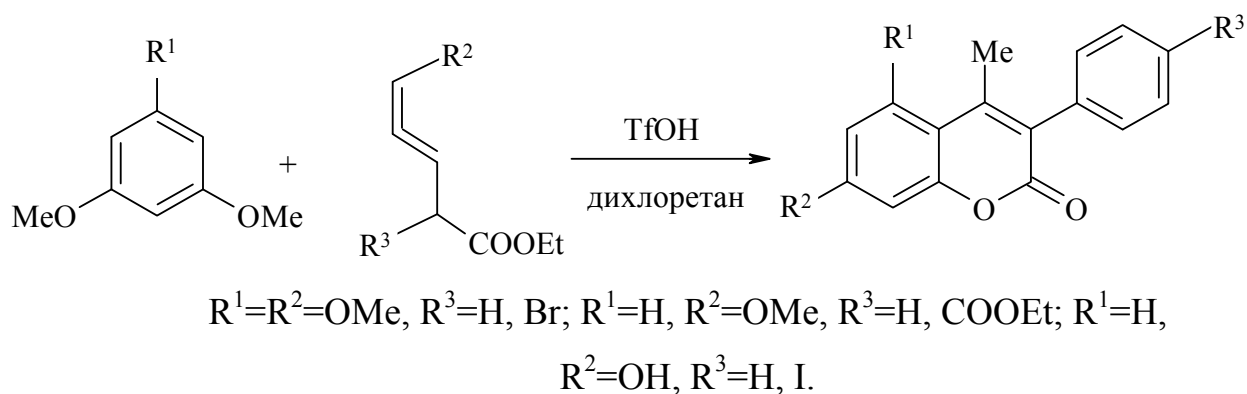
У патенті [49] описано синтез 3-фенілзаміщених 2*H*-хромен-2-онів на основі взаємодії *o*-гідроксиацетофенону з *n*-хлорофеніл-2-пропаном за наявності 4-диметиламінопіридину (DMAP).



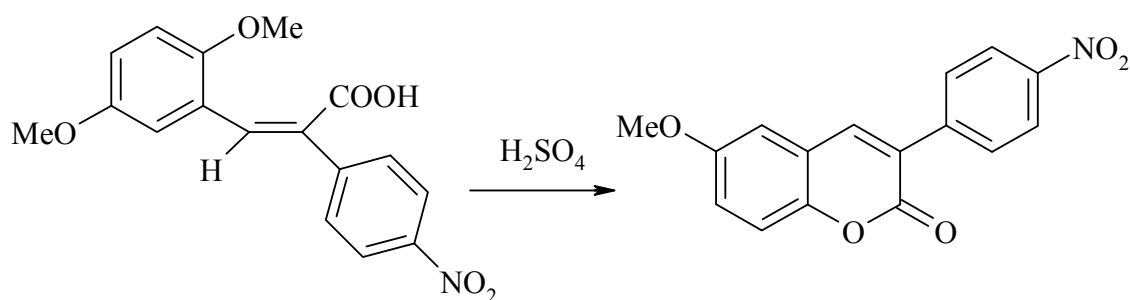
Описана конденсація арилмалонатів із заміщеними фенолами, яка протікає з утворенням 3-арил-4-гідрокси-2*H*-хромен-2-онів [50].



Конденсацією бензенів із заміщеними аленами в трифлуорометансульфоновій кислоті (TfOH) одержано похідні 3-арил-2*H*-хромен-2-онів [51].

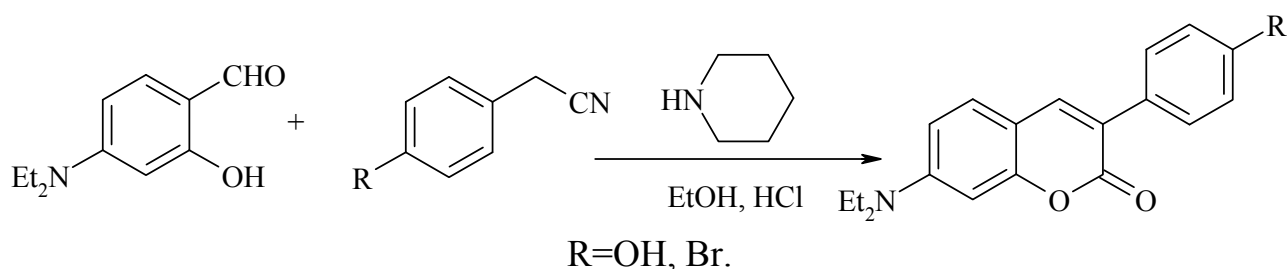


Описана [52] циклізація на основі α -(4-нітрофеніл)-*цис*-2,5-диметоксицинамової кислоти, яка протікає у концентрованій сульфатній кислоті з утворенням 3-(4-нітрофеніл)-6-метокси-2*H*-хромен-2-ону.



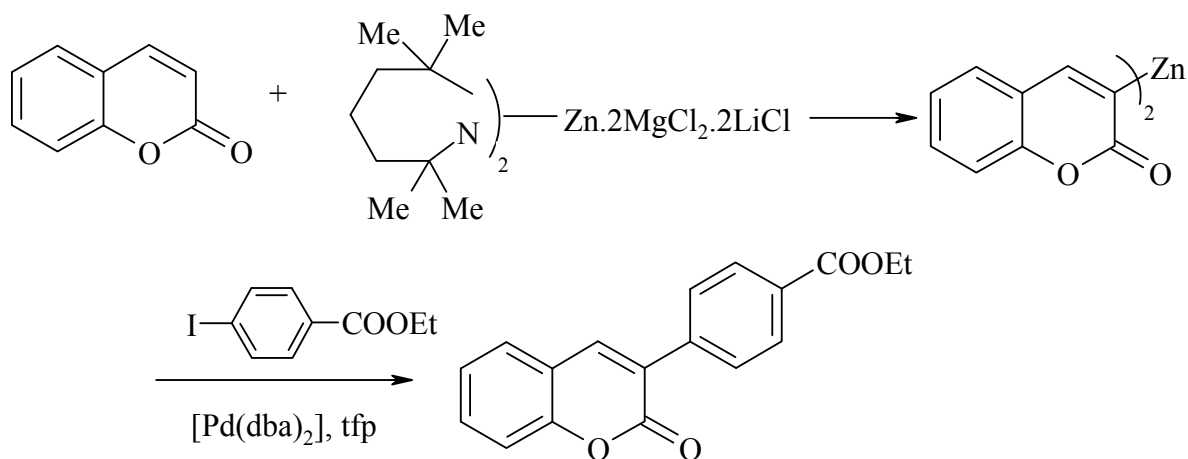
Взаємодією саліцилового альдегіду, 5-нітро(бромо)саліцилових альдегідів з 4-нітрофенілацетилхлоридом, 2,5-динітрофенілацетилхлоридом у тетрагідрофурані за наявності K_2CO_3 і в умовах ультразвукового опромінення одержано похідні 3-арил-2*H*-хромен-2-онів [53].

З метою дослідження впливу замісників у структурі 2*H*-хромен-2-ону на фотолюмінесцентні властивості авторами [54] здійснено синтез 7-(*N,N'*-діетиламіно)-3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів на основі 4-*N,N'*-діетиламіно)саліцилового альдегіду і 4-гідрокси(бромо)фенілацетонітрилів, який протікає через стадію гідролізу іміно-2*H*-хромен-2-онів.

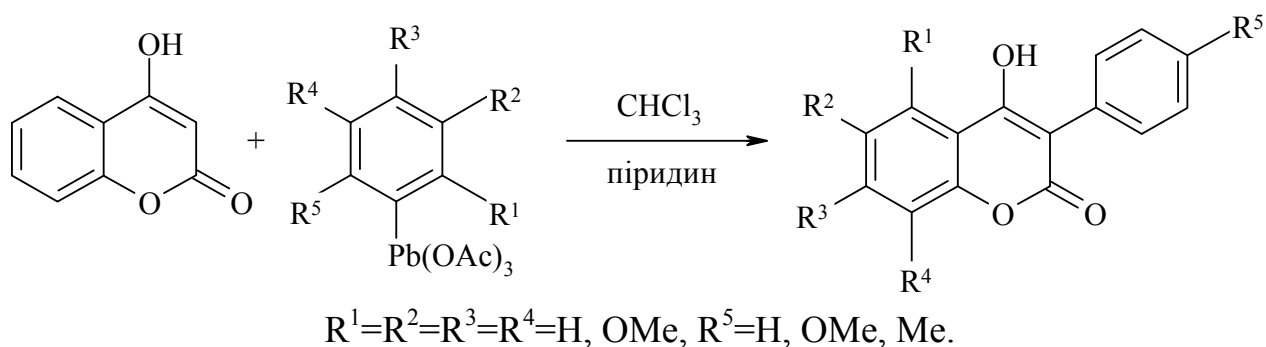


1.2 Арилювання 2*H*-хромен-2-онового скелета

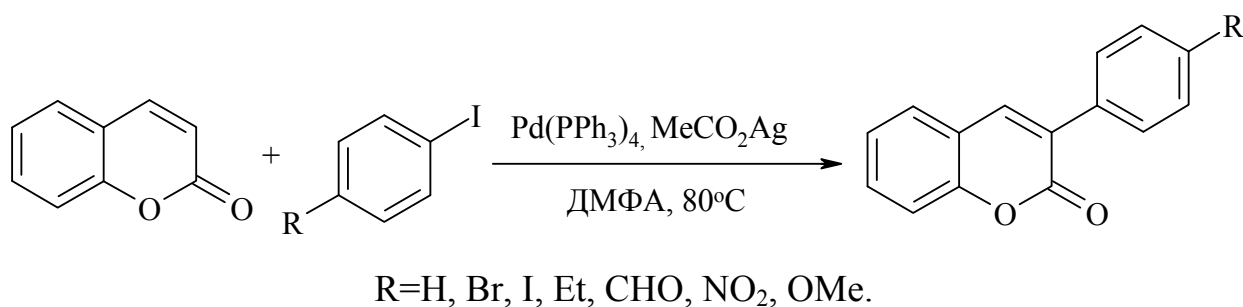
Для селективного введення арильного фрагменту в 2*H*-хромен-2-онове ядро авторами [55] використана взаємодія 2*H*-хромен-2-ону з цинкорганічною сполукою, що приводить до утворення цинковмісного 2*H*-хромен-2-ону, який в подальшому реагує з етил 4-йодобензоатом в умовах Негіші крос-сполучення за наявності каталізатора $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ і ліганда три(2-фурил)фосфана (tfp), що дало змогу отримати 3-арилзаміщений 2*H*-хромен-2-он.



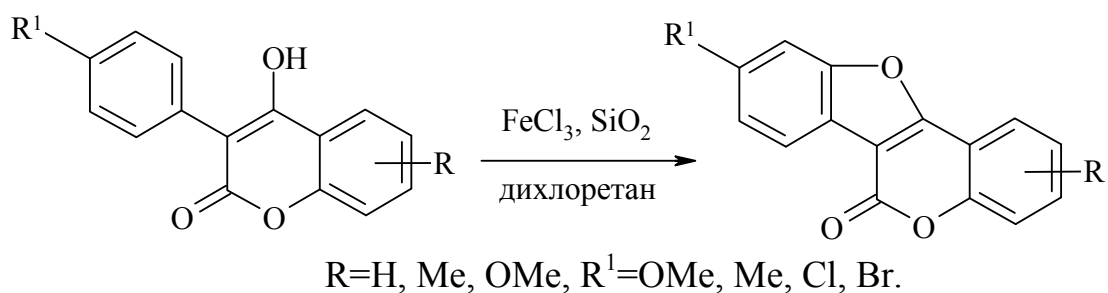
Авторами [56] показано, що взаємодією 4-гідрокси-2*H*-хромен-2-онів з арильованими триацетатами плюмбуму(IV) в суміші піридин-хлороформ утворюються заміщені 3-арил-4-гідрокси-2*H*-хромен-2-они.



Показано, що крос-сполучення між 2*H*-хромен-2-оном і арильодидами за наявності паладієвого каталізатора протікає з утворенням 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів [57].



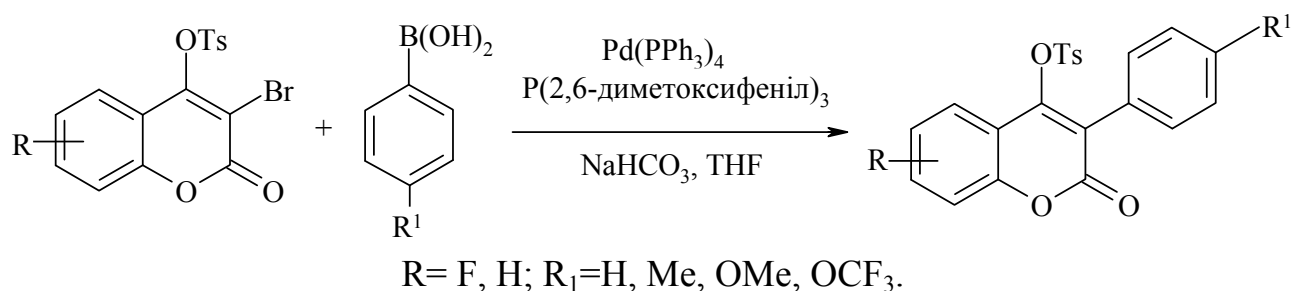
У роботі [58] 3-арил-4-гідрокси-2*H*-хромен-2-они, які одержані на основі заміщених метилових естерів саліцилових і фенілоцтових кислот використані в реакції внутрішньомолекулярної гетероциклізації, що протікає в дихлоретані і за наявності $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$, в результаті чого одержано ряд 6*H*-бензофуоро[3,2-*c*]-хромен-6-онів.



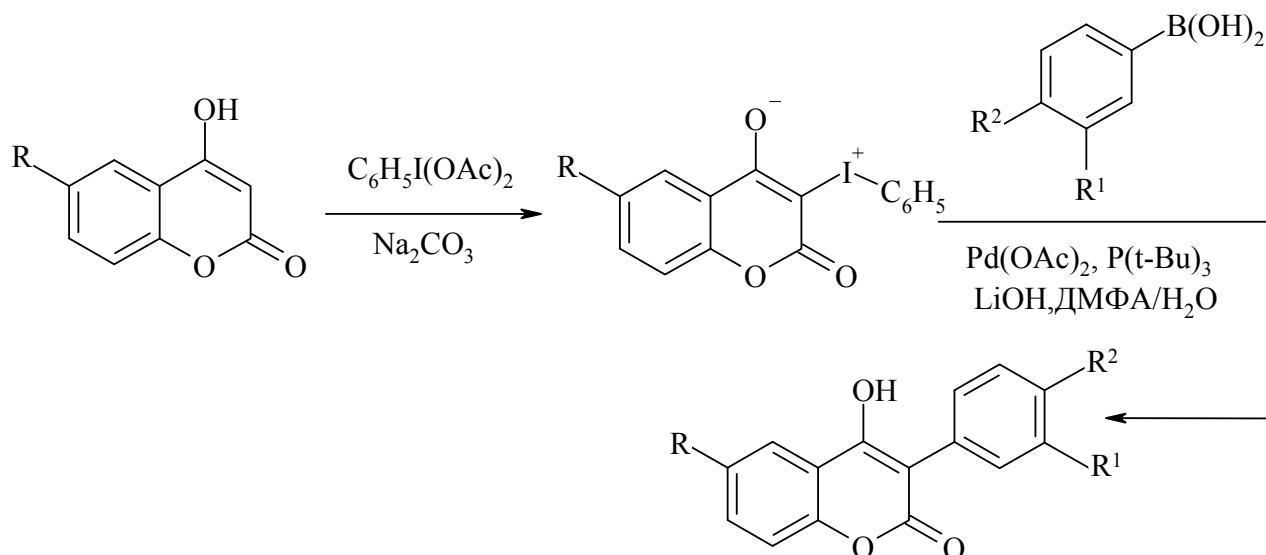
Для функціоналізації похідних *2H*-хромен-2-онового скелета широко використовуються каталітичні реакції крос-сполучення.

Однією з найбільш вивчених та корисних у синтетичній практиці реакцій крос-сполучення є реакція Сузукі, суть якої полягає в арилюванні арилборними кислотами арил- та гетарилгалогенідів за наявності паладієвих каталізаторів.

Взаємодією 3-бромо-4-тозилокси-*2H*-хромен-2-онів із арилборними кислотами за наявності Pd-каталізатора здійснено синтез 3-арилзаміщених 4-тозилокси-*2H*-хромен-2-онів [59].

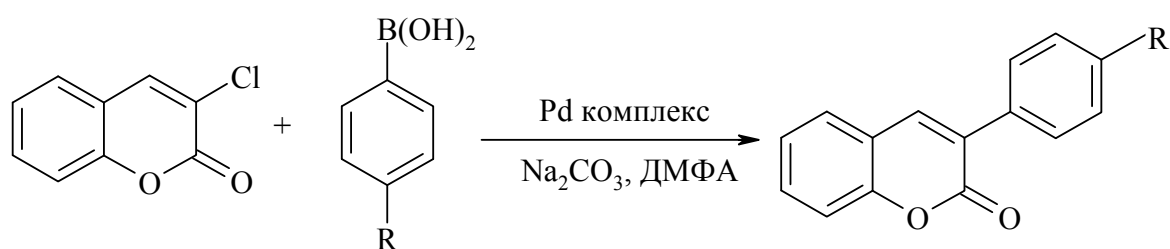


Авторами [60] описано взаємодією 4-гідрокси-*2H*-хромен-2-онів з йодобензендіацетатом, що призводить до утворення фенілідоній цвіттеріонів, які в умовах реакції Сузукі перетворюються у заміщені 3-феніл-*2H*-хромен-2-они.



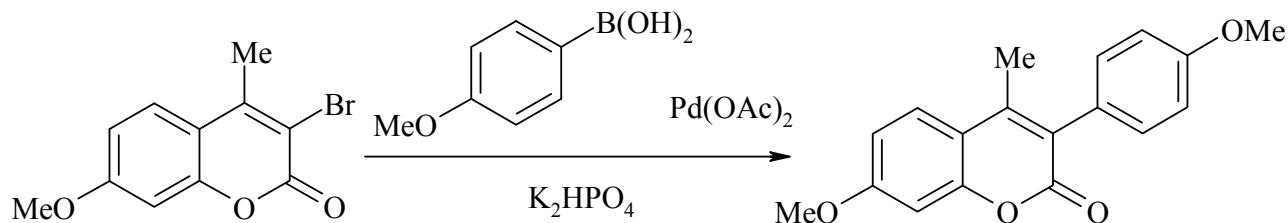
$\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}.$

Описана взаємодія 3-хлоро-2H-хромен-2-ону із заміщеними арилборними кислотами, яка відбувається за наявності каталізатора паладій $\text{N,N}'$ -біс(саліциліден)етилендіаміно [61].



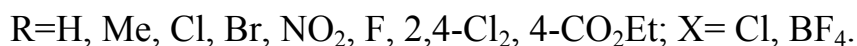
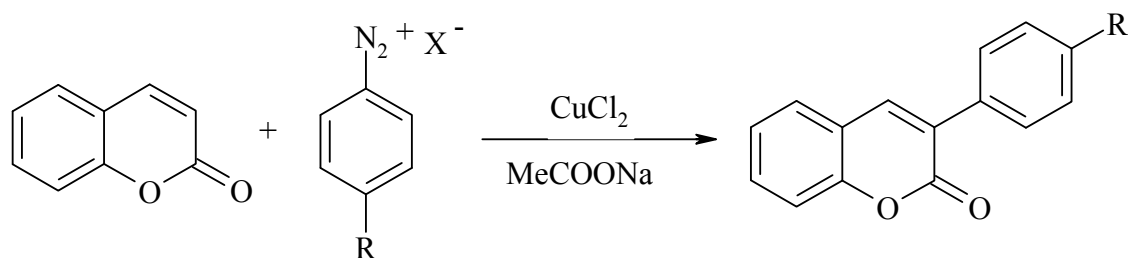
$\text{R} = \text{OMe}, \text{Me}, \text{NO}_2, \text{Cl}.$

Установлено, що заміщений 2H-хромен-2-он взаємодіє в умовах реакції Сузукі з 4-метоксифенілборною кислотою з утворенням 3-фенілзаміщеного 2H-хромен-2-ону [62].



1.3 Реакція арилювання 2*H*-хромен-2-онів арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу (реакція Меєрвейна)

Взаємодія з солями діазонію є одним із найбільш перспективних методів модифікації 2*H*-хромен-2-онів, оскільки дозволяє вводити арильний замісник безпосередньо у ядро за одну стадію. Так здійснено арилювання 2*H*-хромен-2-ону шляхом розкладу заміщених бензендіазоній хлоридів у водному ацетоні та за наявності каталізатора купрум (II) хлориду, що приводить до утворення 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів [63-67].



Реакція відбувається регіоселективно: утворюються лише продукти заміщення гідрогену арильним радикалом у третє положення.

Встановлено, що при введенні солей арендіазонію у вигляді тетрафлуороборатів реакція є триваліша, проте виходи продуктів при цьому є вищими. Переваги тетрафлуороборатів у тому, що вони є твердими і з ними легше працювати, крім того, при їх використанні не доводиться додатково регулювати рН середовища, як у випадку використання хлоридів арендіазонію. Нижчі виходи 3-арил-2*H*-хромен-2-онів при використанні хлоридів арендіазонію, ймовірно, зумовлені швидким розкладом діазосолі у водно-ацетоновому середовищі, що спричиняє ряд побічних реакцій (одна із них реакція Зандмаєра).

Введення замісника в ароматичне ядро 2*H*-хромен-2-ону не змінює регіоселективності процесу. Так 7-гідрокси-4-метил-2*H*-хромен-2-он при взаємодії з хлоридами та тетрафлуороборатами арендіазонію в умовах купрокаталізу в середовищі ДМСО-вода чи ДМФА-вода також утворює

продукти арилювання у третьому положенні. Використання таких розчинників забезпечує гомогенізацію реакційної суміші.

Описано взаємодію 4- і (7)-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону та 7-аміно-2*H*-хромен-2-ону з хлоридами арендіазонію в умовах купрокаталізу з утворенням 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів [68,69].

На основі літературного огляду можна стверджувати, що синтез 3-арил-2*H*-хромен-2-онових похідних здійснюється з використанням важкодоступних каталізаторів та вихідних сполук. Цікавим для дослідження є 3-фенілзаміщений 2*H*-хромен-2-он, в *пара*-положенні якого знаходиться ацетильна група, яка дає можливість здійснювати синтези різних гетероциклічних похідних, що стало метою наших досліджень у наступному розділі.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 2*H*-ХРОМЕН-2-ОНУ

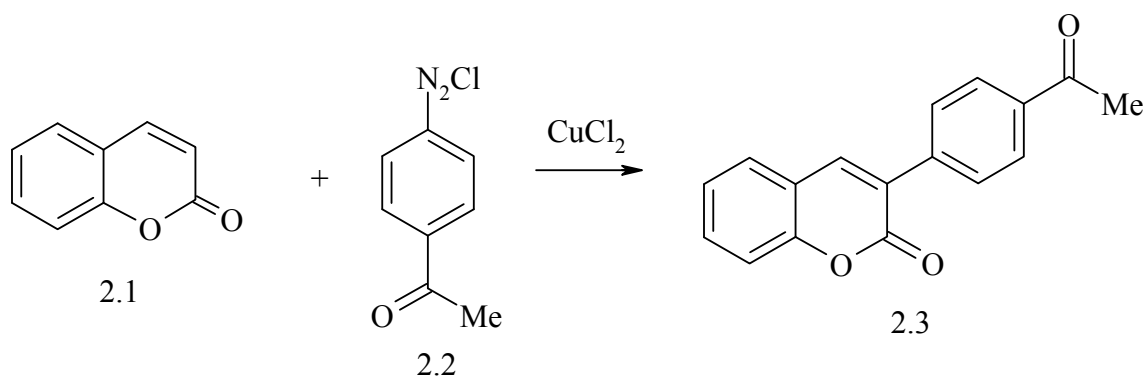
2.1 Арилювання 2*H*-хромен-2-ону за реакцією Месрвейна

Важливим в органічному синтезі є розширення меж використання відомих методів - це стосується підходів, які можуть вирішувати багато синтетичних задач, що були застосовані при плануванні багатостадійних синтезів і водночас в основі, цих методів, є застосування доступних реагентів. До таких методів відносять і реакцію арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями. Важливою є також модифікація цієї реакції, яка стосується арилювання гетероциклічної системи 2*H*-хромен-2-ону.

Методи, запропоновані для введення замісників, зокрема арильного залишку у третє положення хроменонового фрагменту, як правило, є багатостадійними і передбачають використання специфічних реагентів. Водночас, реакція арилювання є цінним синтетичним методом, що дозволяє в одну стадію при невисоких температурах і незначних сировинних затратах вводити арильні фрагменти у молекули органічних сполук, що в свою чергу можуть використовуватись в органічному синтезі для отримання продуктів, які мають практичне використання.

Метою нашої роботи є дослідження взаємодії 2*H*-хромен-2-ону з діазотованим 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом в умовах купрокаталізу, пошук оптимальних умов реакції, що забезпечували б кращий вихід арильованого продукту та одержання функціональних похідних на його основі.

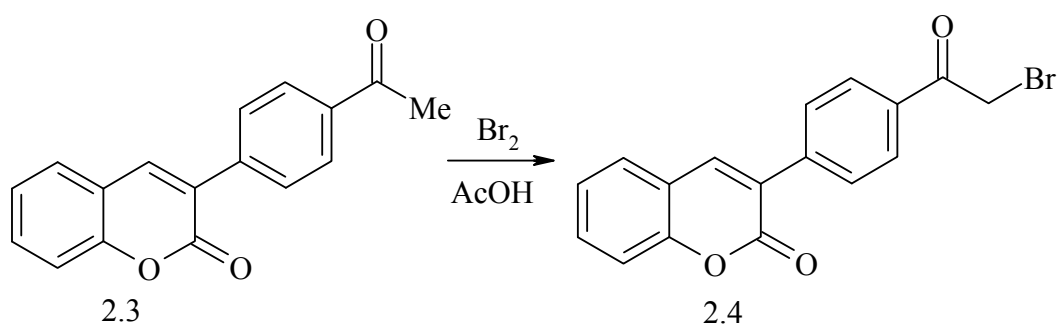
Нами здійснено арилювання 2*H*-хромен-2-ону **2.1** в умовах цієї реакції (водно-ацетонове середовище, pH=6) діазотованим аміном **2.2**, та встановлено, що хроменове кільце арилюється в третє положення і вихід продукту складає 42%.



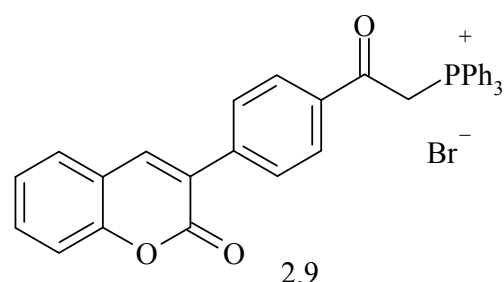
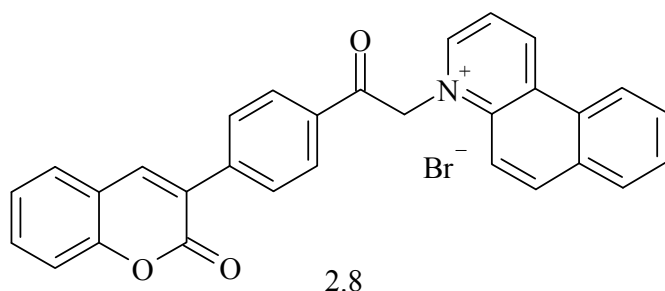
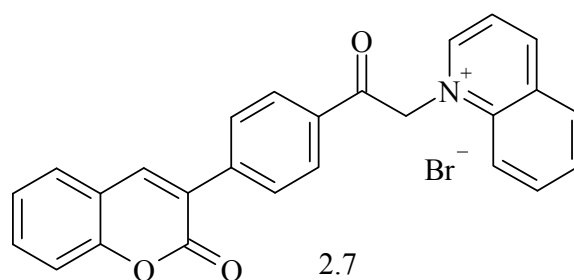
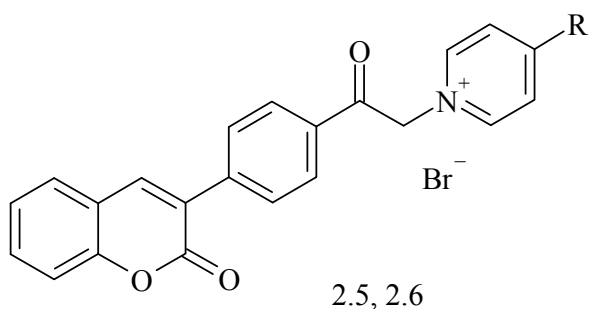
Наявність ацетильної групи надає широкі можливості для молекулярного дизайну 3-арил-2*H*-хромен-2-ону, зокрема, конструювання гетероциклів з арилхроменовим фрагментом. Про вміст ацетильної групи свідчить коливання C=O зв'язку при 1730 см⁻¹.

2.2 Синтез на основі 3-[4-(2-бромацетил)феніл]-2*H*-хромен-2-ону

Наші дослідження показали, що ацетильна група в сполуці **2.3** бромуються в крижаній оцтовій кислоті за 85-90°C з утворенням α-бромокетону **2.4**.



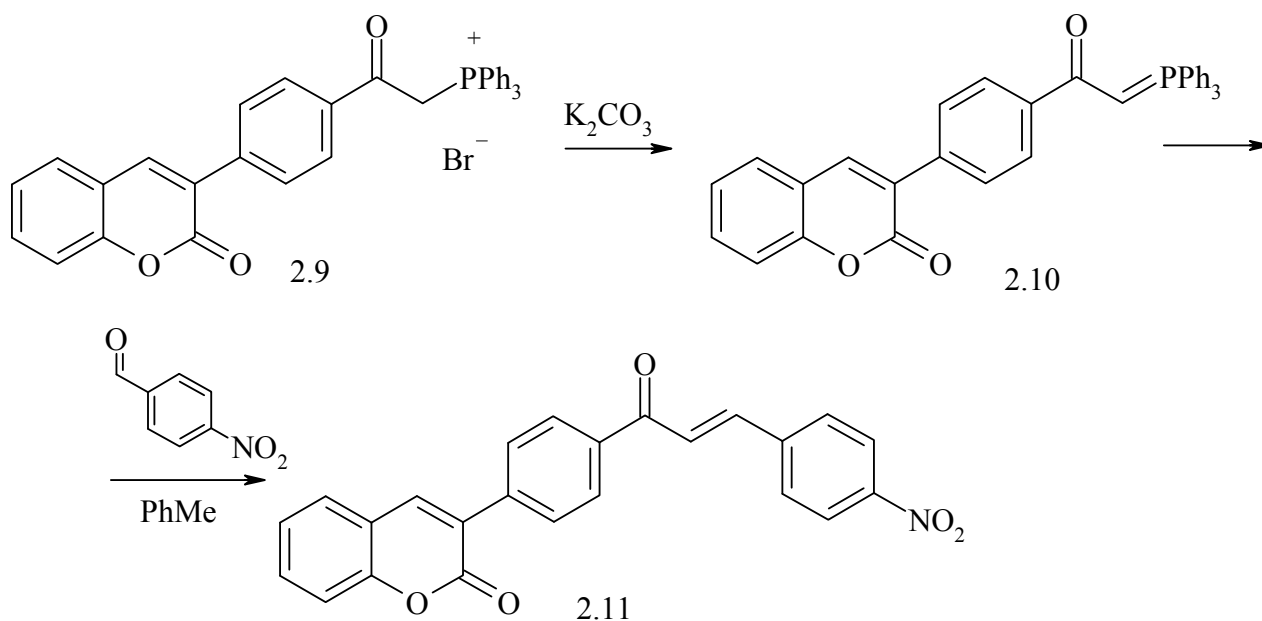
Кип'ятіння одержаного α-бромокетону в толуені з гетероциклічними основами (піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном) і трифенілфосфіном призводить до утворення четвертинних солей **2.5-2.9**.



R=H (**2.5**), Me (**2.6**).

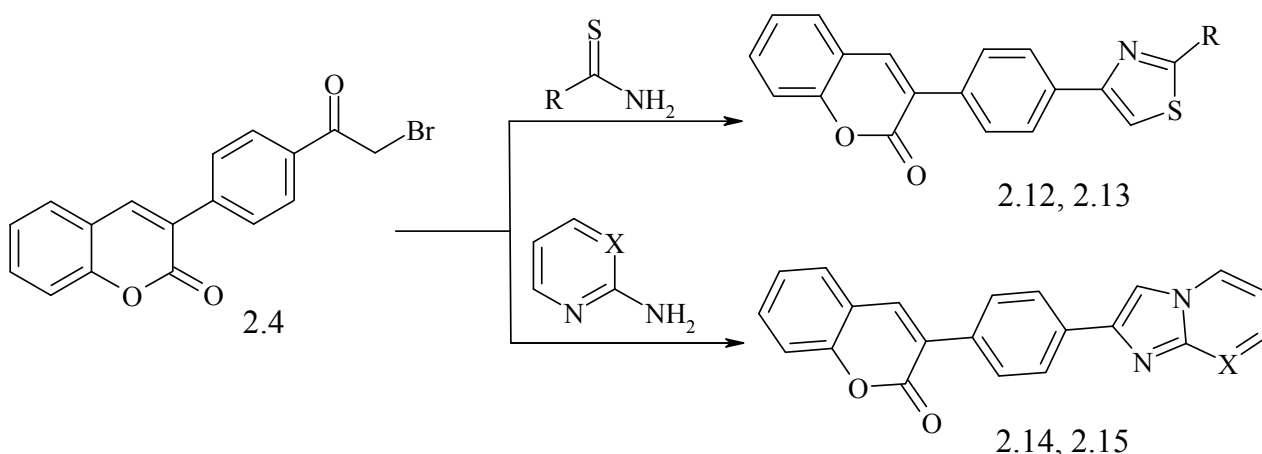
За даними ІЧ спектрів смуга поглинання C=O групи в солях **2.5–2.9** знаходиться в області 1660–1680 cm^{-1} . Також у спектрах солей спостерігаємо смугу в області 1715–1725 cm^{-1} , яка характерна для (C=O) піронового циклу.

При обробці розчину фосфонієвої солі **2.9** у ДМФА водним розчином поташу утворюється фосфорілід **2.10**, який при кип'ятінні в толуені з 4-нітробензальдегідом утворює ненасичений кетон **2.11**. В ІЧ спектрі фосфонієвої солі **7** смуга C=O кетонної групи виявляється при 1670 cm^{-1} . При переході до фосфоріліду **2.10** спостерігається сильний низькочастотний зсув цієї смуги і вона трансформується у дві смуги при 1565 і 1605 cm^{-1} , що відповідає літературним даним [70]. Зв'язок P=C характеризується двома смугами поглинання при 1385 і 880 cm^{-1} . Смуги у спектрі халкону **2.11** при 1610 і 1665 cm^{-1} відповідають валентним коливанням аліфатичного подвійного зв'язку і карбонільної групи відповідно.



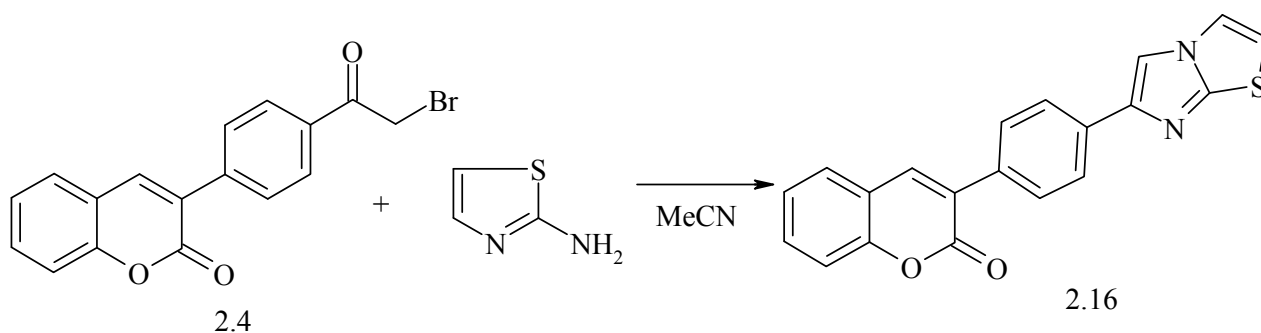
Наявність бромацетильної групи в сполуці **2.4** дало можливість здійснити циклоконденсацію з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином у результаті чого синтезовані похідні гетероциклічних систем тіазолу **2.12**, **2.13**, імідазо[1,2-*a*]піридину **2.14**, імідазо[1,2-*a*]піримідину **2.15**.

Інтерес до синтезу такого типу сполук, що містять хроменовий фрагмент і нітрогеновмісні гетероцикли, зумовлений тим, що серед них знайдені препарати з високою біологічною активністю [71, 72].

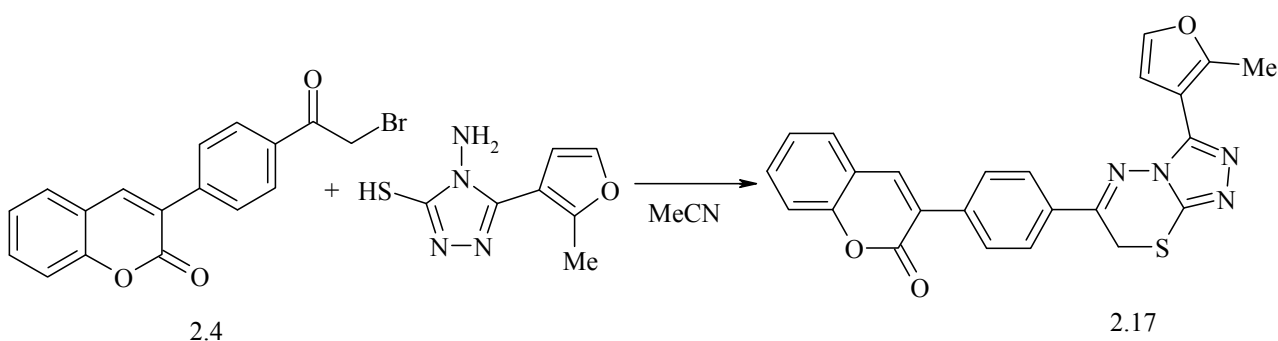


$\text{R}=\text{Me}$ (**2.12**), NH_2 (**2.13**); $\text{X}=\text{CH}$ (**2.14**), N (**2.15**).

Здійснена циклоконденсація α -бромокетону **2.4** з 2-амінотіазолом, у результаті якої одержана сполука **2.16**, що містить імідазо[2,1-*b*]тіазольний фрагмент.



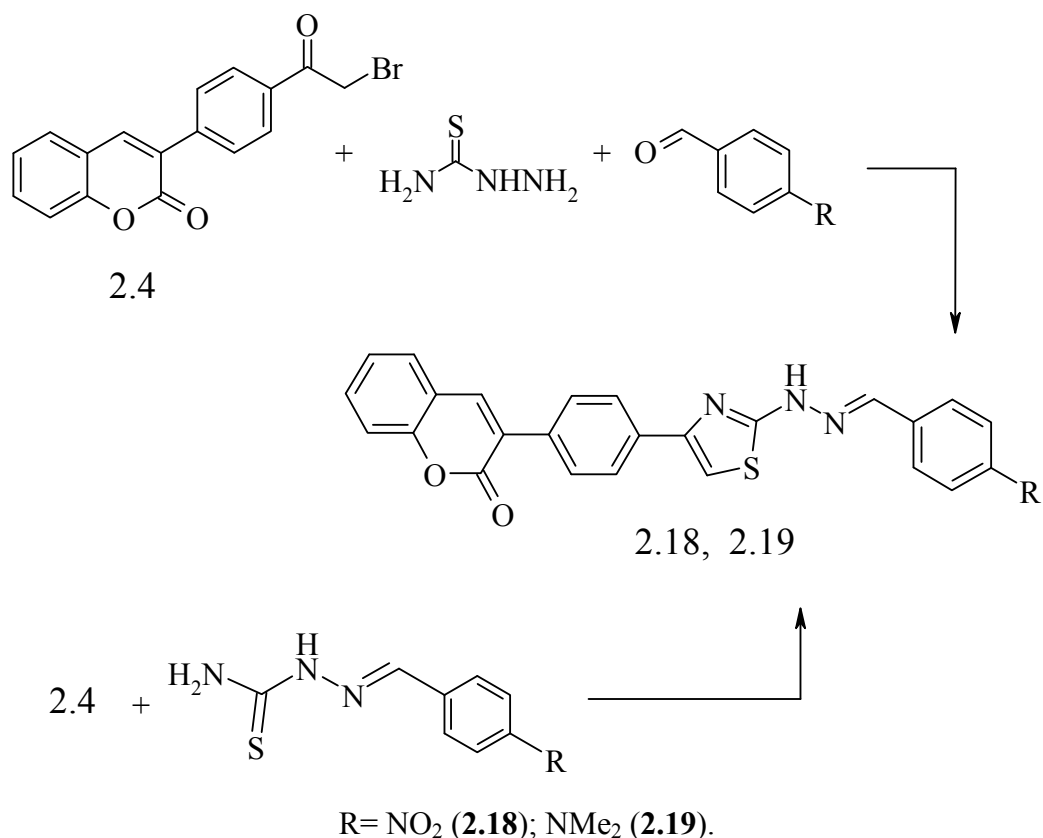
Аналогічна циклізація α -бромокетону **2.4** з 4-аміно-5-(2-метил-3-фурил)-3-меркаптотриазолом приводить до утворення заміщеного 2*H*-хромен-2-ону з 7*H*-1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазиновим циклом **2.17**.



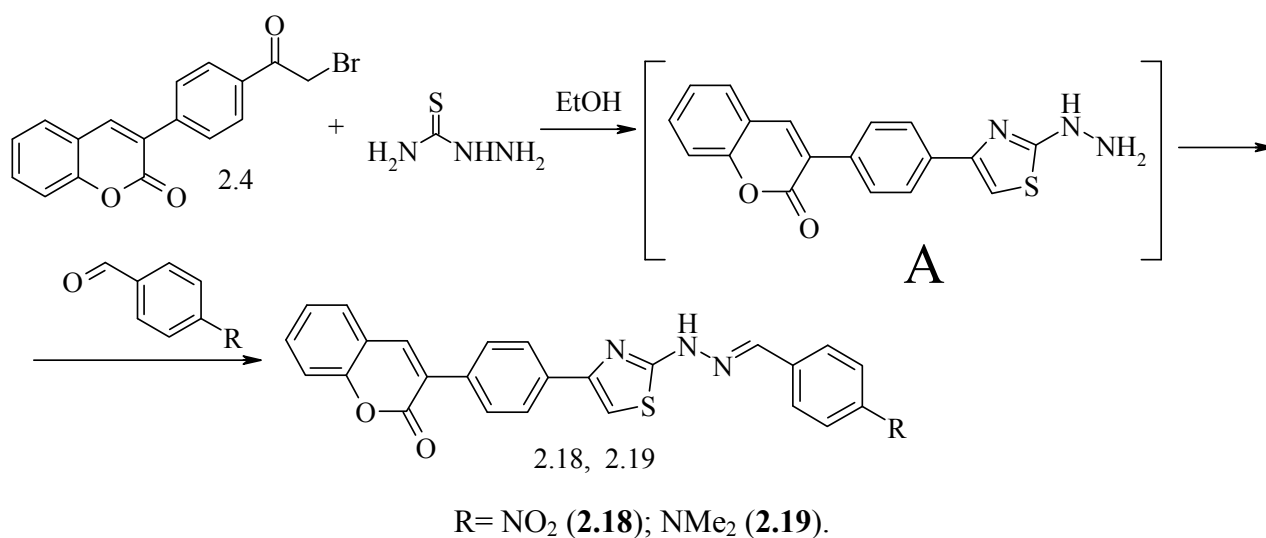
2.3 Синтез тіазольних систем з використанням трикомпонентних реакцій

Інтерес до синтезу сполук, які містять тіазольний цикл зумовлений тим, що вони володіють широким спектром біологічної активності [73-75]. І тому препаративно привабливим є синтез тіазольних систем з 2*H*-хромен-2-оновим фрагментом, як потенційних біопрепаратів. З іншого боку, використання трикомпонентних реакцій має ряд переваг, які зумовлені простотою їх проведення й економічністю [76].

Встановлено, що сполука **2.4** взаємодіє в етанолі з тіосемікарбазидом і при наступному додаванні до реакційної суміші 4-нітробензальдегіду або 4-диметиламінобензальдегіду утворюються тіазоловмісні гідразони альдегідів **2.18**, **2.19**. Аналогічні речовини також були одержані взаємодією сполуки **2.4** з тіосемікарбазами відповідних альдегідів.

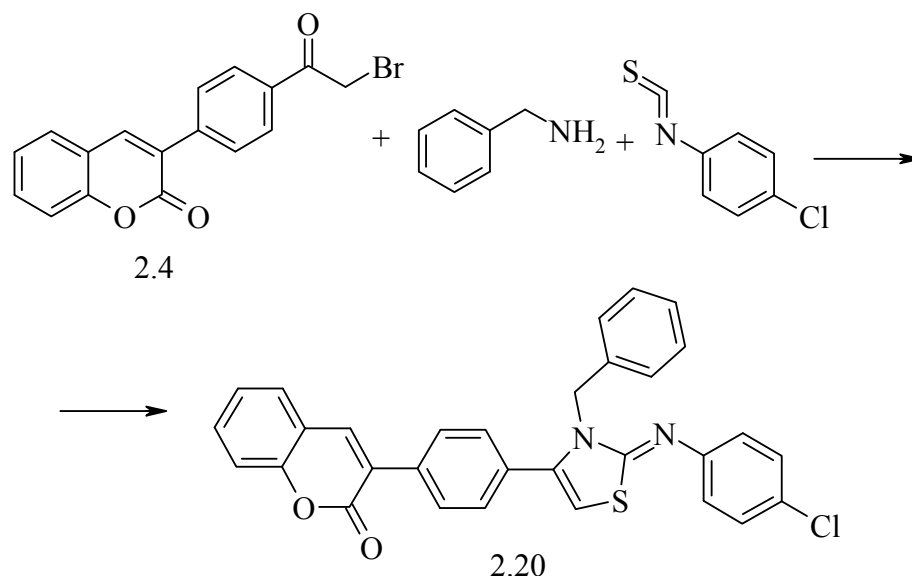


Найбільш вірогідно реакція протікає через проміжний інтермедіат А, наявність в якому гідразидної групи дало можливість здійснити взаємодію з альдегідами, що приводить до утворення кінцевих продуктів.

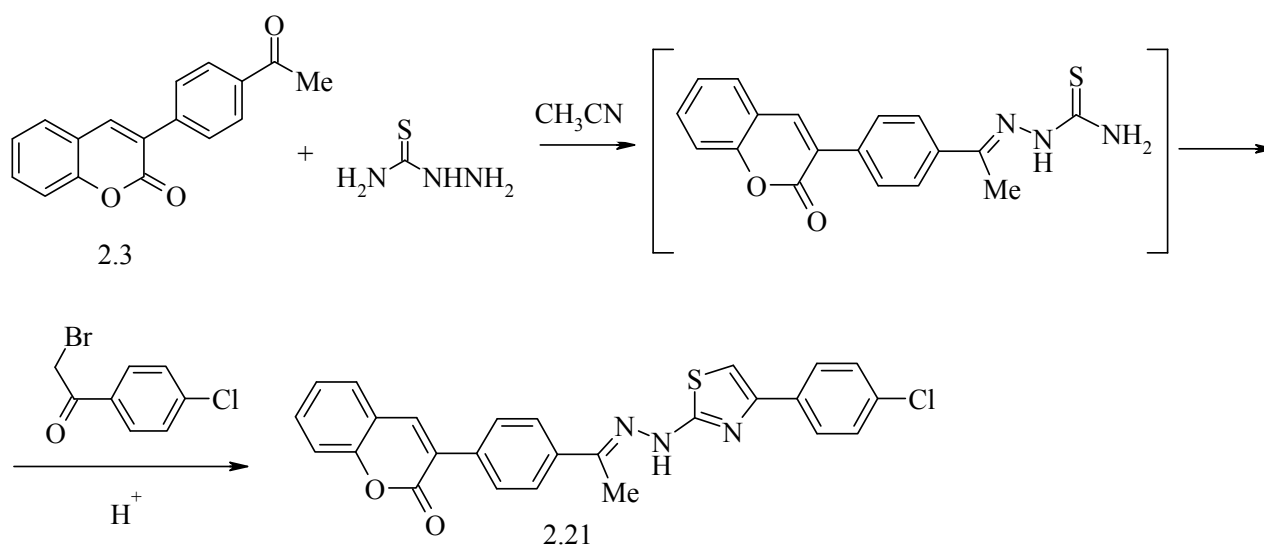


Наявність у сполуках **2.12**, **2.13**, **2.18**, **2.19** тіазольного циклу підтверджується смугами поглинання в області 1540-1550 см⁻¹. Поглинання зв'язку C=N в нітрогеновмісних гетероциклах спостерігається при 1608-1635 см⁻¹.

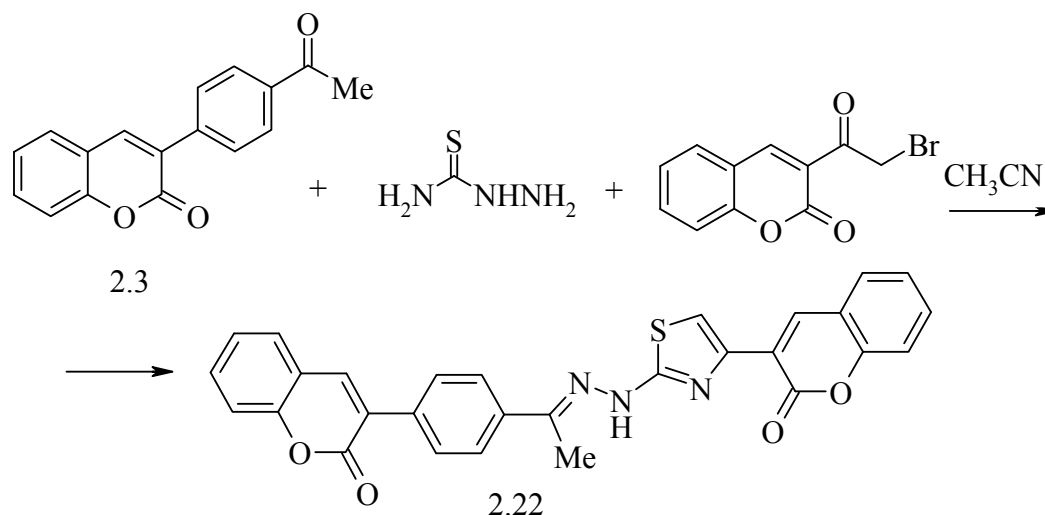
Ми дослідили взаємодію α -бромокетону **2.4** з бензиламіном та 4-хлорофенілізотіоціанатом, що протікає при нагріванні в ацетонітрилі з утворенням сполуки **2.20**, яка містить 2-іміно-1,3-тіазоліновий фрагмент. Відомо [77, 78], що сполуки такої структури є потенційними біологічно активними речовинами.



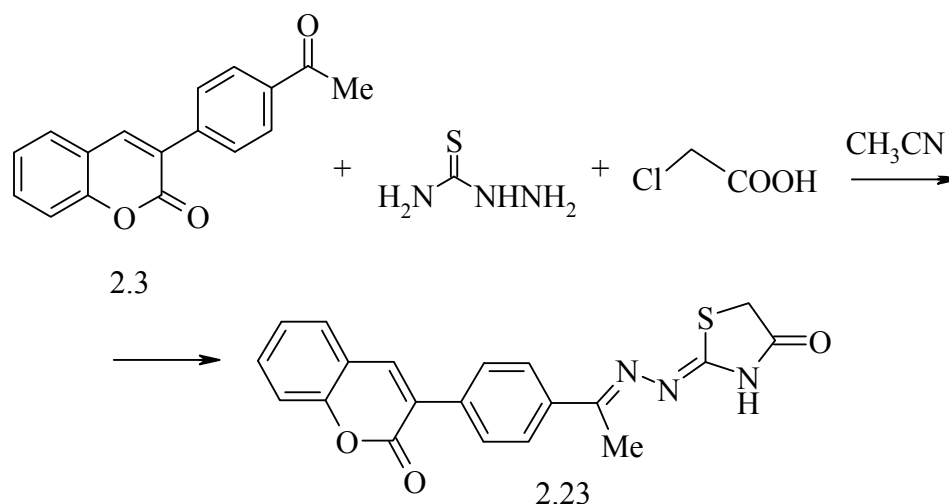
При проведенні трикомпонентних реакцій нами, як вихідний реагент, використаний також 3-(4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-он **2.3**, що дало змогу одержати ряд гетероциклічних похідних. Для одержання 2,4-дизаміщеного тіазолу **2.21** нами здійснена реакція сполуки **2.3** з тіосемікарбазидом і 4-хлорофенацилбромідом в ацетонітрилі, яка протікає за наявності каталітичних кількостей оцтової кислоти.



Для одержання структури **2.22**, яка містить два 2*H*-хромен-2-онові фрагменти проведена конденсація сполуки **2.3** з тіосемікарбазидом і 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-оном. В сполуках **2.21** та **2.22** смуги поглинання C=N зв'язків в області 1635 і 1640 см⁻¹, а NH зв'язку виявляється при 3255 та 3260 см⁻¹. Наявність у сполуках **2.21**, **2.22** тiazольного кільця підтверджується смугами поглинання в області 1540-1555 см⁻¹.



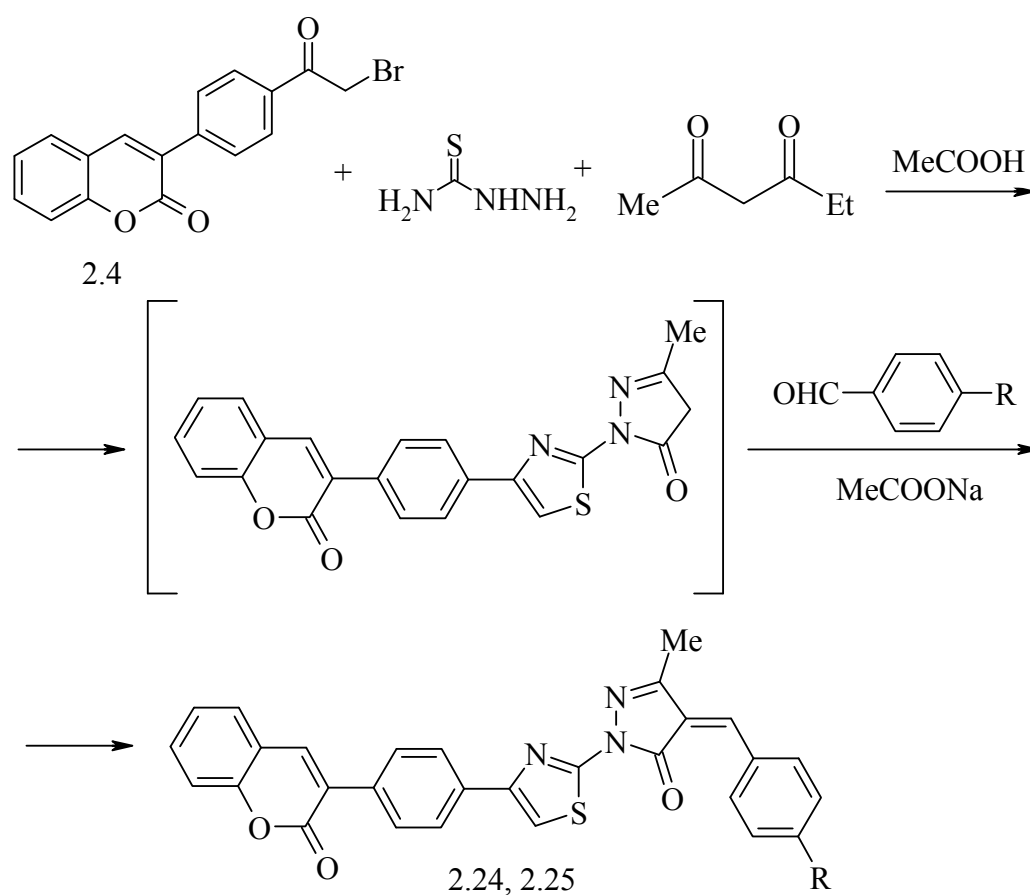
Синтез сполуки **2.23**, яка містить тiazолідиноновий фрагмент здійснений конденсацією сполуки **2.3** з тіосемікарбазидом і монохлороцтовою кислотою.



Швидше за все наведені реакції реалізуються через стадію утворення проміжного тіосемікарбазону, який в подальшому вступає в реакцію з 4-хлорофенацилбромідом, 3-(2-бромоацетил)-2*H*-хромен-2-оном, а також монохлороцтовою кислотою з утворенням сполук **2.21-2.23**.

В ІЧ спектрах одержаної сполуки **2.23** смуга поглинання NH зв'язку виявляються при 3410 см^{-1} . В області поглинання C=N і C=C зв'язків при 1615 см^{-1} і 1565 см^{-1} є інтенсивні смуги.

Нами показано, що взаємодія сполуки **2.4** з тіосемікарбазидом і ацетооцтовим естером при нагріванні в оцтовій кислоті призводить до утворення інтермедіата з тiazольним і піразолоновим циклами. Наявність активної метиленової групи в піразолоні дало можливість здійснити конденсацію за наявності натрій ацетату з 4-диметиламінобензальдегідом, а також з 4-нітробензальдегідом, у результаті якої одержані сполуки **2.24** і **2.25**.



R = NMe₂ (**22**); NO₂ (**23**).

Поглинання зв'язку C=O в піразолоновому циклі виявляється при 1675 см^{-1} , а в 2H-хромен-2-оновому фрагменті – при 1716 см^{-1} .

2.4 Природа електронних переходів і спектр поглинання ціанінового барвника на основі 4-метил-1-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)-феніл]етил)піридиній броміду

Важливу роль у хімії барвників відіграють ціаніни, що містять два хромофори. Інтерес до вивчення такого типу барвників зумовлений тим, що вони є зручними об'єктами для дослідження взаємодії двох хромофорів, які містяться в одній молекулі. Хоча явище взаємного впливу хромофорів у молекулах бісціанінів відкрито А.І. Кіпріановим у 1965 році, воно привертає увагу багатьох дослідників. Дослідження цієї проблеми розглянуто в монографіях [79, 80], а також у праці А.І. Кіпріанова і Г.Г. Дядюши [81].

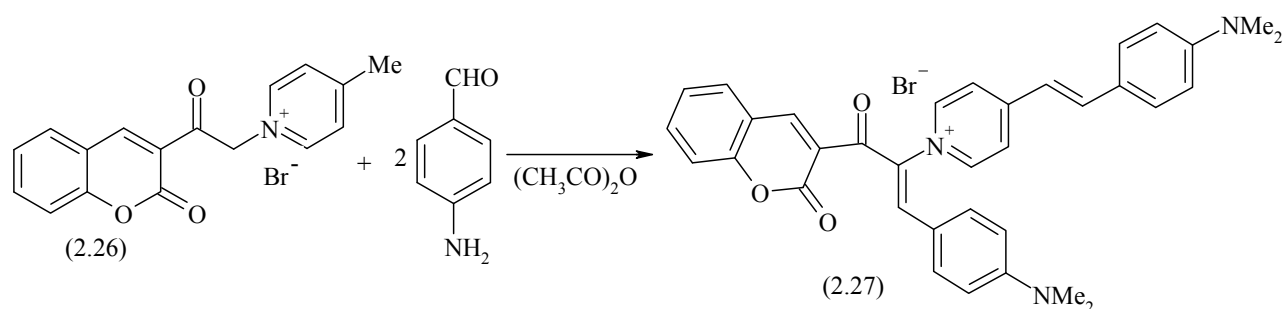
У літературі для синтезу бісціанінових барвників, як правило, використовуються бісчетвертинні солі. Але є декілька прикладів їх синтезу на основі моночетвертинних солей хінолінію. Так, Л. Брукер і Л. Сміт [82] на основі 1-етил-2,4-диметилхінолініййодиду здійснили синтез бісмонометинціанінів, електронні спектри яких характеризуються двома максимумами смуг поглинання, які в порівнянні з максимумами відповідних їм «материнських» моноціанінів розсунуті. Причина зміщень смуг поглинання авторами не була пояснена.

У праці Шібати [83] здійснена конденсація вище наведеної солі з 4-диметиламінобензальдегідом, у результаті якої одержано бісціаніновий барвник з двома максимумами смуг поглинання. Автор не звернув увагу на розсунення в спектрі бісстирила смуг поглинання у порівнянні зі смугами поглинання відповідних йому моностирилів.

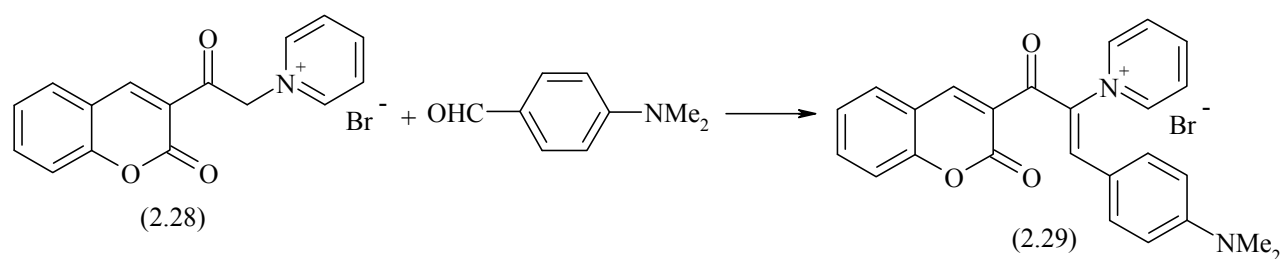
У роботі [84] досліджені спектри поглинання на основі 1-етил-2,4-диметилхінолініййодиду, який характеризується значною різницею довжин хромофорів. Установлено, що в цьому випадку розсунення максимумів смуг поглинання в порівнянні з «материнськими» барвниками не спостерігається.

Описано синтез і проведено вивчення спектральних характеристик бісціанінових барвників на основі моночетвертинної солі 4-метилпіридинію, яка містить 2*H*-хромен-2-оновий фрагмент [85]. Дослідження показали, що одержана сіль з карбометиленовим фрагментом біля атома нітрогену, здатна вступати в реакцію ціанінової конденсації як по метильній, так і по метиленовій групі, активність якої зумовлена наявністю в молекулі двох електронакцепторних центрів: четвертинного атома нітрогену і карбонільної групи.

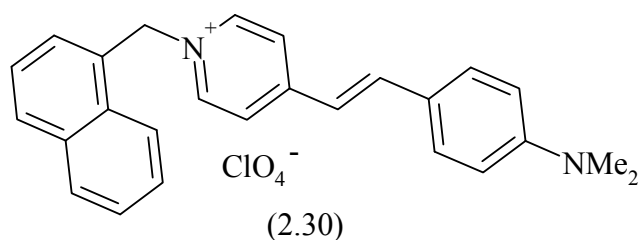
Показано, що четвертинна сіль (2.26) в оцтовому ангідриді вступає в ціанінову конденсацію з 4-диметиламінобензальдегідом з утворенням бісціанінового барвника (2.27).



Спектри поглинання етанольного розчину бісціанінів містять дві смуги поглинання: перша, короткохвильова, в області 442 нм (*lgε* 4.60) і друга, довгохвильова, в області 524 нм (*lgε* 4.16). З метою вивчення природи смуг поглинання здійснений синтез двох типів «материнських» моноціанінів. На основі піридинієвої солі (2.28), яка містить тільки активну метиленову групу з 4-диметиламінобензальдегідом синтезовано перший тип моноціаніну (2.29) з максимумом поглинання при 446 нм.



Другий тип «материнського» моноціаніна (**2.30**) одержано на основі нафтилвмісної піридинієвої солі з активною метильною групою. Максимум смуги поглинання цього моноціаніна знаходиться при 492 нм.



Вибір цієї солі зумовлений тим, що для одержання аналогічної *2H*-хромен-2-онової солі необхідний 3-(4-бромо(хлоро)метил)-*2H*-хромен-2-он, дані якого в літературі відсутні.

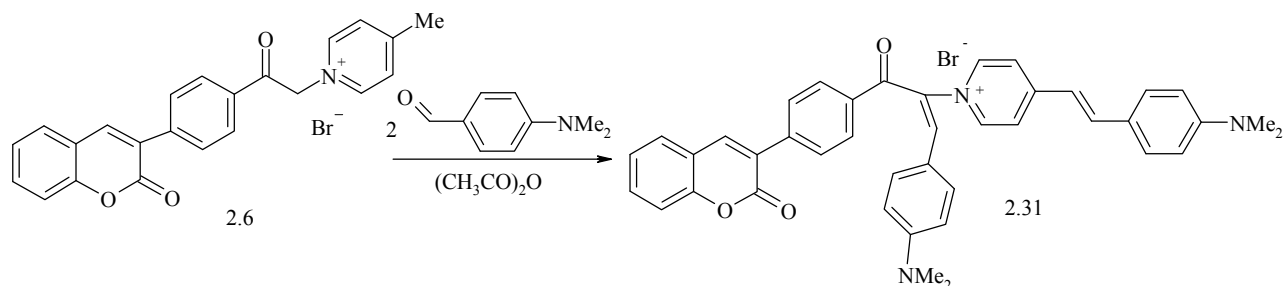
Враховуючи часткову ізолюючу дію метиленової групи при передачі електронних ефектів [86], можна вважати, що максимумами смуг поглинання барвників, які містять нафталеновий і *2H*-хромен-2-оновий фрагменти, відрізнятись не будуть.

Порівняння спектрів поглинання бісціаніна (**2.27**) з «материнськими» моноціанінами (**2.29**, **2.30**) показує, що смуги бісціаніна не збігаються зі смугами поглинання двох відповідних їм «материнських» барвників: короткохвильова смуга зміщена у фіолетову, а довгохвильова – в червону область спектра, що зумовлено взаємодією хромофорів. Величина зміщення довгохвильового максимуму дорівнює 32 нм, а короткохвильового – 4 нм.

Фізична природа вище наведених зміщень смуг поглинання розглядається теорією збурення та її застосування до електронних спектрів [84, 87].

З метою дослідження просторової будови бісціаніну (**2.27**) здійснено розрахунок кута (θ) між напрямками хромофорів у просторі за методом [81]. Він становить 85° , а ступінь взаємодії хромофорів, яка визначається величиною $\Delta_2 - \Delta_1$ [88], де Δ_2 -різниця максимумів двох смуг поглинання бісціанінового барвника, а Δ_1 - різниця максимумів поглинання двох його «материнських» барвників рівна 36 нм.

Проведені дослідження показали, що синтезована нами четвертинна сіль **2.6** також вступає в ціанінову конденсацію з 4-диметиламінобензальдегідом як по метильній, так і по метиленовій групі, що дало можливість одержати бісціаніновий барвник **2.31**.



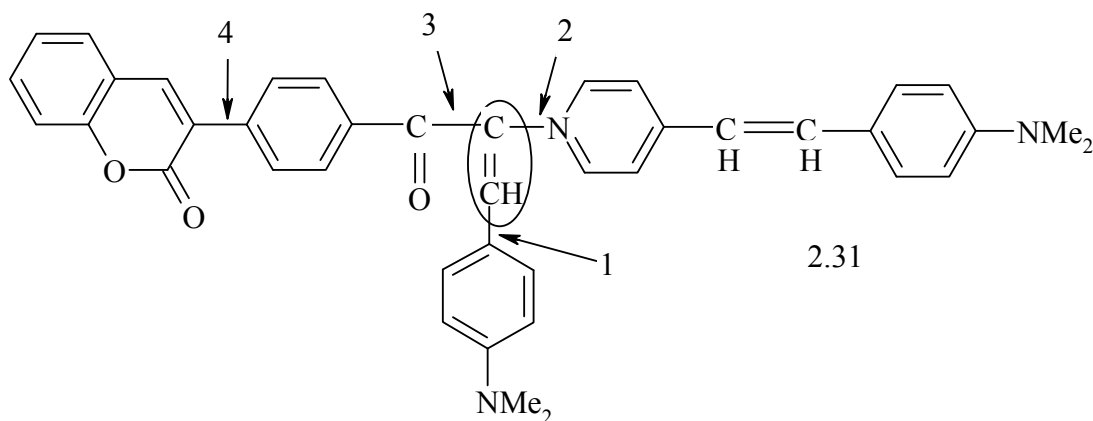
Спектр поглинання барвника характеризується двома смугами поглинання: перша, більш інтенсивна, короткохвильова при 432 нм ($\lg \epsilon$ 4.40) і друга – менш інтенсивна, довгохвильова при 515 нм ($\lg \epsilon$ 4.19), які зміщені в короткохвильову область на 10 і 14 нм відповідно в порівнянні зі смугами поглинання барвника (**2.27**). Таке зміщення, ймовірно, зумовлено наявністю просторової взаємодії між фенільним кільцем і хромофором, який знаходиться біля атома нітрогену піридинового циклу, що приводить до відхилення від нормальної геометрії молекули барвника, тобто порушується його копланарність.

Можливе також порушення копланарності барвника за рахунок обертання 2*H*-хромен-2-онового ядра відносно фенільного кілця. Це підтверджується і даними квантово-хімічних розрахунків, які виконані напівемпіричним методом AM1. Одержані дані показали, що енергія збудженого стану рівна 876 кДж/моль, а енергія основного стану – 868 кДж/моль. Різниця між цими енергіями характеризує енергію обертання 2*H*-хромен-2-онового кільця відносно фенільного ядра, яка складає 8 кДж/моль.

З іншого боку просторова взаємодія збільшує енергію збудженого стану більше, ніж основного, молекула барвника поглинає світло більшої частоти, тобто смуги поглинання зміщуються в короткохвильову область [89,90].

Наявність просторової взаємодії у бісціаніновому барвнику **2.31** зумовлює той факт, що фрагменти цього барвника знаходиться під певними

торсійними кутами. Нами здійснений розрахунок цих кутів відносно центрального $>C=CH-$ зв'язку.



Розрахунки показали, що величини кутів для фрагментів $>C=CH-$ $C_6H_4NMe_2$ -4 (1), піридин $>C=CH-$ (2), $C_6H_4-C(O)>C=CH-$ (3), 2*H*-хромен-2-он- C_6H_4 (4) складають відповідно 35° , 58° , 34° , 37° . Обчислені кути характеризують мінімальну просторову взаємодію між фрагментами барвника.

Для молекули бісціанінового барвника **2.31** із-за просторової взаємодії можливе існування різних ізомерів. Нами проведено квантово-хімічні розрахунки рівноважної геометрії і електронної будови цих можливих ізомерів.

Оптимізація молекулярної геометрії виконана методом DFT/6-31G(d,p), характеристики електронних переходів – методом TD DFT з тим же базисом (пакет GAUSSIAN 03 [91]).

Розрахунки показали, що найбільш стабільним є ізомер, який наведений на рис. 2.1. Теоретичний спектр цього ізомера найбільш близький до експериментального спектру поглинання. Як видно із рис. 2.1, у молекулі барвника існує три площинних фрагмента, які розташовані по відношенню один до одного під певними кутами. Розрахунок показав, що між фрагментами існує значна взаємодія і можна стверджувати, що молекула барвника має єдину π -систему.

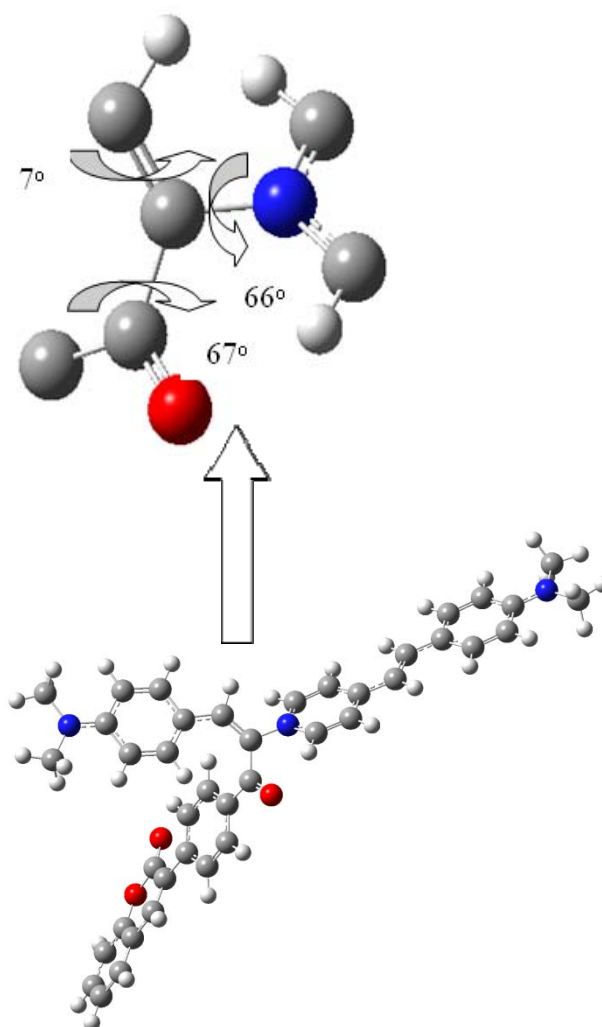


Рис. 2.1. Оптимізована просторова структура барвника **2.31**

Неплощинна будова приводить до різного ступеня делокалізації граничних і близьких до них молекулярних орбіталей. На рис. 2.2 наведена форма граничних і близьких до них орбіталей, що беруть участь у нижчих електронних переходах, і які можна спостерігати експериментально у спектрі поглинання в УФ і видимій областях. У результаті розділення загального хромофора барвника на три фрагмента, картина електронних переходів значно складніша, ніж у простій класичній схемі взаємодії хромофорів, в якій має місце рівномірна делокалізація орбіталей по всій молекулі бісціаніна.

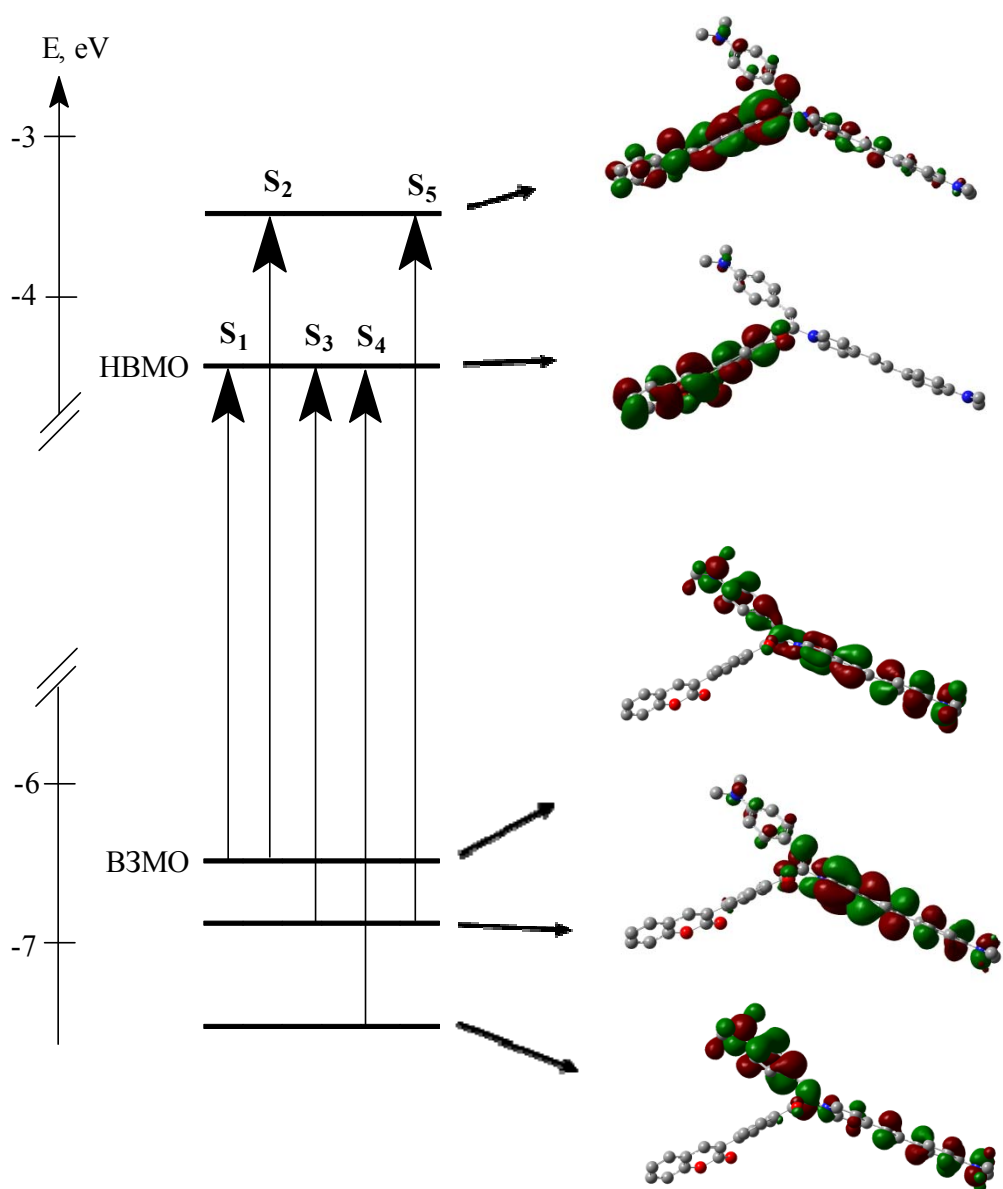


Рис. 2.2. Схема електронних переходів у молекулі барвника **2.31**.

У табл. 2.1 наведені характеристики переходів, обчислені в наближенні ZINDO, з приведенням вкладу найбільш вагомої конфігурації $\Phi_{i \rightarrow j}$, який кількісно визначається коефіцієнтом $T_{p, i \rightarrow j}$, за розкладом функції p -того збудженого стану Ψ_p в методі конфігураційної взаємодії:

$\Psi_p = \sum T_{p, i \rightarrow j} \Phi_{i \rightarrow j}$, в якому сумування проводиться за всіма конфігураціями, а індекси i та j характеризують орбіталі, які приймають участь в переході [92]. Найбільш важливі конфігурації для всіх наведених переходів також представлені на рис. 2.2.

Таблиця 2.1

Обчислені довжини хвиль і сили осциляторів електронних переходів в барвнику (TD DFT) **2.31**

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	591	0.632	$ S_1\rangle = 0,96 V3MO \rightarrow H3MO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	508	0.107	$ S_2\rangle = 0,98 V3MO \rightarrow H3MO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	480	0.990	$ S_3\rangle = 0,83 V3MO-1 \rightarrow H3MO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	451	0.006	$ S_4\rangle = 0,97 V3MO-2 \rightarrow H3MO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	434	0.394	$ S_5\rangle = 0,90 V3MO-1 \rightarrow H3MO+1\rangle$

Примітка: λ - довжина хвилі переходу; f – сила осцилятору; S - коефіцієнт вкладу конфігурації, який відповідає переходу електрона з i-тої орбіталі на j-ту орбіталь: $T_{p,i \rightarrow j}$ - коефіцієнт розкладу функції збудженого стану.

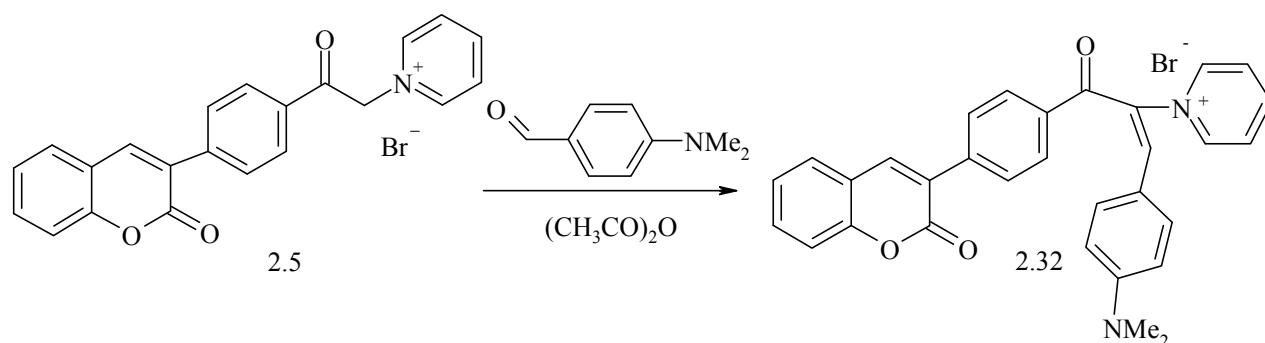
Аналіз даних табл. 2.1 показує, що найбільш інтенсивними повинні бути два наступні переходи: перехід $S_0 \rightarrow S_1$ з силою осцилятора f_1 0,632 за участю верхньої заповненої МО і нижньої вакантної орбіталі; перехід $S_0 \rightarrow S_3$ (f_1 0,990) з наступної заповненої МО на нижню вакантну МО. Співвідношення обчислених сил осциляторів цих переходів, f_1 і f_3 близькі до співвідношення інтенсивностей довгохвильової і короткохвильової смуги в спектрі поглинання. Відповідно, можна вважати, що тільки ці переходи $S_0 \rightarrow S_1$ і $S_0 \rightarrow S_3$ і проявляються в спектрі з максимумами 510 і 432 нм.

Крім цих порівняно високоінтенсивних переходів, розрахунки показують, що для цієї спектральної області виявляються ще два переходи $S_0 \rightarrow S_2$ і $S_0 \rightarrow S_4$, однак із-за малих сил осциляторів (низьких інтенсивностей) вони в спектрі не спостерігаються як окремі смуги, бо знаходяться під спектральними смугами високоінтенсивних переходів. Згідно розрахунків, більш інтенсивним повинен бути наступний перехід, але в цій області також виявлялися і більш високі переходи, однак їх інтерпретація затруднена.

Таким чином, на основі аналізу обчислених і експериментальних даних можна вважати, що спектр поглинання барвника відповідає ізомеру,

наведеному на рис. 2.1. Між двома інтенсивними смугами поглинання, які звичайно виявляються в спектрах класичних бісціанінових барвників, можуть існувати малоінтенсивні переходи, які відповідають переносу електронної густини між фрагментами молекули внаслідок різної локалізації фронтальних і близьких до них орбіталей.

Для того щоби впевнитись, що поява двох смуг поглинання бісціаніну пов'язана із взаємодією хромофорів, необхідно було синтезувати два типи «материнських» моноціанінів на основі солей піридинію, які містять тільки активну метиленову або метильну групу. Використання солі **2.5** в конденсації з 4-диметиламінобензальдегідом дало можливість одержати перший тип моноціаніна **2.32**, спектр якого характеризується максимумом смуги поглинання при 436 нм.



Як другий тип «материнського» моноціаніна нами вибраний барвник (**2.30**), максимум якого знаходиться при 492 нм. Вибір цього барвника зумовлений тим, що у нашому випадку для одержання аналогічного барвника необхідна піридинієва сіль на основі 3-[4-бromo(хлоро)метил]феніл-2*H*-хромен-2-ону, дані якого в літературі відсутні. Беручи до уваги описані вище причини для одержання моноціанінового барвника другого типу (див. стор. 33), такий підхід у цьому випадку є обґрунтованим.

Максимуми смуг поглинання бісціаніна **2.31** зміщені, відповідно, гіпсохромно на 4 нм і батохромно на 18 нм у порівнянні зі спектральними смугами «материнських» барвників **2.32** і (**2.30**), які містять один хромофор.

Більше зміщення максимума довгохвильової смуги поглинання у порівнянні з короткохвильовою зумовлено подовженням хромофорної системи

і більшою делокалізацією π -електронів, яка знижує енергію збудження молекули барвника, що й приводить до поглиблення кольору.

Природу зміщень смуг поглинання можна розглянути в першому наближенні виходячи із класичної хвильової механіки [84, 87].

Якщо молекула бісціаніна містить два спряжених хромофора, які (кожен окремо в «материнських» барвниках) поглинають різні кванти світла, то такі хромофори мало впливають один на одного. Якщо кожний хромофор окремо поглинає близькі кванти, то, знаходячись в спряженні, вони впливають один на одного таким чином, що частота поглинання одного підвищується, а другого - знижується, тобто смуги поглинання розсуваються.

Обчислений кут між площинами хромофорів, який рівний 78° . Ступінь взаємодії хромофорів складає 27 нм.

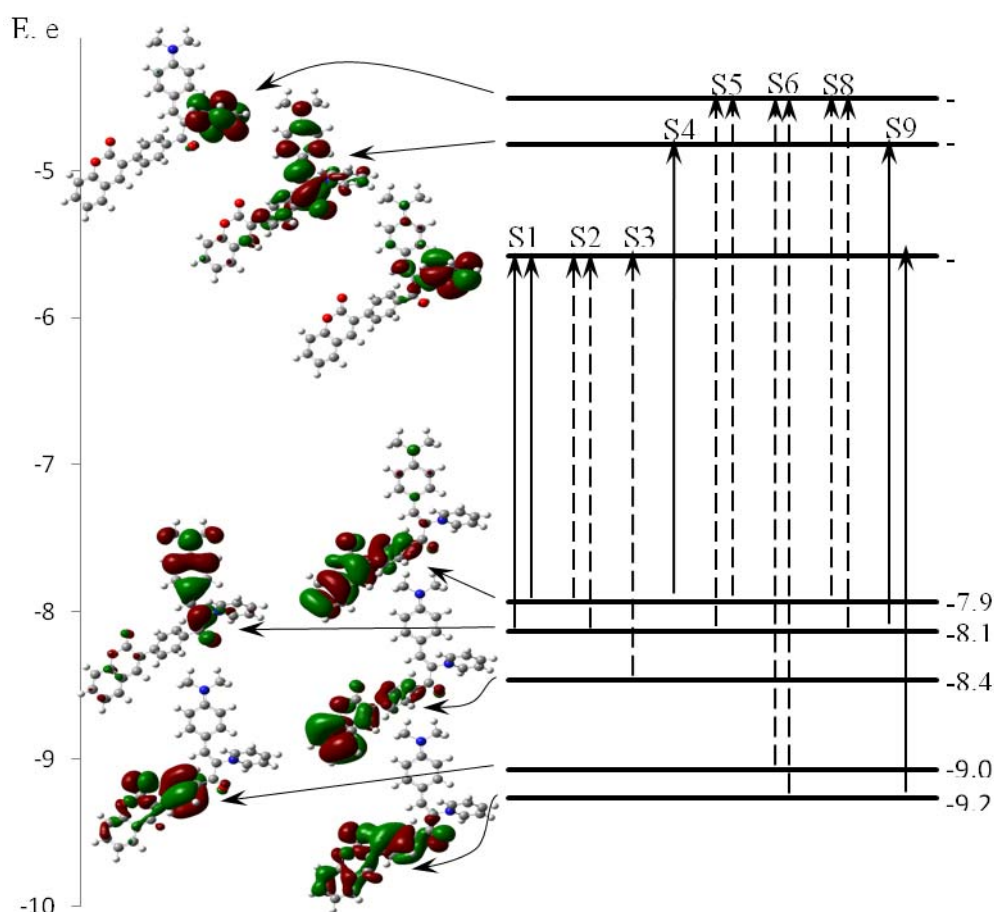


Рис. 2.3 Схема нижчих електронних переходів в барвнику **2.32**; пуктиром позначені низькоінтенсивні переходи (з невеликими значеннями сил осцилятора).

Нами проведено квантово-хімічні розрахунки «материнських» моноціанінових барвників **2.32** та **(2.30)** з метою вивчення електронної структури молекул барвників та їх спектрів поглинання.

На рис. 2.3 представлена форма граничних і близьких до них орбіталей моноціанінового барвника **2.32**, що беруть участь у нижчих електронних переходах.

Найбільш важливі конфігурації для всіх наведених переходів наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розраховані характеристики електронних переходів у барвнику **2.32** (TD DFT)

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	621,72	f=0,0328	$ S_1\rangle = 0,761 V3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,636 V3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	604,29	f=0,0081	$ S_2\rangle = -0,63 V3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,765 V3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	472,81	f=0,0001	$ S_3\rangle = 0,987 V3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	453,71	f=0,3626	$ S_4\rangle = 0,992 V3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	409,02	f=0,0216	$ S_5\rangle = 0,782 V3MO-1 \rightarrow HBMO+2\rangle$ $0,476 V3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	406,43	f=0,0075	$ S_6\rangle = -0,445 V3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,793 V3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_7$	396,67	f=0,1307	$ S_7\rangle = -0,388 V3MO-6 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,324 V3MO-5 \rightarrow HBMO\rangle$ $-0,396 V3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$ $-0,466 V3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,48 V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$ $0,344 V3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_8$	395,3	f=0,0037	$ S_8\rangle = -0,518 V3MO-1 \rightarrow HBMO+2\rangle$ $0,788 V3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_9$	387,98	f=0,5023	$ S_9\rangle = 0,388 V3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,739 V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$

*для решти конфігурацій $T_{p,i \rightarrow j} < 0,3$

Аналіз табл. 2.2 показує, що інтенсивній смузі поглинання (436 нм) відповідає декілька розрахованих переходів $S_0 \rightarrow S_9$ з найбільшою силою осцилятора $f_9=0,5023$ з основним вкладом $V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$ (обидві

орбіталі локалізуються на стириловому фрагменті), $S_0 \rightarrow S_4$ ($f_4=0,3626$) та $S_0 \rightarrow S_1$ з малою силою осцилятора ($f_1=0,0328$). Ці три розраховані переходи, через близькість їх розташування та невеликі значення сили осцилятора утворюють одну широку смугу поглинання з теоретичним максимумом 400 нм, який на 36 нм зміщений в короткохвильову область у порівнянні з реальним спектром. Крім цих порівняно високоінтенсивних переходів розрахунки прогнозують для цієї спектральної області ще п'ять переходів $S_0 \rightarrow S_2$, $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_5$, $S_0 \rightarrow S_6$ і $S_0 \rightarrow S_8$ однак через малі значення сили осциляторів вони в спектрі не виявляються як окремі смуги, а знаходяться під спектральними кривими високоінтенсивних переходів.

Отже експериментальний спектр барвника **2.32** відповідає досліджуваному в роботі ізомеру, який зображений на рис. 2.4.

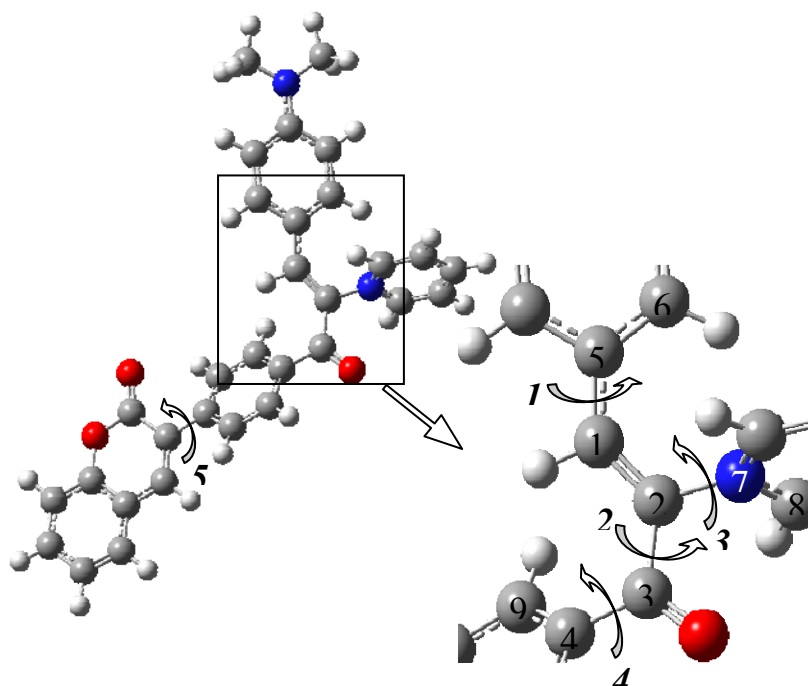


Рис. 2.4 Оптимізована геометрія барвника **2.32**, збільшена область біля центрального стирилового фрагмента і фрагментами молекули

Обчислена енергія обертання 2*H*-хромен-2-онового фрагмента відносно фенільного ядра, яка становить 9,09 кДж/моль. Для порівняння аналогічна енергія обертання бісціанінового барвника **2.31** рівна 8 кДж/моль.

Обчислені кути, під якими різні ароматичні групи моноціанінового барвника **2.32** перебувають в різних площинах по відношенню до $>\text{C}=\text{CH}-$ зв'язку центрального стирилового фрагмента.

Величина кутів для фрагментів $>\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ -4(1), піридин $>\text{C}=\text{CH}$ (2), $\text{Ph}-\text{C}(\text{O})>\text{C}=\text{CH}$ (3), 2*H*-хромен-2-он-Ph(4) становлять відповідно 14.5°, 62.8°, 37.8°, 34.8°. Отже в молекулі барвника існує незначна просторова взаємодія між різними його фрагментами.

Як показали квантово-хімічні розрахунки «материнського» барвника другого типу (**2.30**) локалізація граничних та близьких до них орбіталей повністю відрізняється від барвника **2.32**. Як видно, НВМО, а також ВЗМО рівномірно локалізовані в стириловому фрагменті, оскільки всі атоми цього фрагменту спряжені та знаходяться в одній площині (рис. 2.5), тобто стеричні утруднення в даному фрагменті відсутні.

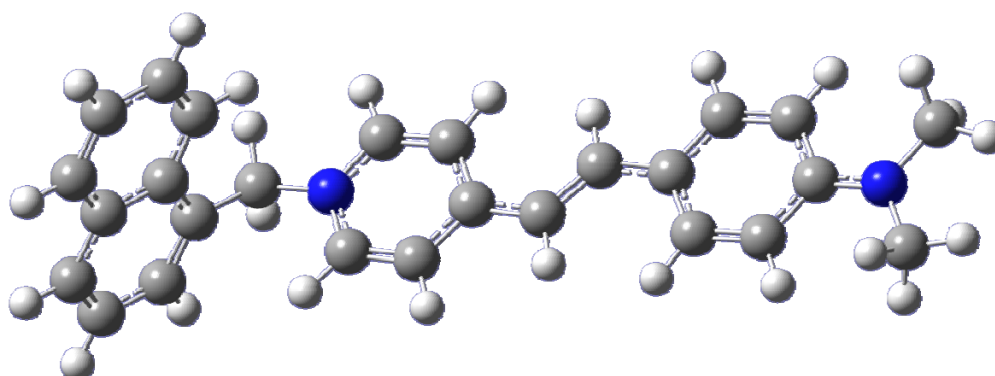


Рис. 2.5. Оптимізована геометрія барвника (**2.30**)

У даному барвнику стириловий фрагмент та нафталенове кільце між собою не спряжені і тому картина електронних переходів є зовсім інакшою, ніж у барвнику **2.32**. На рис. 2.6. представлена форма граничних і близьких до них орбіталей барвника (**2.30**), що беруть участь у нижчих електронних переходах.

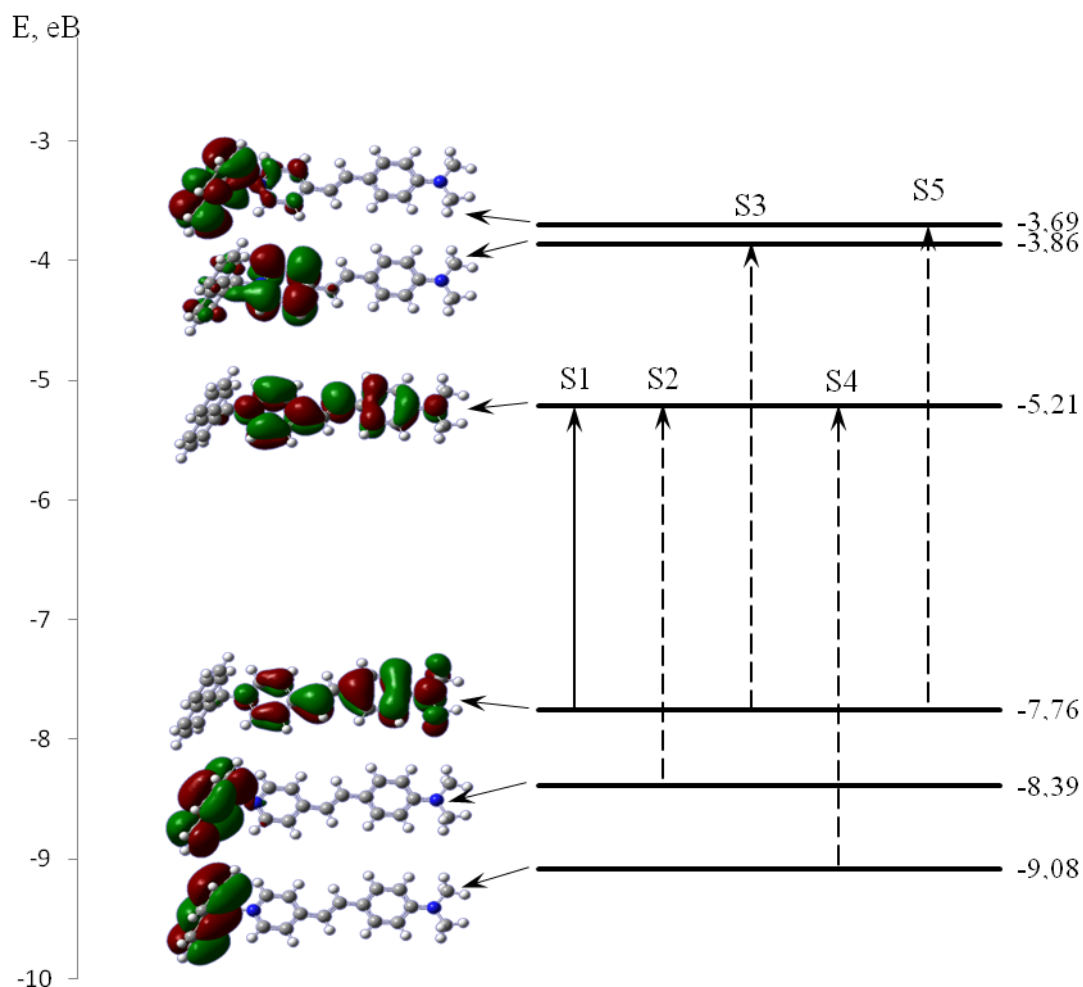


Рис. 2.6 Схема нижчих електронних переходів у барвнику (**2.30**); пуктиром позначені низькоінтенсивні переходи (з невеликими значеннями сил осцилятора).

Найбільш важливі конфігурації для всіх наведених переходів наведені в табл. 2.3.

Аналіз таблиці 2.3 показує, що інтенсивній смузі поглинання (492 нм) відповідає один інтенсивний перехід $S_0 \rightarrow S_1$ з великою силою осцилятора $f_1=1.3989$ з переходом $V3MO \rightarrow H3MO$ (обидві орбіталі локалізуються на стириловому фрагменті). Цей перехід утворює одну смугу поглинання з теоретичним максимумом 468 нм, що на 24 нм зміщена у короткохвильову область у порівнянні з реальним спектром. Квантово-хімічні розрахунки прогнозують для цієї спектральної області ще ряд переходів $S_0 \rightarrow S_2$, $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_4$, $S_0 \rightarrow S_5$, $S_0 \rightarrow S_6$, $S_0 \rightarrow S_7$, $S_0 \rightarrow S_8$, однак через малі значення сили осцилятора вони в спектрі не виявляються. Всі ці переходи відбуваються за

участю орбіталей локалізованих на нафталеновому кільці, яке не спряжене зі стирильним фрагментом.

Таблиця 2.3.

Розраховані характеристики електронних переходів в барвнику (TD DFT) (2.30)

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	467,59	f=1,3989	$ S_1\rangle=1,000 B3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	457,55	f=0,0004	$ S_2\rangle=0,998 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	368,4	f=0,0027	$ S_3\rangle=0,984 B3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	362,03	f=0,0001	$ S_4\rangle=0,998 B3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	331,71	f=0,0004	$ S_5\rangle=0,987 B3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	331,15	f=0,0049	$ S_6\rangle=0,979 B3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_7$	313,01	f=0,0200	$ S_7\rangle=0,971 B3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_8$	311,52	f=0,2575	$ S_8\rangle=0,858 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $-0,439 B3MO \rightarrow HBMO+3\rangle$

Примітка: f – сила осцилятора; $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт вкладу конфігурації.

На основі розрахованих і експериментальних даних можна стверджувати, що оптичний спектр поглинання моноціанінового барвника (2.30) при 492 нм відповідає дослідженому в роботі ізомеру, наведеному на рис. 2.5.

2.5 Дослідження біологічної активності похідних 3-феніл-2H-хромен-2-онів

Відомо, що 3-феніл-2H-хромен-2-они та їх похідні володіють значною фізіологічною активністю [15]. Тому синтезовані нами 3-фенілзаміщених 2H-хромен-2-они є перспективними, з нашого погляду, для біологічного скринінгу, що спонукає пороводити дослідження у цьому напрямку.

Антимікробну і протигрибкову активність одержаних сполук досліджували у відділі медико-екологічних проблем ДП «Науковий центр

превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя» Міністерство охорони здоров'я України (м. Чернівці).

Антимікробну активність визначали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшет і мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 4 годин у поживному бульйоні при температурі 37°C. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18-20 годин при температурі 30°C. Одержані вихідні суспензії розводились до робочої концентрації $1 \cdot 10^3$ колонієутворюючих одиниць в 1 мл. У лунки планшет вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3,9 мкг/мл). Досліджувані речовини розчиняли в диметилсульфоксиді з наступним їх розведенням стерильною дистильованою водою у співвідношенні 1:20. Таким чином, у вихідному розчині концентрація досліджуваної речовини була рівна 1 мг в 1 мл. Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері при 37°C протягом 18-20 годин, а з тест-штамами грибків – 30°C протягом 42-44 годин, після чого проводили облік результатів за методикою [93].

Результати вивчення мінімальної інгібуючої концентрації 3-фенілзаміщених 2*H*-хромен-2-онів **2.3-2.15, 2.18, 2.19** стосовно 7 тест-культур мікроорганізмів наведені в таблиці 2.4.

Аналіз наведених результатів свідчить, що досліджені речовини практично не діють на грамнегативні бактерії та на грибки. Але у відношенні до грампозитивних бактерій ряд речовин виявили значну активність. Так, до золотистого стафілокока (штам *S. aureus* ATCC 25923) бактеріостатичну дію у низьких концентраціях виявили сполуки, які містять у молекулі 3-феніл-2*H*-хромен-2-ону бромацетильну групу **2.4**, а також імідазо[1,2-а]піримідиновий фрагмент **2.15**. Особлива увага на те, що сполука **2.4**, а також четвертинна сіль з бензо[*f*]хіноліновим фрагментом **2.8** виявили значну активність у відношенні до спороутворюючих бактерій (штам *B. subtilis* ATCC 6633). Отже, наявність у

молекулі 3-феніл-2*H*-хромен-2-она бромацетильної групи, а також гетероциклічних фрагментів приводить до появи антимікробної активності.

Таблиця 2.4

Антимікробна та протигрибкова активність сполук 2.3-2.15, 2.18, 2.19

Номер сполуки	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл						
	<i>S.typhi-</i> <i>murium</i> 4414	<i>P.mirabi-</i> <i>lis</i> 410	<i>S.</i> <i>aureus</i> ATCC 25923	<i>P.aerugi-</i> <i>nosa</i> ATCC 27853	<i>B.</i> <i>subtilis</i> ATCC 6633	<i>C.</i> <i>albi-</i> <i>cans</i>	<i>S.cerevi-</i> <i>siae</i> 61
2.3	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	500
2.4	500	н/а	<15.6	500	<15.6	500	250
2.5	500	500	125	500	125	н/а	500
2.6	500	500	125	500	125	н/а	500
2.7	н/а	500	62.5	500	62.5	н/а	500
2.8	н/а	н/а	31.1	н/а	<15.6	н/а	н/а
2.9	н/а	н/а	31.1	н/а	н/а	н/а	н/а
2.10	н/а	н/а	31.1	н/а	н/а	н/а	н/а
2.11	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
2.12	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
2.13	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	н/а
2.14	н/а	н/а	62.5	н/а	н/а	н/а	н/а
2.15	500	н/а	<15.6	н/а	31.1	н/а	н/а
2.18	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
2.19	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
<i>Ciproflo-</i> <i>xacin</i>	1	1	2	4	1	-	-
<i>Flucona-</i> <i>zole</i>	-	-	-	-	-	16	8

Примітка: н/а – сполука для даного штаму не активна

Експериментальна частина

ІЧ спектри записані на приладі Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектри поглинання барвників записували на спектрофотометрі СФ-46 в етанольному розчині при концентраціях $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектри ЯМР ^1H , наведені в роботі, записані на приладі Varian Mercury-400 (400 МГц) та Bruker DR-500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 . Внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C записані на

спектрометрі Bruker DR-500 (125 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали за допомогою поляризаційного мікроскопа Boetius. Контроль за перебігом реакції та чистотою одержаних речовин здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, проявники – пари йоду та УФ-опромінення.

3-(4-Ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-он 2.3. Суміш 3,8 г (28 ммоль) 4-аміноацетофенону, 18 мл концентрованої хлоридної кислоти та 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0–5°C і витримували при цій температурі 5 хв. Утворювався осад гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали краплями розчин 3 г (43 ммоль) натрій нітриту в 10 мл води. Після закінчення докапування NaNO_2 реакційну суміш залишали на 15 хв в льодяній ванні. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат порціями 20–30 мл нейтралізували насиченим розчином натрій ацетату до рН 6 і докрапували (зі швидкістю 1–2 краплі за секунду) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,1 г (28 ммоль) кумарину **2.2**, 0,36 г (10 ммоль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 35 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 1,11 г (42%), т.пл. 225–227°C (етанол–ДМФА). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.62 с (3H, CH_3), 7.36–7.47 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.66 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.81 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.6 Гц), 7.89 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.04 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.38 с (1H, 2*H*-хромен-2-он). Знайдено, %: С 77,08; Н 4,51. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Обчислено, %: С 77,26; Н 4,58.

3-[4-(2-Бромацетил)феніл]-2*H*-хромен-2-он 2.4. До розчину 2,64 г (10 ммоль) 3-(4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-ону **2.3** в 120 мл оцтової кислоти при температурі 85–90°C прикрапували 0,52 мл бром. Після додавання бром розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 2,50 г (73%), т.пл. 175–177°C (водний

ДФМА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.64 с (2H, CH_2), 7.40 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.45 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.65 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.81 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.96 д (2H, C_6H_4 , J 8.6 Гц), 8.05 д (2H, C_6H_4 , J 8.6 Гц), 8.40 с (1H, 2*H*-хромен-2-он). Знайдено, %: С 59,63; Н 3,38; Br 23,05. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$. Обчислено, %: С 59,50; Н 3,23; Br 23,28.

Загальна методика синтезу четвертинних солей 2.5–2.9. Суміш 0,26 г (1 ммоль) сполуки 2.4 та еквімолярну кількість відповідної гетероциклічної основи (або трифенілфосфіну) в 15–20 мл безводного толуену кип'ятили впродовж 1–1,5 год. Утворені осад солей відфільтровували, промивали діетиловим ефіром.

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід 2.5. Вихід 0,37 г (88%), т.пл. $> 250^\circ\text{C}$ (оцтова кислота). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6.59 с (2H, CH_2), 7.44 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.49 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.69 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.87 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.0 Гц), 8.05 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.17 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.32 т (2H, піридин, J 6.7 Гц), 8.51 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 8.77 т (1H, піридин, J 7.4 Гц), 9.08 д (2H, піридин, J 5.9 Гц). Знайдено, %: С 62,63; Н 3,93; N 3,41. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$. Обчислено, %: С 62,58; Н 3,82; N 3,32.

4-Метил-1-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід 2.6. Вихід 0,40 г (85%), т.пл. $260\text{--}262^\circ\text{C}$ (толуен–етанол). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1695 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.68 с (3H, CH_3), 6.57 с (2H, CH_2), 7.41 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.46 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.67 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.86 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 8.03 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.10–8.21 м (4H), 8.51 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 8.94 д (2H, піридин, J 5.9 Гц). Знайдено, %: С 63,46; Н 4,28; N 3,47. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$. Обчислено, %: С 63,32; Н 4,16; N 3,21.

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменіл)феніл]етил)хіноліній бромід 2.7. Вихід 0,33г (71%), т.пл. $248\text{--}250^\circ\text{C}$ (водний етанол(1:1)). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1685 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.09 с (2H, CH_2), 7.44 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J

7.4 Гц), 7.50 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.70 т (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.89 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 8.05–8.09 м (3H), 8.23–8.28 м (3H), 8.36 д.д (1H, хінолін, J 8.2 і 5.9 Гц), 8.49–8.52 м (2H), 8.58 д (1H, хінолін, J 8.2 Гц), 9.48 д (1H, хінолін, J 8.2 Гц), 9.58 д (1H, хінолін, J 5.9 Гц). Знайдено, %: С 66,41; Н 3,72; N 3,11. $C_{26}H_{18}BrNO_3$. Обчислено, %: С 66,12; Н 3,84; N 2,97.

4-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)бензо[*f*]хіноліній бромід 2.8. Вихід 0,48 г (92%), т.пл. 204–206°C (оцтова кислота). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.18 с (2H, CH_2), 7.42 т (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.47 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.67 т (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.86 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.0 Гц), 7.97 т (1H, $C_{13}H_9N$, J 7.4 Гц), 8.01–8.08 м (3H), 8.24–8.29 м (3H), 8.35 д (1H, $C_{13}H_9N$, J 8.6 Гц), 8.47–8.51 м (2H), 8.63 д (1H, $C_{13}H_9N$, J 8.6 Гц), 9.15 д (1H, $C_{13}H_9N$, J 7.4 Гц), 9.57 ш.с (1H, $C_{13}H_9N$), 10.26 д (1H, $C_{13}H_9N$, J 6.7 Гц). Знайдено, %: С 69,20; Н 3,90; N 2,81. $C_{30}H_{20}BrNO_3$. Обчислено, %: С 68,98; Н 3,86; N 2,68.

{2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил}трифенілфосфоній бромід 2.9. Вихід 0,58 г (96%), т.пл. 163–165°C (етанол). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 6.39 д (2H, J_{PH} 12.9 Гц), 7.40 т (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.44 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.64 т (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.0 Гц), 7.78–8.03 м (17H), 8.20 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.47 с (1H, 2H-хромен-2-он). Знайдено, %: С 69,25; Н 4,22; Р 4,87. $C_{35}H_{26}BrO_3P$. Обчислено, %: С 69,43; Н 4,33; Р 5,11.

1-[4-(2-Оксо-2H-3-хроменіл)феніл]-2-трифеніл- λ^5 -фосфаніліден-1-етанон 2.10. До розчину 0,60 г (1 ммоль) фосфонієвої солі **2.9** в 15 мл ДМФА додавали при перемішуванні 25 мл 10% водного розчину калій карбонату. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 0,45 г (85%), т.пл. 192–194°C (толуен). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.37–7.47 м (3H), 7.78–8.03 м (15H), 7.81 д (2H, J 7.8 Гц), 7.89 д (1H, J 7.8 Гц), 7.96 д (2H, J 7.4 Гц), 8.03 д (1H, J 7.4 Гц), 8.30 с (1H, 2H-хромен-2-он). Знайдено, %: С 80,31; Н 4,67. $C_{35}H_{25}O_3P$. Обчислено, %: С 80,14; Н 4,80.

3-(4-Нітрофеніл)-1-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменіл)феніл]-2-пропен-1-он

2.11. До розчину 0,26 г (0,5 ммоль) сполуки **2.10** в 20 мл сухого толуену додавали 0,08 г (0,5 ммоль) 4-нітробензальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0,15 г (78%), т.пл. > 250°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.43 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.49 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.68 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.85 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.88 д (1H, CH, J 15.7 Гц), 7.98 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.19–8.24 м (3H), 8.28–8.33 м (3H), 8.46 с (1H, 2*H*-хромен-2-он). Знайдено, %: C 72,38; H 3,59; N 3,76. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 72,54; H 3,80; N 3,52.

Загальна методика одержання продуктів циклоконденсації 2.12-2.15.

До 1 ммоль сполуки **2.4** в 15 мл етанолу додавали еквімолярну кількість відповідного реагенту: тіоацетаміду, тіосечовини, 2-амінопіридину, 2-амінопіримідину. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1–2 год. Осади відфільтровували, промивали ефіром.

3-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2*H*-2-хроменон 2.12. Вихід 0,29 г (91%), т.пл. 228–230°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.74 с (3H, CH_3), 7.39 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.45 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.63 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.79–7.84 м (3H), 8.01–8.05 м (3H), 8.34 с (1H, 2*H*-хромен-2-он). Знайдено, %: C 71,29; H 4,18; N 3,34. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 71,45; H 4,10; N 3,39.

3-[4-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2*H*-2-хроменон 2.13. Вихід 0,65 г (81%), т.пл. 256–258°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.12 с (1H, тіазол), 7.16 ш.с (2H, NH_2), 7.37 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.43 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.61 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.74–7.80 м (3H), 7.88 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.29 с (1H, 2*H*-хромен-2-он). Знайдено, %: C 67,37; H 3,61; N 8,62. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 67,48; H 3,78; N 8,74.

3-[4-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)феніл]-2*H*-2-хроменон 2.14. Вихід 0,26 г (62%), т.пл. 229–231°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.40–7.47 м

(2H), 7.66 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.4 Гц), 7.81 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 6.7 Гц), 7.88 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.8 Гц), 7.93–8.17 м (9H), 8.41–8.46 м (2H). Знайдено, %: С 77,84; Н 4,12; N 8,25. C₂₂H₁₄N₂O₂. Обчислено, %: С 78,09; Н 4,17; N 8,28.

3-[4-(Імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл)феніл]-2*H*-2-хроменон 2.15. Вихід 0,24 г (70%), т.пл. 166–168°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.05 т (1H, імідазопіримідин, *J* 6.7 Гц), 7.38–7.47 м (3H), 7.64 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.0 Гц), 7.69 д (1H, імідазопіримідин, *J* 9.0 Гц), 7.81 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.8 Гц), 7.88 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.07 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.36 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 8.58 с (1H, імідазопіримідин), 8.63 д (1H, імідазопіримідин, *J* 6.7 Гц). Знайдено, %: С 74,15; Н 3,81; N 12,56. C₂₁H₁₃N₃O₂. Обчислено, %: С 74,33; Н 3,86; N 12,38.

3-[4-(Імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-он 2.16. Суміш 0.34 г (1 ммоль) сполуки **2.4**, 0.2 г (2 ммоль) 2-амінотіазолу в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 1,5 год. Осад, який утворився відфільтровували і промивали водою. Вихід 0,35 г (79%). Т.пл. 277-280°C (осадження ефіром з ДМФА). Знайдено, %: С 69,68; Н 3,56; N 8,08. C₂₀H₁₂N₂O₂S. Обчислено, %: С 69,75; Н 3,51; N 8,13.

3-[4-[3-(2-метил-3-фураніл)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-он 2.17. Суміш 0,34 г (1 ммоль) сполуки **2.4** і 0,39 г (2 ммоль) 4-аміно-3-меркапто-5-(2-метил-3-фурил)триазолу в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0.31 г (70%). Т.пл. 272-274°C (осадження водою з ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 8.42 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 8.10 д (*J* 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 7.96 д (*J* 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 7.82 дд (*J* 8.0, 1.5 Гц, 1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.73 д (*J* 1.9 Гц, 1H, фуран), 7.66 д (*J* 8.0, 1.6 Гц, 1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.46 д (*J* 8.5 Гц, 1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.41 т (*J* 7.8, 1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.00 д (*J* 1.9 Гц, 1H, фуран), 4.49 с (2H, CH₂), 2.60 с (3H, CH₃). Знайдено, %: С 65,42; Н 3,60; N 12,75. C₂₄H₁₆N₄O₃S. Обчислено, %: С 65,44; Н 3,66; N 12,72.

4-Нітробензальдегід-{4-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон 2.18. Суміш 0,68 г (2 ммоль) сполуки **2.4** і 0,18 г (2 ммоль) тіосемікарбазиду в 50 мл безводного етанолу кип'ятили 10 хв. До реакційної суміші додавали 0,30 г (2 ммоль) 4-нітробензальдегіду і продовжували кип'ятіння протягом 15 хв. Утворений осад відфільтровували, промили ефіром. Вихід 0,87 г (93%), т.пл. >250 °С (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.37 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.4 Гц), 7.44 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 8.2 Гц), 7.63 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.8 Гц), 7.79–7.84 м (2H), 7.90 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.04 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.11 д (2H, C₆H₄NO₂, *J* 8.8 Гц), 8.21 д (2H, C₆H₄NO₂, *J* 8.8 Гц), 8.28 с (1H, CH), 8.38 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 11.72 с (1H, NH). Знайдено, %: С 64,24; Н 3,61; N 11,78. C₂₅H₁₆N₄O₄S. Обчислено, %: С 64,09; Н 3,44; N 11,96.

Зустрічний синтез сполуки 2.18: суміш 0,34 г (1 ммоль) сполуки **2.4** і 0,22 г (1 ммоль) тіосемікарбазону 4-нітробензальдегіду в 25 мл етанолу кип'ятили 0,5 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0,35 г (74%).

Аналогічно сполуки **2.18** отримували **4-диметиламінобензальдегід-{4-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон 2.19**. Вихід 0,6 г (65%), т.пл. >250 °С (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.95 с (6H, 2xCH₃), 7.36–7.48 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.62 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.8 Гц), 7.79–7.99 м (9H), 8.31–8.36 м (2H), 11.63 с (1H, NH). Знайдено, %: С 69,27; Н 4,60; N 11,87. C₂₇H₂₂N₄O₂S. Обчислено, %: С 69,51; Н 4,75; N 12,01.

У випадку зустрічного синтезу сполуки **2.19** вихід складає 0,28 г (60%). Одержані зустрічним синтезом сполуки **2.18** і **2.19** ідентичні за т. пл. й даними елементного аналізу сполукам, які синтезовані в умовах трикомпонентної реакції.

3-[4-[2-[(4-хлорофеніл)іміно]-2,3-дигідро-3-бензил-4-тіазоліл]феніл]-2*H*-хромен-2-он 2.20. Суміш 0.34 г (1 ммоль) сполуки **2.4**, 0.11 г (1 ммоль) бензиламіну, 0.17 г (1 ммоль) 4-хлорофенілізотіоціанату в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 4 год. Утворений осад відфільтровували, промивали метиловим

спиртом. Вихід 0.20 г (38%), т.пл. 221-223°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.12 с (2H, CH_2), 6.42 с (1H), 6.97 д (J 8.7 Гц, 2H), 7.08 д (J 7.1 Гц, 2H), 7.23 д (J 7.3 Гц, 1H), 7.29 д (J 7.6 Гц, 2H), 7.35 д (J 8.7 Гц, 2H), 7.39 т (J 8.0 Гц, 1H), 7.43-7.46 м (3H), 7.64 т (J 7.6 Гц, 1H), 7.76-7.81 м (3H), 8.33 с (1H). Знайдено, %: С 71,22; Н 3,85; N 5,08. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 71,46; Н 4,06; N 5,37.

3-[4-[1-[[4-(4-хлорофеніл)-2-тіазоліл]гідразоно]етил]феніл]-2H-хромен-2-он 2.21. Суміш 0.26 г (1 ммоль) сполуки **2.3**, 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.23 г (1 ммоль) 4-хлорофенацилброміду в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0.46 г (98%), т.пл. 275-278°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 7.38-7.48 м (5H), 7.63 т (J 8.6 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.78-7.82 м (3H), 7.87 д (J 8.6 Гц, 2H), 7.90 д (J 8.6 Гц, 2H), 8.32 с (1H, 2H-хромен-2-он), 11.35 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.4, 105.6, 116.4, 120.0, 125.1, 126.0 (2C), 126.7, 127.7 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (2C), 129.2, 132.2, 132.3, 132.4, 134.1, 134.2, 135.3, 138.4, 141.0, 153.5, 160.1, 170.4. Знайдено, %: С 65,92; Н 3,65; N 8,74. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 66,17; Н 3,84; N 8,90.

3-[2-[2-[1-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)феніл]етиліден]гідразино]-4-тіазоліл]-2H-хромен-2-он 2.22. Суміш 0.26 г (0.001 моль) сполуки **2.3**, 0.091 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.26 г (1 ммоль) 3-(2-бромацетил)-2H-хромен-2-ону в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0.48 г (95%), т.пл. 292-295°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 7.40 т (J 7.5 Гц, 2H), 7.45 д (J 8.3 Гц, 1H), 7.46 д (J 8.2 Гц, 1H), 7.64 т (J 7.8 Гц, 2H), 7.80-7.84 м (5H), 7.88 д (J 8.6 Гц, 2H), 8.33 с (1H), 8.59 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.5, 31.3, 36.3, 111.7, 116.3, 116.4, 119.7, 120.0, 125.1 (2C), 125.2, 126.0 (2C), 126.7, 129.0 (2C), 129.2 (2C), 129.3, 132.3, 138.3, 138.6, 141.0 (2C), 152.8, 153.5, 159.2, 160.1, 162.8, 169.7. Знайдено, %: С 68,64; Н 3,62; N 8,06. $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 68,90; Н 3,79; N 8,31.

2-[1-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)феніл]етиліден]гідразоно]-4-тіазолідинон 2.23. Суміш 0.26 г (0.001 моль) сполуки **2.3** і 0.09 г (1 ммоль)

тіосемікарбазиду, 0.09 г (1 ммоль) монохлороцтової кислоти в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год. Осад, який утворився, відфільтровували, промивали водою і всушували. Вихід 0.33 г (98%), т.пл. 280-283°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.41 с (3H, CH_3), 3.88 с (2H, CH_2), 7.39 т (J 8.0 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.45 д (J 8.3 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.64 т (J 7.6 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.78-7.83 м (3H), 7.93 д (J 8.6 Гц, 2H, C_6H_4), 8.33 с (1H, 2H-хромен-2-он), 11.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 15.1, 33.3, 116.4, 119.9, 125.2, 126.7 (2C), 126.8, 129.0 (2C), 129.3, 132.4, 136.3, 138.3, 141.2, 153.5, 160.1, 160.3, 165.0, 174.4. Знайдено, %: C 63,40; H 3,83; N 10,92. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 63,65; H 4,01; N 11,13.

4-{[4-(Диметиламіно)феніл]метилен}-2,4-дигідро-5-метил-2-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)феніл]-2-тіазоліл]-3H-піразол-3-он 2.24. Суміш 0,34 г (1 ммоль) сполуки **2.4**, 0,13 г (1,5 ммоль) тіосемікарбазиду, 0,4 мл ацетооцтового естеру в 15 мл оцтової кислоти нагрівали 2 год при 50-55°C. До охолодженої реакційної суміші додавали 0,24 г натрій ацетату і 0,22 г 4-диметиламінобензальдегіда і витримували при 85-90°C протягом 2 год. Одержану реакційну суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували і висушували. Вихід 0,49 г (92%), Т.пл. 210-212°C (осадження ефіром із хлороформу). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.63 д (J 7.8 Гц, 2H), 8.34 с (1H, 2H-хромен-2-он), 8.05 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.86 с (1H, CH), 7.85 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.81 дд (J 7.8, 1.5 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.69 с (1H, триазол), 7.63 т (J 7.6, 1H), 7.45 д (J 7.6 Гц, 1H), 7.39 т (J 8.2 Гц, 1H), 6.88 д (J 8.0 Гц, 2H), 3.13 с (6H, NMe_2), 2.36 с (3H, CH_3). Знайдено, %: C 69,83; H 4,46; N 10,60. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 69,90; H 4,54; N 10,52.

2,4-Дигідро-5-метил-4-[(4-нітрофеніл)метилен]-2-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)феніл]-2-тіазоліл]-3H-піразол-3-он 2.25. Одержано аналогічно сполуки **2.24**. Вихід 0,50 г (94%), Т.пл. 275-278°C (осадження водою із ДМФА). Знайдено, %: C 65,10; H 3,42; N 10,53. $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: C 65,16; H 3,39; N 10,48.

4-{2-[4-(Диметиламіно)феніл]етеніл}-1-{2-[4-(диметиламіно)феніл]-1-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)бензоїл]етеніл}піридинійбромід 2.31. Суміш 0,22 г (0,5 ммоль) солі **2.6** і 0,15 г (1 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіду в 7 мл оцтового ангідриду кип'ятили 70 хвилин. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Утворений осад барвника відфільтровували. Вихід 0,2 г (57%), т.пл. 193 °С (розкл.) (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.98 с (6H, CH_3), 3.06 с (6H, CH_3), 6.65–6.85 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$), 7.14 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.4 Гц), 7.50 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц) 7.69–7.88 м, 7.96–8.08 м (6H), 8.31 с (1H), 8.47 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 8.89 д (1H, піридин, J 5.8 Гц), 9.15 д (1H, піридин, J 5.8 Гц). Обчислено, %: С 70,49; Н 5,19; N 6,01. Знайдено, %: С 70,62; Н 5,36; N 6,23. $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{BrN}_3\text{O}_3$.

1-{2-[4-(Диметиламіно)феніл]-1-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)бензоїл]етеніл}піридинійбромід 2.32. Суміш 0.11 г (0.26 ммоль) солі **2.5** та 0.04 г (0.26 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіду в 5 мл оцтового ангідриду кип'ятили 1 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Барвник, що випав у осад відфільтровували. Вихід 0,11 г (79%). Т.пл. 201 °С (розкл.) (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.99 с (6H, CH_3), 6.64 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, J 9.0 Гц), 7.44 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.50 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 8.2 Гц), 7.70 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, J 7.8 Гц) 7.84–7.89 м (2H), 7.98 д (2H, C_6H_4 , J 9.0 Гц), 8.03 д (2H, C_6H_4 , J 9.0 Гц), 8.47–8.51 м (3H), 8.97 т (1H, піридин, J 7.4 Гц), 9.33 д (2H, піридин, J 5.6 Гц). Знайдено, %: С 67,42; Н 4,68; N 5,17. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 67,28; Н 4,55; N 5,06.

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ СИНТЕЗУ 4-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ 2H-ХРОМЕН-2-ОНІВ

(Літературний огляд)

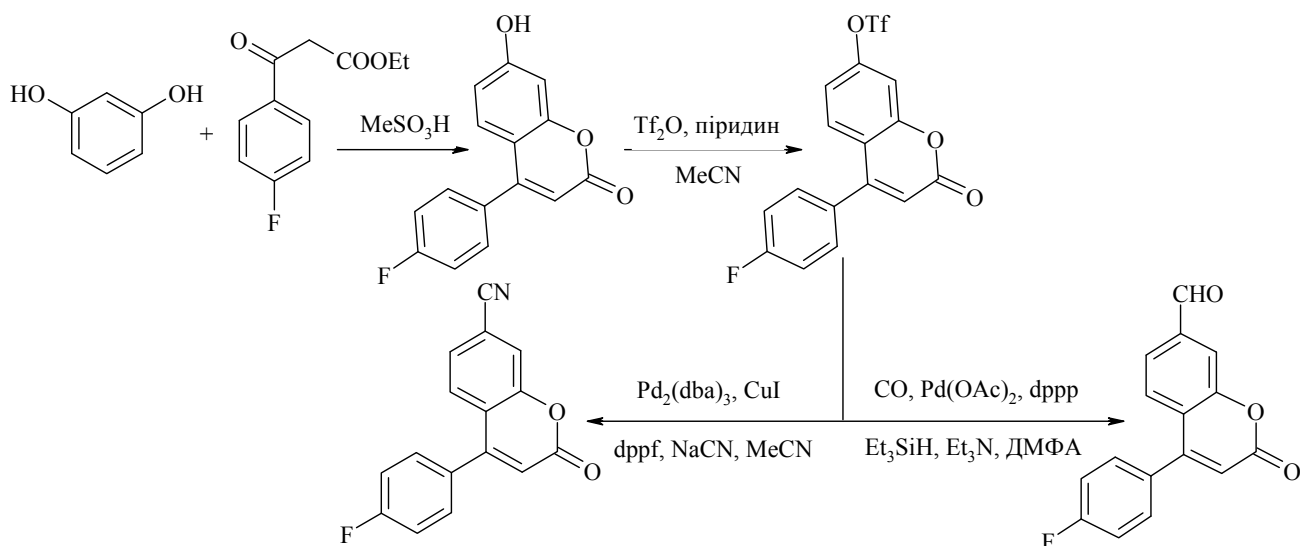
Неофлавіони або 4-арил-2H-хромен-2-они представляють велику групу природних сполук, які володіють, як і їх синтетичні аналоги, широким спектром біологічної активності [99].

Описано класичні методи синтезу 4-феніл-2H-хромен-2-онів і їх похідних за методами Пехмана, Перкіна, Пондорфа, Губена-Геша, Віттіга. Результатам цих досліджень присвячений огляд [100].

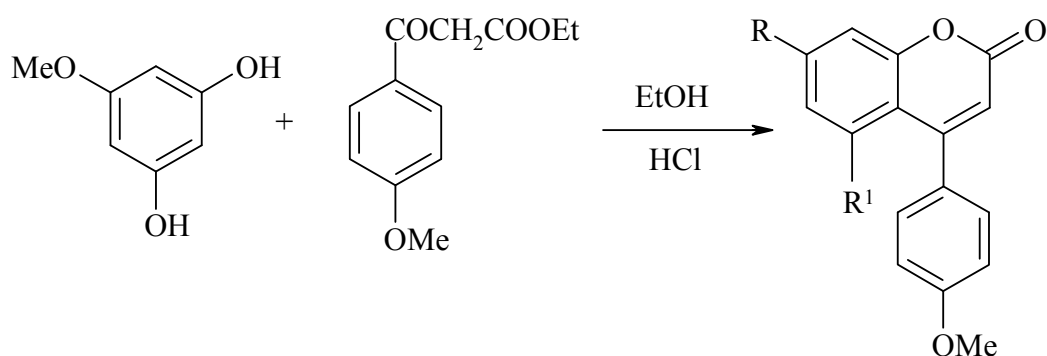
Значне місце серед сполук цього класу займають 4-арил-2H-хромен-2-они, які містять у четвертому положенні фенільного ядра замісники різної електронної природи. Такі сполуки є структурним фрагментом широкого кола фізіологічно активних речовин, і тому огляд їх методів синтезу представлений у цьому розділі.

3.1 Методи синтезу похідних 4-арил-2H-хромен-2-онів

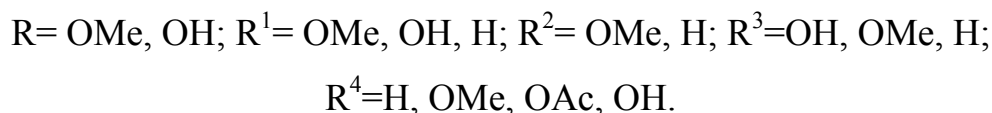
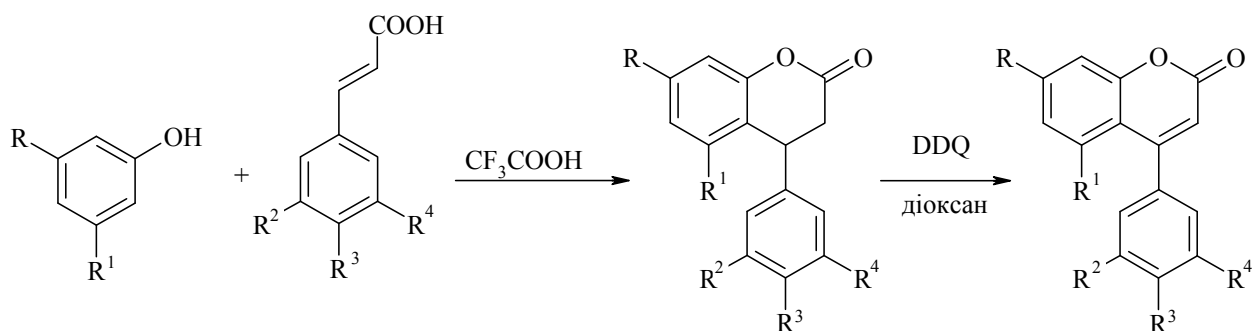
Здійснена реакція Пехмана між резорцином і β -кетоестером у метансульфоновій кислоті у результаті якої одержано 4,6-дизаміщений-2H-хромен-2-он, який при дії Tf_2O перетворюється у відповідний 6-трифлат-2H-хромен-2-он, останній легко піддається формілюванню та ціануванню [101].



Проведена конденсація Пехмана між метоксизаміщеним резорцином і естером *n*-метоксибензоїлоцтової кислоти, яка протікає з утворенням двох ізомерних 4-фенілзаміщених-2*H*-хромен-2-онів, які були виділені хроматографічним методом [102].

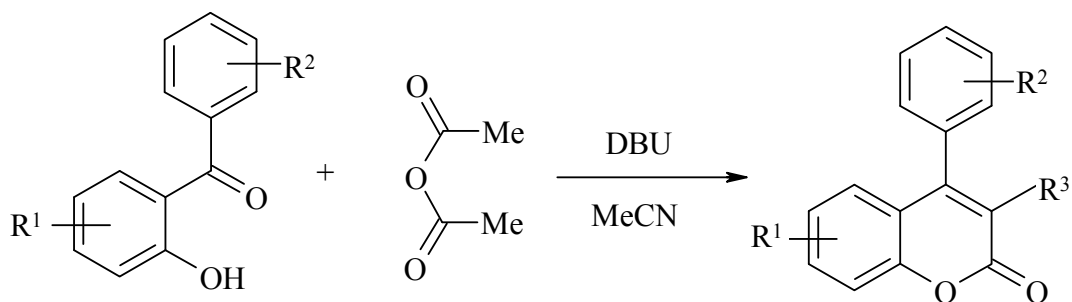


Цікавий метод одержання 4-арил-2*H*-хромен-2-онів запропонований авторами [103]. Показано, що конденсація цинамонових кислот з фенолами призводить до одержання 3,4-дигідро-4-арил-2*H*-хромен-2-онів і наступна їх дегідрогенізація за наявності 2,3-дихлоро-5,6-диціано-*n*-бензохінону (DDQ) супроводжується утворенням кінцевих продуктів.

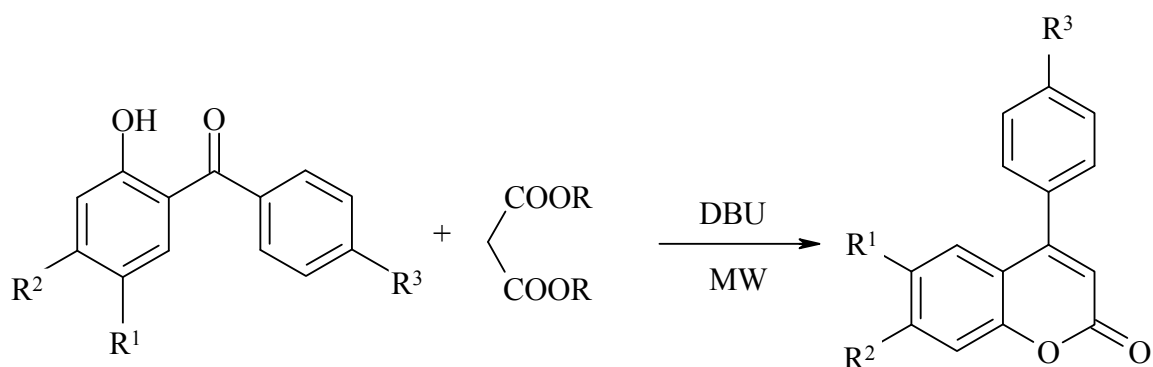


Ефективним методом синтезу 4-арил-2*H*-хромен-2-онів є реакція Костанецького. Ця реакція передбачає формування 2*H*-хромен-2-онів з легко доступних 2-гідроксиарилкетонів і аліфатичного ангідриду за наявності відповідної натрієвої солі через О-ацилювання і альдольну конденсацію. Такий підхід має ряд обмежень, у тому числі використання великого надлишку реагентів і жорсткі умови реакції, що призводить до низьких виходів.

Таким чином, у роботі [104] здійснено синтез 4-арилпохідних 2*H*-хромен-2-онів взаємодією 2-гідроксибензофенонів з оцтовим ангідридом за наявності DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен) за кімнатної температури.

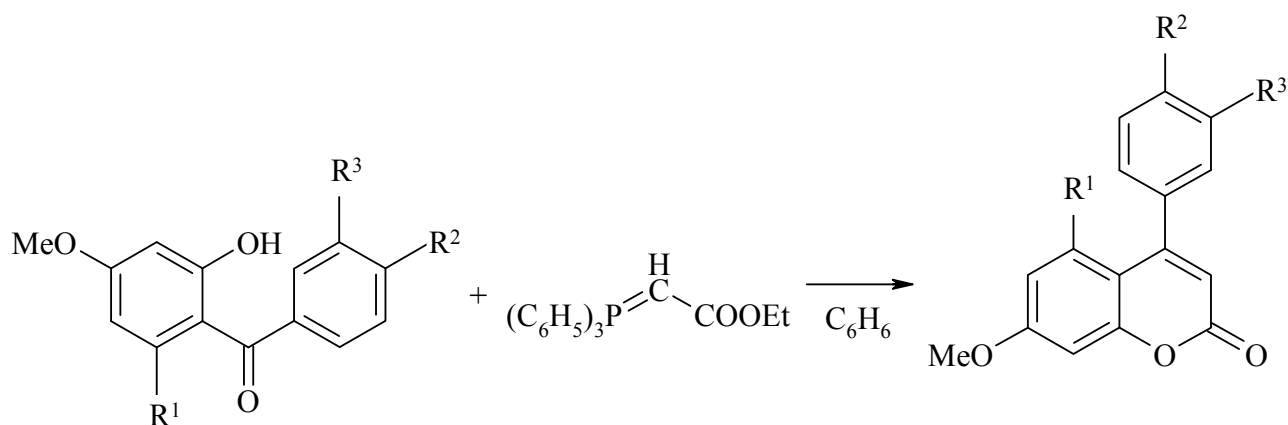


При взаємодії 2-гідроксибензофенонів з діетил(метил)малонатами за наявності DBU і в умовах мікрохвильового опромінення утворюються 4-функціонально заміщені 2*H*-хромен-2-они [105].



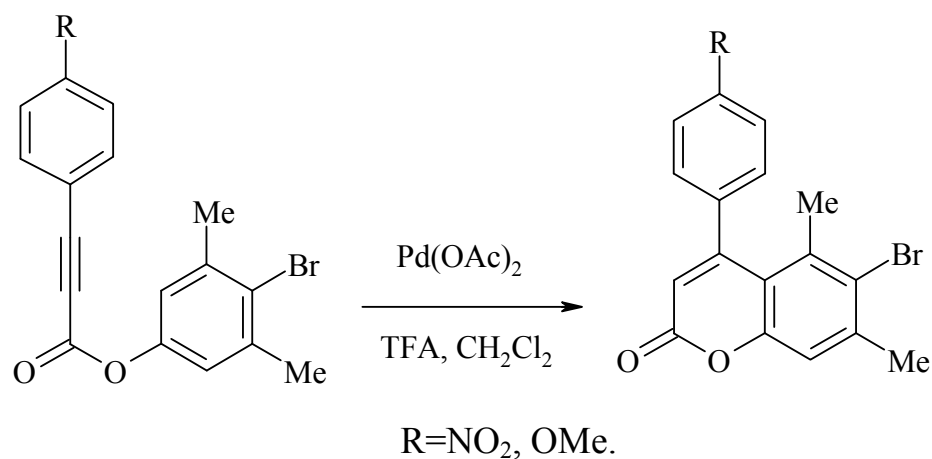
$R = \text{Et, Me}; R^1 = \text{H, OMe, OH, Cl}; R^2 = \text{H, OMe}; R^3 = \text{H, Me, } \textit{трет-Бу}.$

При взаємодії заміщених 2-гідроксибензофенонів з етоксикарбонілметилентрифенілфосфорілідом при нагріванні у безводному бензені утворюються похідні 4-арил-2*H*-хромен-2-они [106].

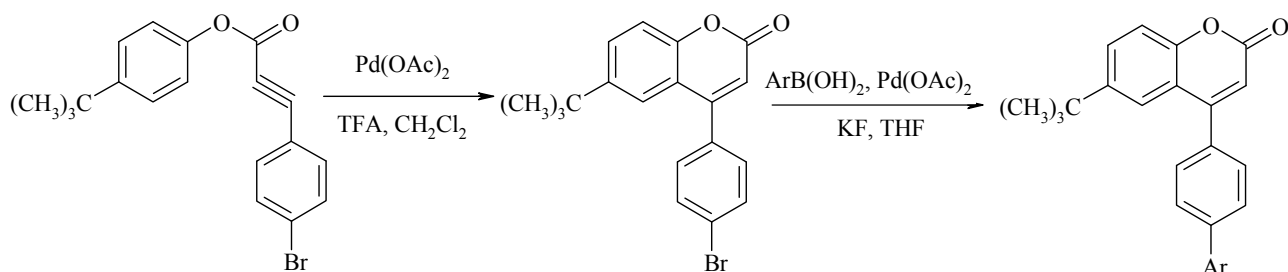


$R^1 = \text{H, OMe}; R^2 = \text{H, OMe}; R^3 = \text{H, OMe}.$

Здійснена циклізація арилових естерів пропінової кислоти, яка протікає за наявності каталізатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в результаті якої одержано 4-фенілзаміщені 2*H*-хромен-2-они [107].

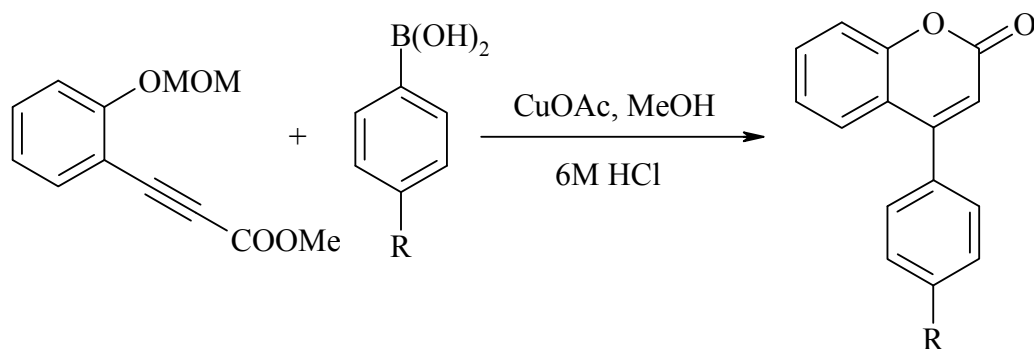


Показано [108], що 4-*трет*-бутилфеніл-3-(4-бромфеніл)-пропіноат циклоізомеризується з одержанням відповідного 4-(4-бромфеніл)-2*H*-хромен-2-ону, який при взаємодії з арилборними кислотами і за наявності 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу утворює ряд заміщених 4-арил-2*H*-хромен-2-онів.



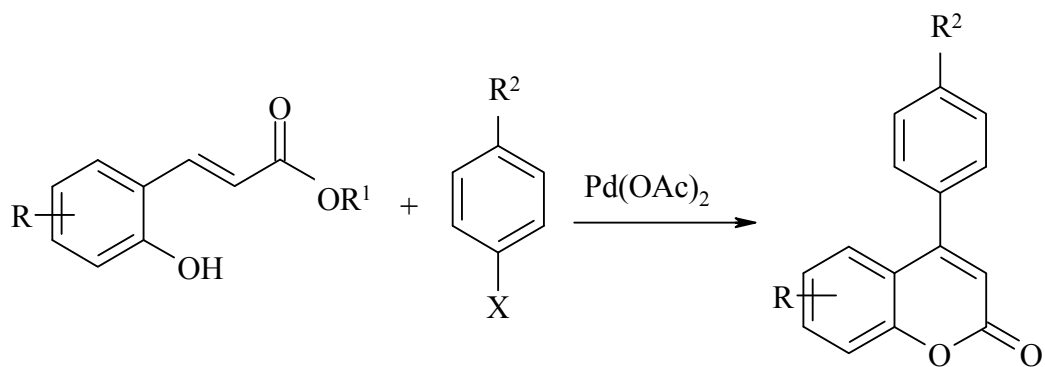
Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-дифеніл, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-AcC₆H₄,
4-FC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-MeOC₆H₄NH, C₆H₄NCH₃.

Описана реакція гідроарилування метил 4-гідрокси-2-бутиноата арилборними кислотами, яка каталізується солями купруму (І). Продукти одержуються з високими виходами незалежно від типу і положення замісників в ароматичному ядрі борної кислоти [109].



R = H, Me, OMe, Cl, I, CHO.

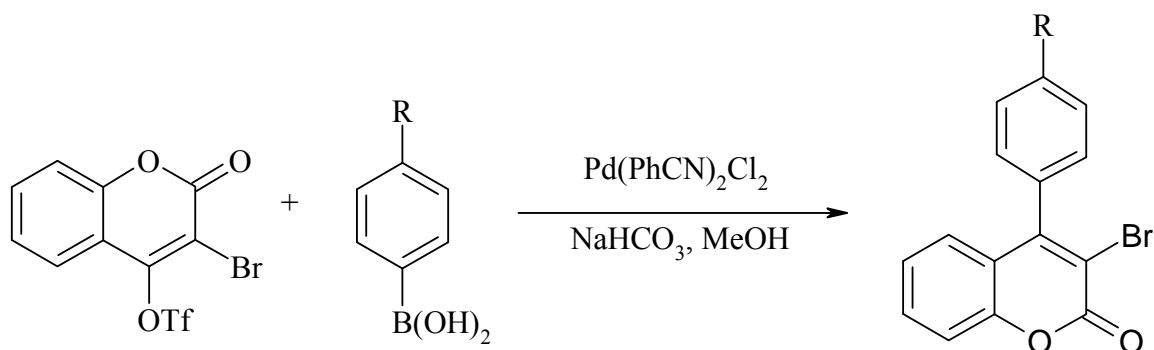
Описана взаємодія метил(бутил)-3-(*о*-гідроксиарил)акрилатів з арилбромідами або арильодидами, яка протікає за наявності каталізатора Pd(OAc)₂ в середовищі *n*-Bu₄NOAc/*n*-Bu₄NBr з утворенням похідних 2*H*-хромен-2-онів, які містять в положенні 4 різні функціональні групи [110].



$R=H, F, Cl; CHO, OMe; R^1=Me, n-Bu; R^2= OMe, COOMe, NMe_2, Me, F, m\text{-}pet-Bu, NHCOMe, CHO, C_6H_5, Br; X=Br, I.$

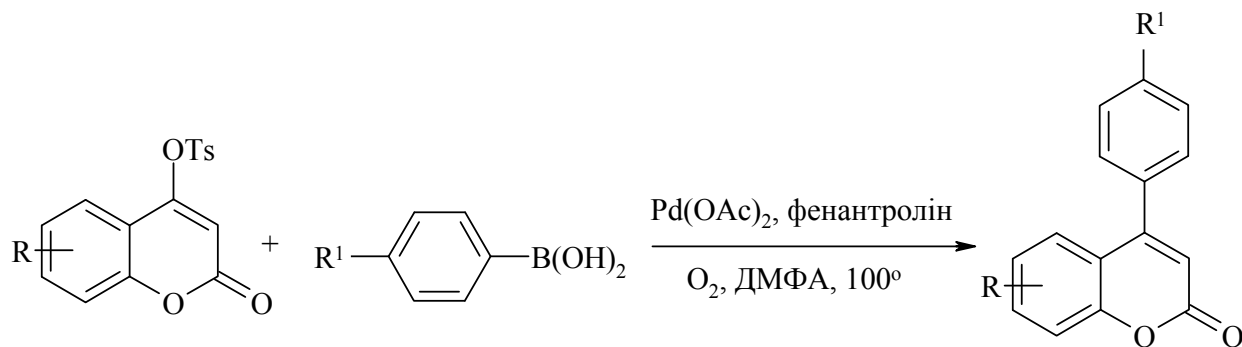
3.2. Арилювання 4-фенілзаміщених 2*H*-хромен-2-онів

Авторами [111] показано, що взаємодія 3-бromo-4-трифлюксо-2*H*-хромен-2-ону з арилборними кислотами призводить до відповідних 3-бromo-4-арил-2*H*-хромен-2-онів.



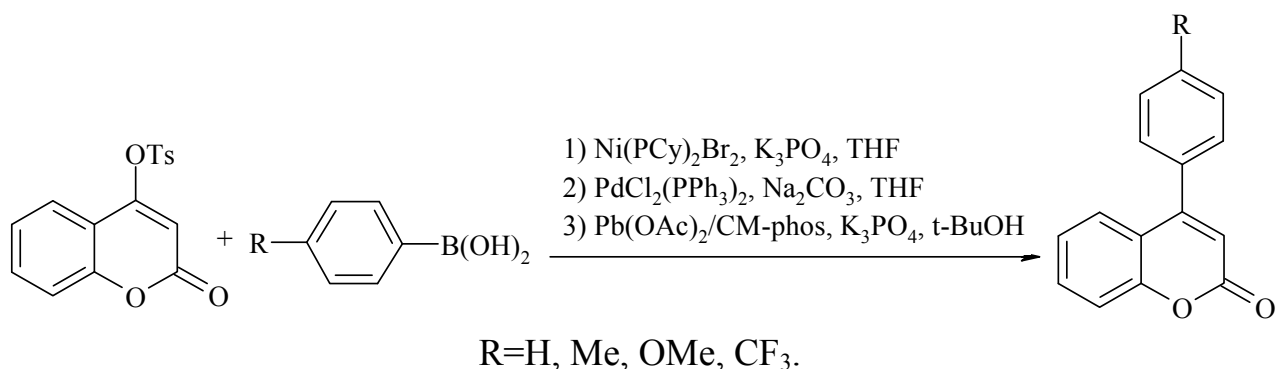
$R=H, MeO, OCF_3, NO_2, COOMe.$

Взаємодією заміщених 4-(4-толуенсульфонілокси)-2*H*-хромен-2-онів з арилборними кислотами в умовах окислювальної реакції Хека одержано 4-арил-2*H*-хромен-2-они [112].

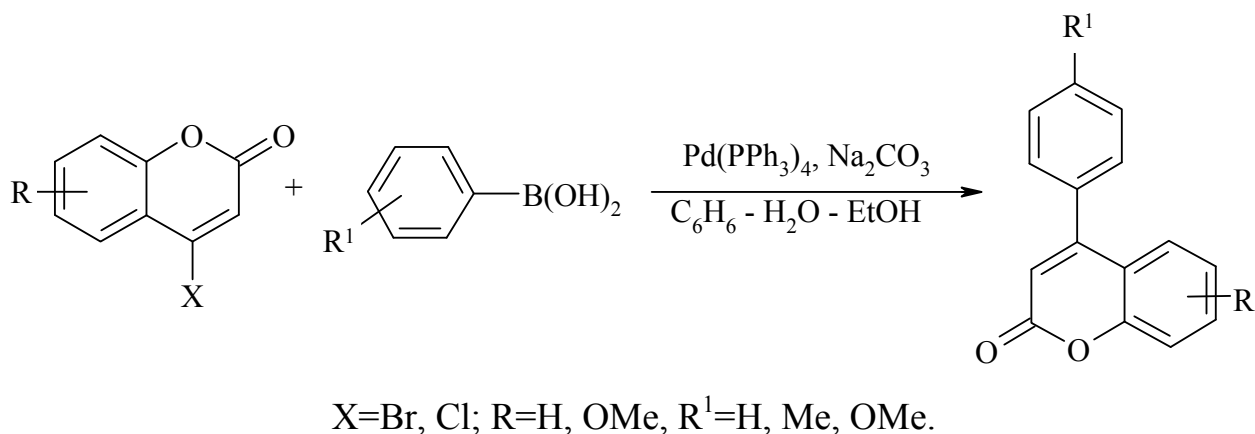


$R=H, NO_2, Me, Cl, OH; R^1= Me, Et, Br.$

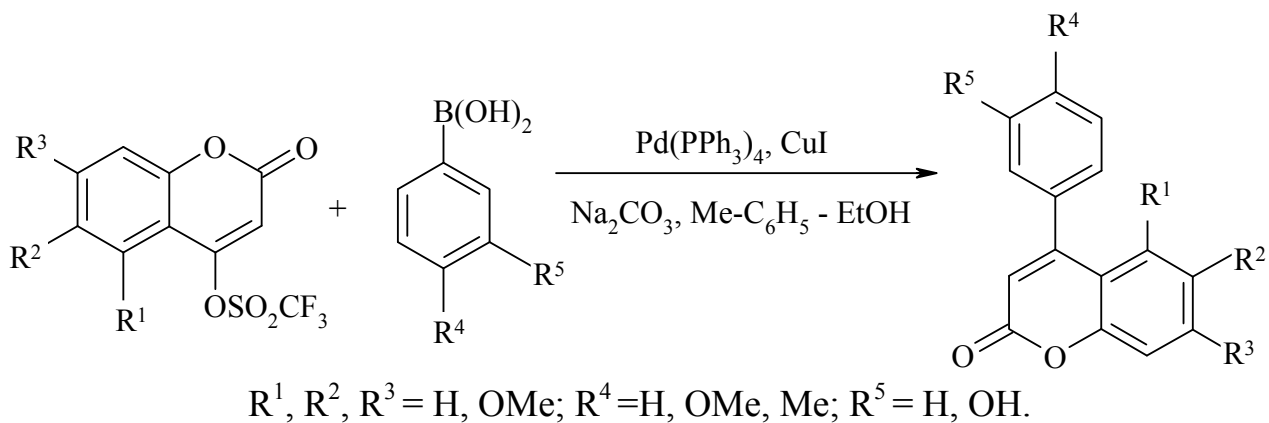
Описані реакції 4-(4-толуенсульфонілокси)-2*H*-хромен-2-ону з арилборними кислотами, які протікають за наявності інших каталізаторів з одержанням 4-арилпохідних-2*H*-хромен-2-онів [113-115].



Описана паладій-каталізована реакція арилювання 4-бромо(хлоро)-2*H*-хромен-2-онів арилборними кислотами [116].

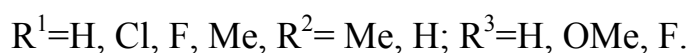
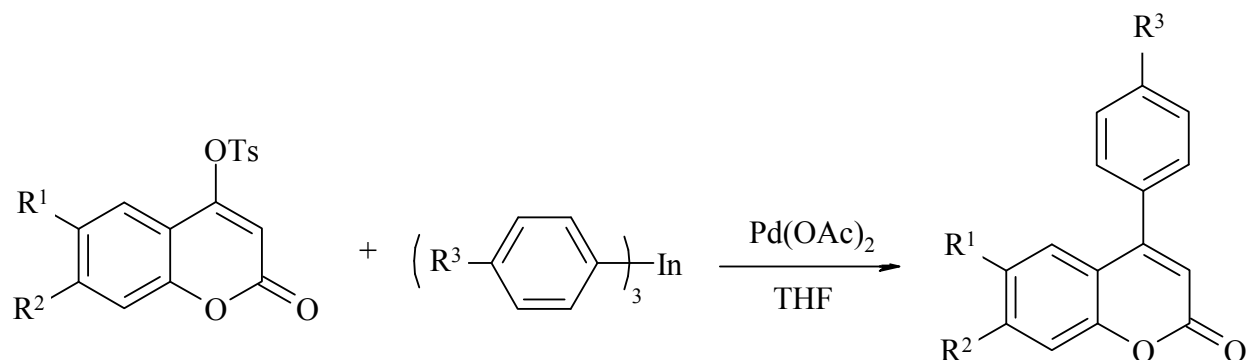


Також показано, що обробка 4-трифлуорометилсульфонілокси-2*H*-хромен-2-онів арилборними кислотами в умовах модифікованої реакції Сузукі приводить до утворення 4-арилпохідних-2*H*-хромен-2-онів [117].

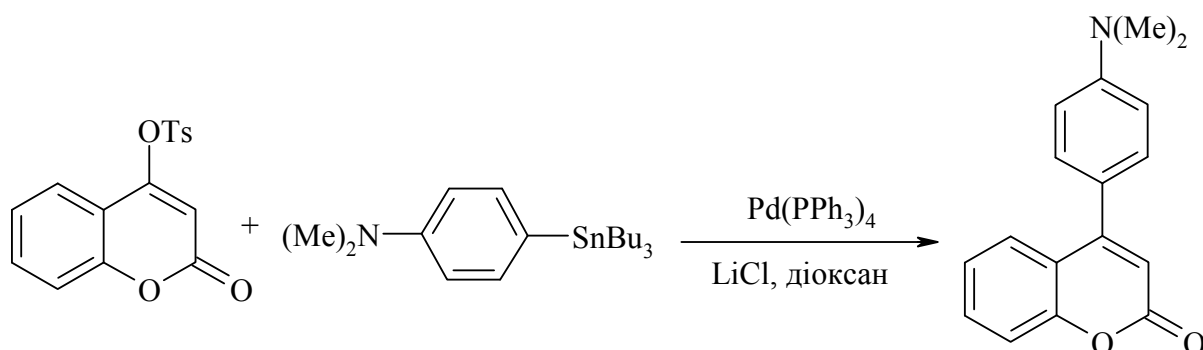


За аналогічною схемою одержані і інші похідні 4-арил-2*H*-хромен-2-онів [118-120].

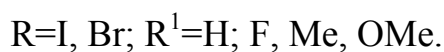
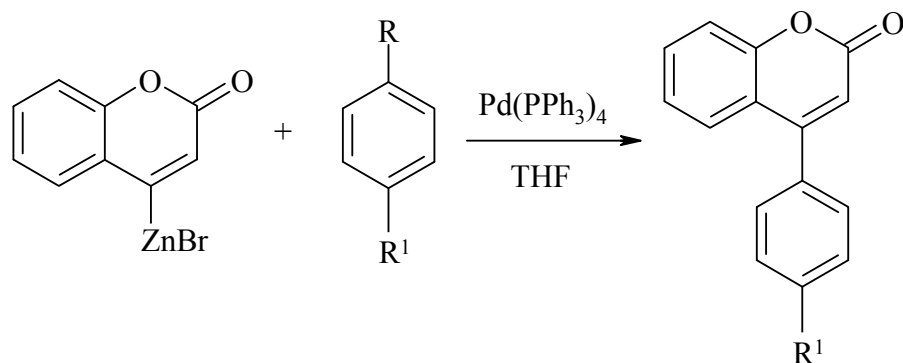
Розроблений метод синтезу 4-арилзаміщених-2*H*-хромен-2-онів на основі реакції 4-тозилокси-2*H*-хромен-2-онів і органічних сполук індію за наявності Pd(OAc)₂ [121].



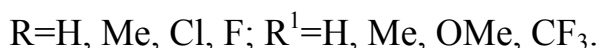
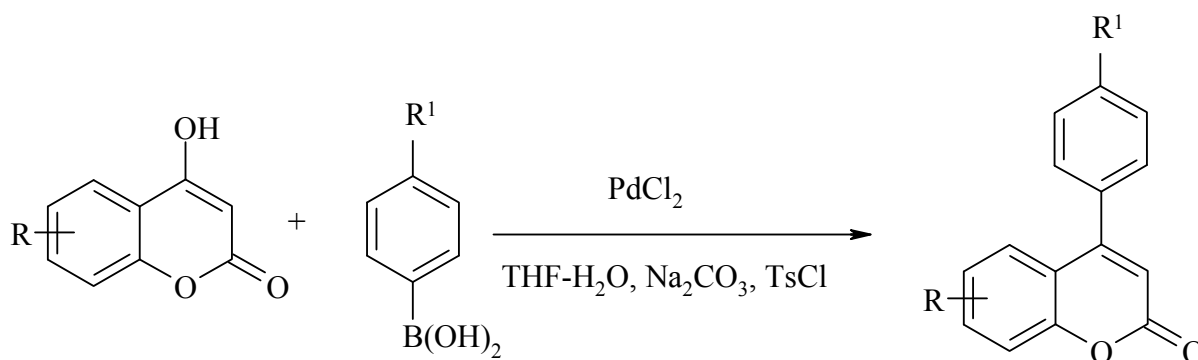
Описана взаємодія 4-тозилокси-2*H*-хромен-2-ону з 4-диметиламінофенілтрибутилстанатом, яка протікає в умовах реакції Штіле з утворенням заміщеного 4-арил-2*H*-хромен-2-ону [122].



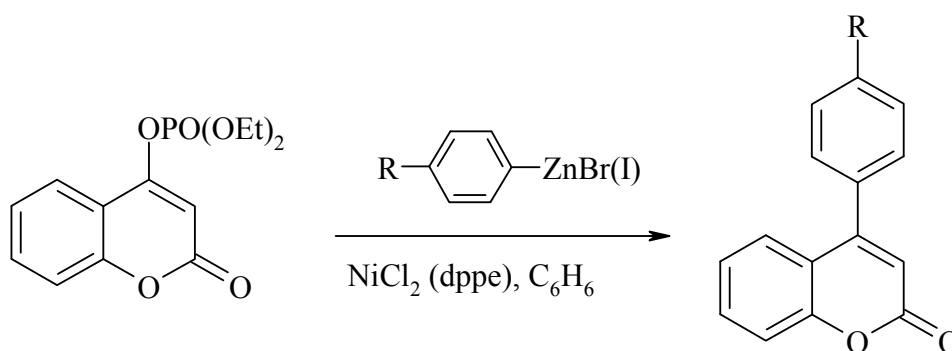
4-Фенілзаміщені 2*H*-хромен-2-они одержані реакцією 4-цинкоброміду-2*H*-хромен-2-ону із заміщеними 4-бромо(йодо)бензенами [123].



Арилюванням 4-гідрокси-2*H*-хромен-2-онів арилборними кислотами, одержано похідні 4-арил-2*H*-хромен-2-онів [124].



Встановлено, що реакція 4-діетилфосфонілокси-2*H*-хромен-2-ону з цинк органічними реагентами і за наявності нікелевого каталізатора приводить до утворення 4-фенілзаміщених-2*H*-хромен-2-онів [125].



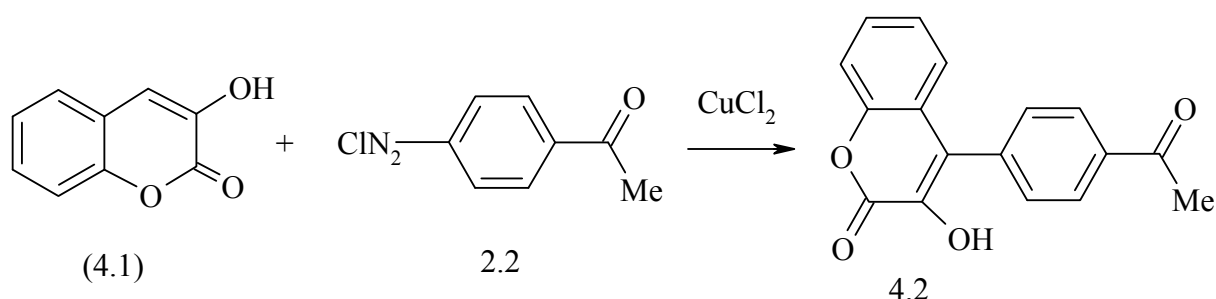
Як показав аналіз літературних даних, описана тільки одна сполука, яка містить у четвертому положенні 2*H*-хромен-2-онового скелета ацетилбіфенільний фрагмент, для синтезу якої використана реакція Сузукі. У той же час важливою сполукою, як у синтетичному так і практичному аспектах, є 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он з ацетилфенільною групою у четвертому положенні ядра. Синтез цієї сполуки здійснений нами за реакцією Меєрвейна та проведені перетворення по ацетильній групі наведені в наступному розділі.

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ 4-ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 3-ГІДРОКСИ-2*H*-ХРОМЕН-2-ОНІВ ТА ЇХ РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ

На основі огляду літератури можна стверджувати, що синтез похідних 4-арил-2*H*-хромен-2-онів здійснюється з використанням важкодоступних реагентів і каталізаторів. І тому, на даний час, недостатньо досліджені хімічні перетворення цих сполук та можливості їх використання в органічному синтезі.

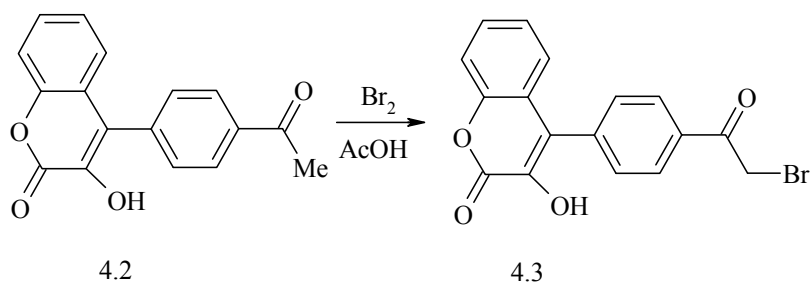
Нами встановлено, що зручним реагентом для конструювання нових ансамблів гетероциклів є 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он, синтез якого здійснений взаємодією 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону (**4.1**) [126] з 4-ацетилфенілдіазонійхлоридом в умовах реакції купрокаталізу. Перевага цієї реакції в тому, що для її проведення використовуються легкодоступні вихідні речовини. У результаті досліджень ми знайшли умови, в яких протікає реакція регіоселективно, тобто арильний фрагмент вступає в четверте положення хроменонового кільця.



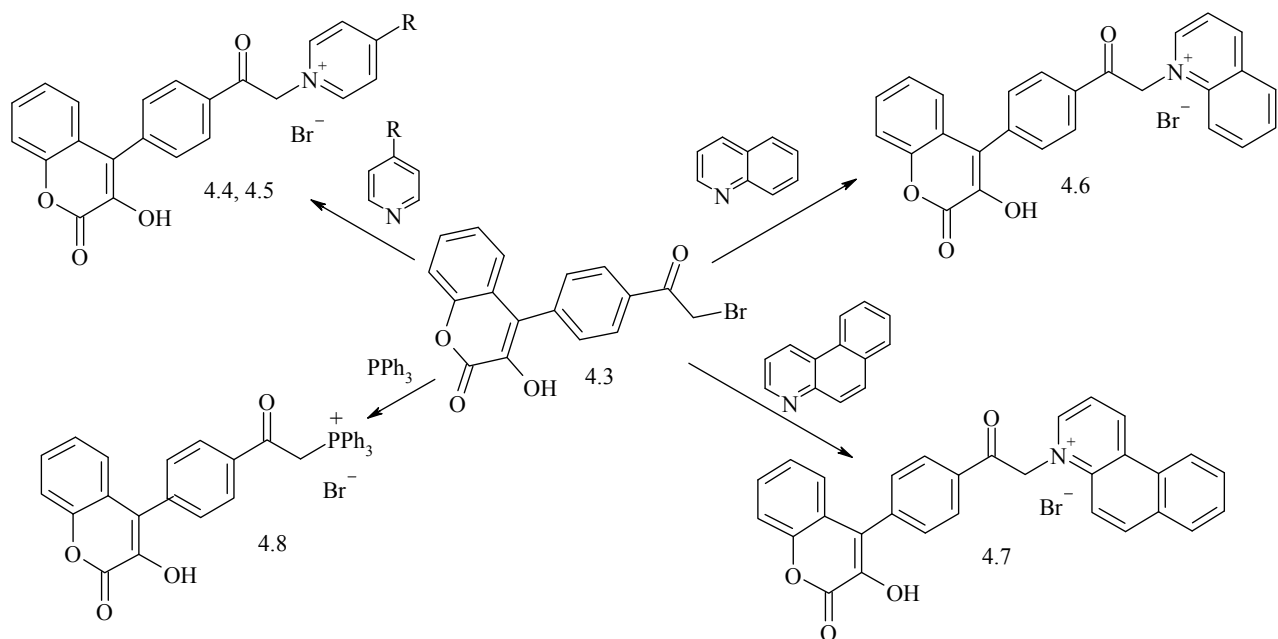
Наявність ацетильної групи в сполуці **4.2** надає широкі можливості для молекулярного дизайну, зокрема, для конструювання гетероциклів з 3-гідрокси-2*H*-хроменоновим фрагментом.

4.1 Хімічні перетворення 4-[4-(2-бромацетил)феніл]-3-гідрокси- -2*H*-хромен-2-ону

Нами здійснено бромовання сполуки **4.2**, яке протікає в оцтовій кислоті при 90-95°C з утворенням 4-[4-(2-бромацетил)феніл]-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону **4.3**.

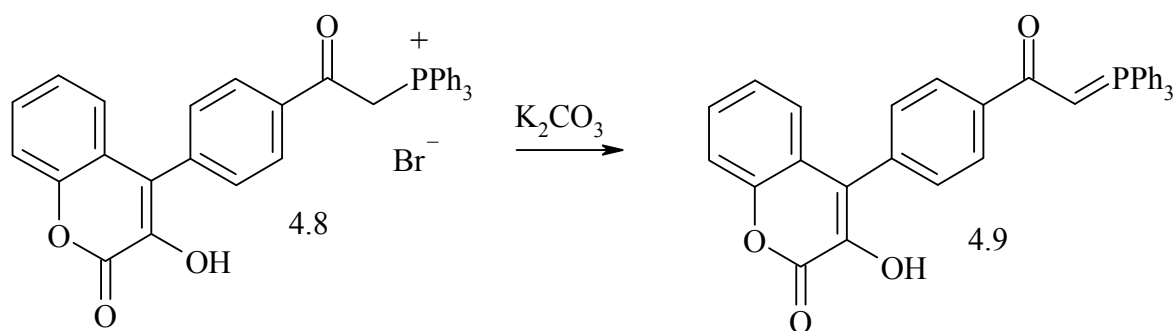


Одержаний α -бромокетон **4.3** при кип'ятінні в толуені з піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном, а також з трифенілфосфіном утворює четвертинні солі **4.4-4.8**.

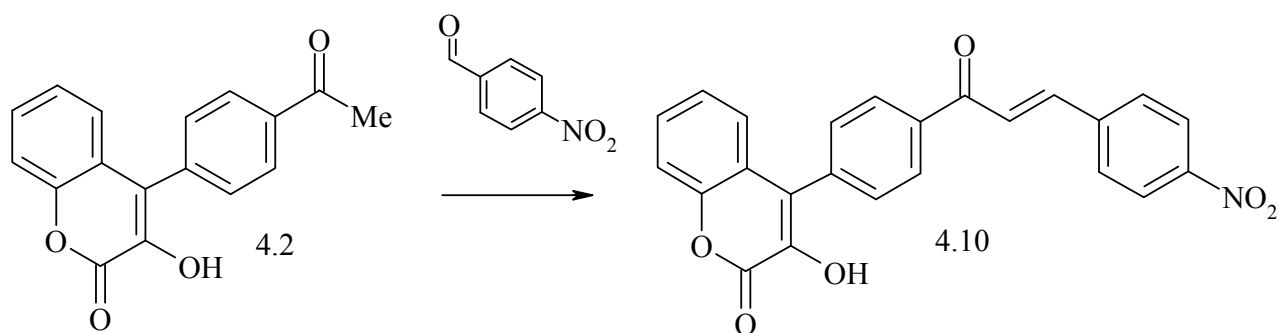


R=H (**4.4**), Me (**4.5**).

При обробці диметилформамідного розчину фосфонієвої солі **4.8** водним розчином K₂CO₃ одержаний трифенілфосфорилід **4.9**. Здійснити реакцію Віттіга на його основі і 4-нітробензальдегіду нам не вдалося.



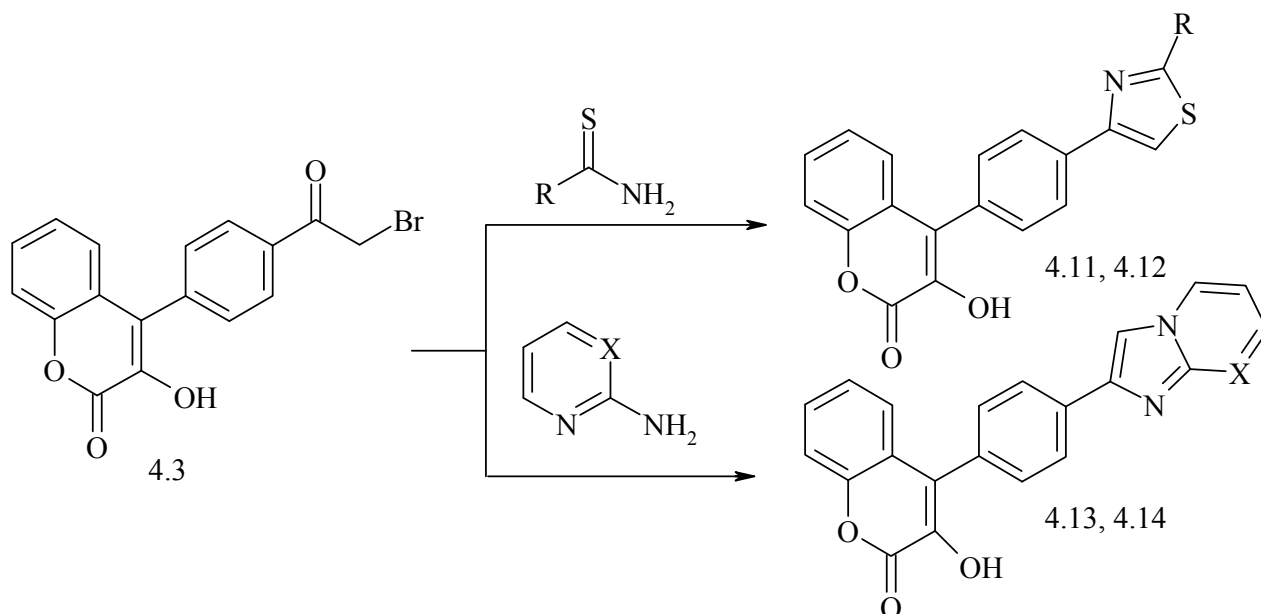
Ненасичений кетон **4.10** синтезований взаємодією сполуки **4.2** з тим же альдегідом при кип'ятінні в етанолі і за наявності каталізатора піперидину.



В ІЧ спектрах солей **4.4-4.7** смуга поглинання карбонільної групи фрагмента COCH_2 спостерігається в області $1670\text{-}1685\text{ см}^{-1}$, коливання зв'язку $\text{CH}_2\text{-N}$ характеризується поглинанням при 3410 см^{-1} . Смуга поглинання карбонільної групи хроменоногового циклу знаходиться в області $1710\text{-}1720\text{ см}^{-1}$, а гідроксильної групи – в області $3345\text{-}3360\text{ см}^{-1}$. В ІЧ спектрі фосфонієвої солі **4.8** смуга поглинання C=O групи виявляється при 1675 см^{-1} . При переході до фосфоріліду **4.9** спостерігається низькочастотний зсув поглинання цієї групи і вона виявляється у виді двох смуг при 1560 і 1610 см^{-1} . Коливання зв'язку P=C у сполуці **4.9** характеризується двома смугами поглинання при 1390 і 885 см^{-1} .

Смуги поглинання в ІЧ спектрі сполуки **4.10** при 1610 і 1675 см^{-1} характеризують валентні коливання аліфатичного подвійного зв'язку і карбонільної групи відповідно. Інтенсивність смуги поглинання карбонільної групи значно вища у порівнянні з інтенсивністю смуги зв'язку C=C , що свідчить про *S-цис*-розташування карбонільної групи [127]. В області 985 см^{-1} спостерігається смуга поглинання, яка зумовлена деформаційними коливаннями $=\text{C-H}$ *транс*-заміщеної вініленової групи.

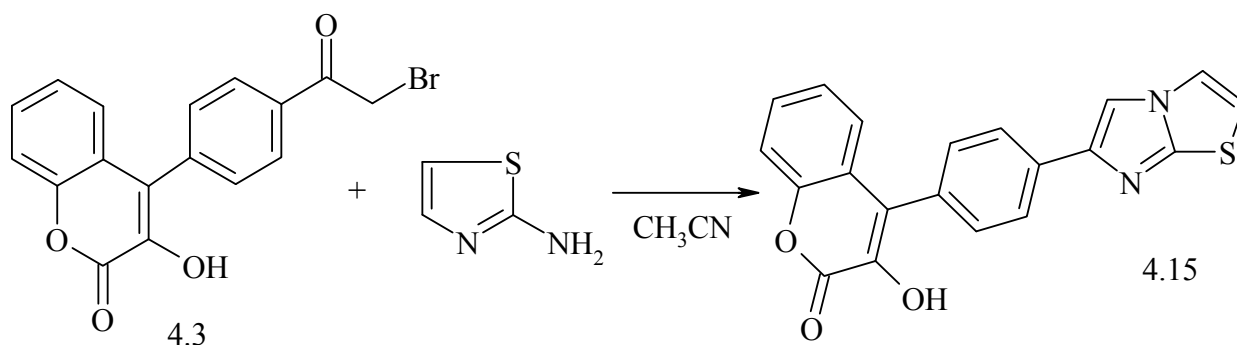
Для одержання потенційно біологічно активних сполук нами здійснені циклоконденсації 4-[4-(2-бромацетил)феніл]-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону **4.3** з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином, які приводять до утворення похідних тiazолу **4.11**, **4.12**, імідазо[1,2-*a*]піридину **4.13** та імідазо[1,2-*a*]піримідину **4.14**.



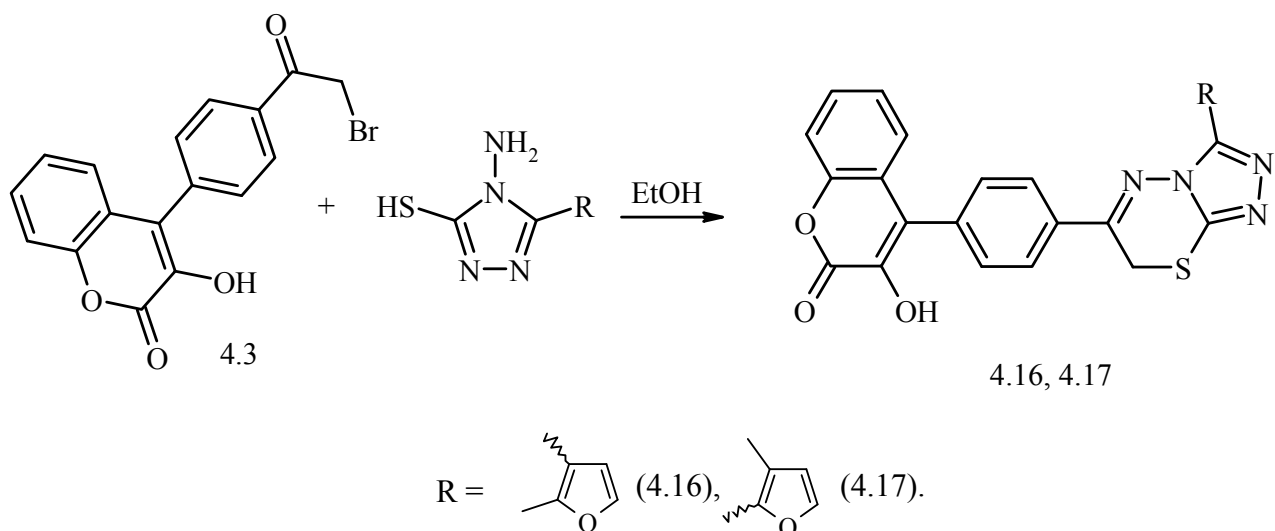
R=Me (**4.11**), NH_2 (**4.12**); X=CH (**4.13**), N (**4.14**).

ІЧ спектри сполук **4.11-4.14** характеризуються смугами поглинання в області $1630-1680\text{cm}^{-1}$, які зумовлені коливанням зв'язку C=N нітрогеновмісних гетероциклів.

Встановлено, що взаємодія α -бромкетону **4.3** з 2-амінотіазолом протікає з утворенням сполуки **4.15**, яка містить імідазо [2,1-*b*] тіазольний фрагмент.



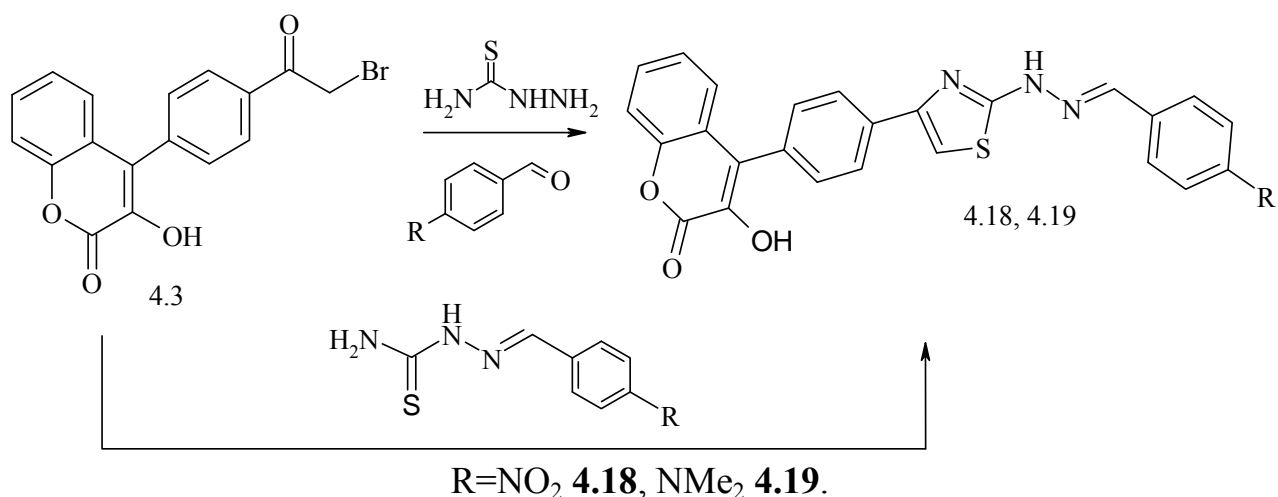
Нами показана можливість формування триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинових систем, яке відбувається при взаємодії α -бромкетону **4.3** із 4-аміно-3-меркаптотриазолами з утворенням сполук **4.16** і **4.17**.



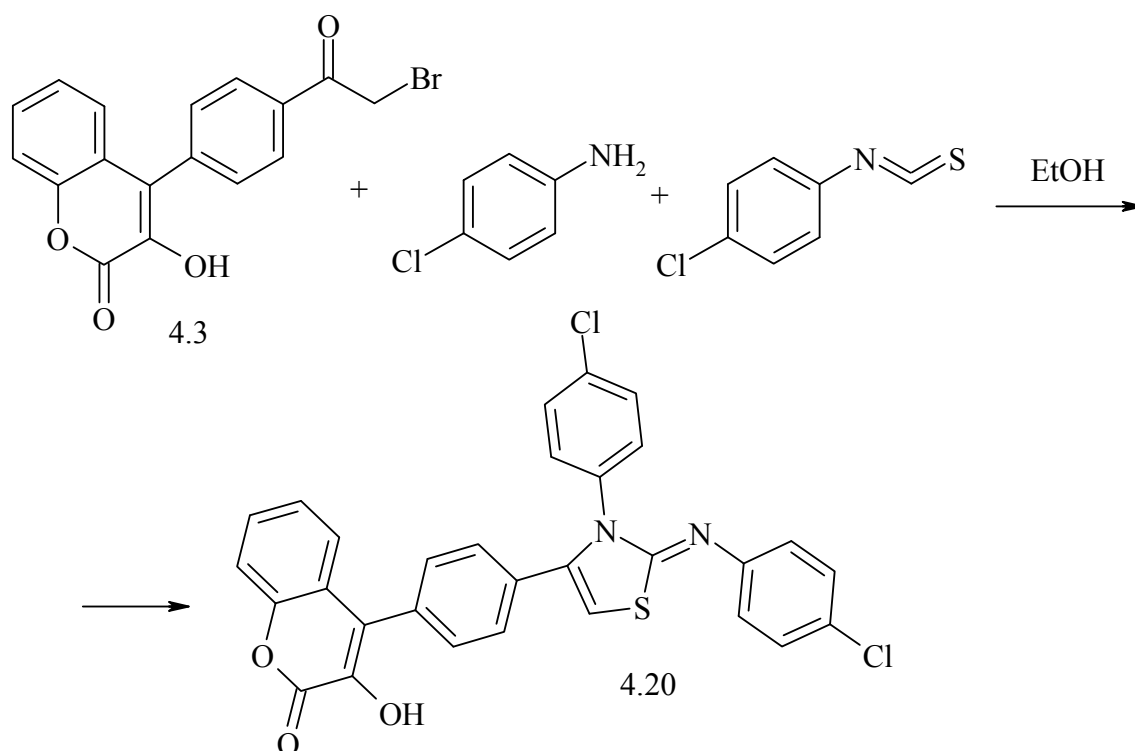
Інтерес до синтезу такого типу сполук пояснюється тим, що багато триазолотіадіазинів виявляють біологічну активність [128-134].

4.2. Синтез похідних тіазолу за допомогою трикомпонентних реакцій

У ході досліджень нами встановлено, що формування тіазольного циклу може здійснюватись на основі трикомпонентної реакції. Для досягнення цієї мети нами розроблені різні підходи з використанням похідних 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-онів. Показано, що при взаємодії сполуки **4.3** з тіосемікарбазидом в етанолі і при наступному додаванні до реакційної суміші 4-нітробензальдегіду або 4-диметиламінобензальдегіду призводить до утворення тіазоловмісних гіdraзонів відповідних альдегідів **4.18** і **4.19**. При взаємодії сполуки **4.3** з тіосемікарбазонами відповідних альдегідів утворюються аналогічні речовини.

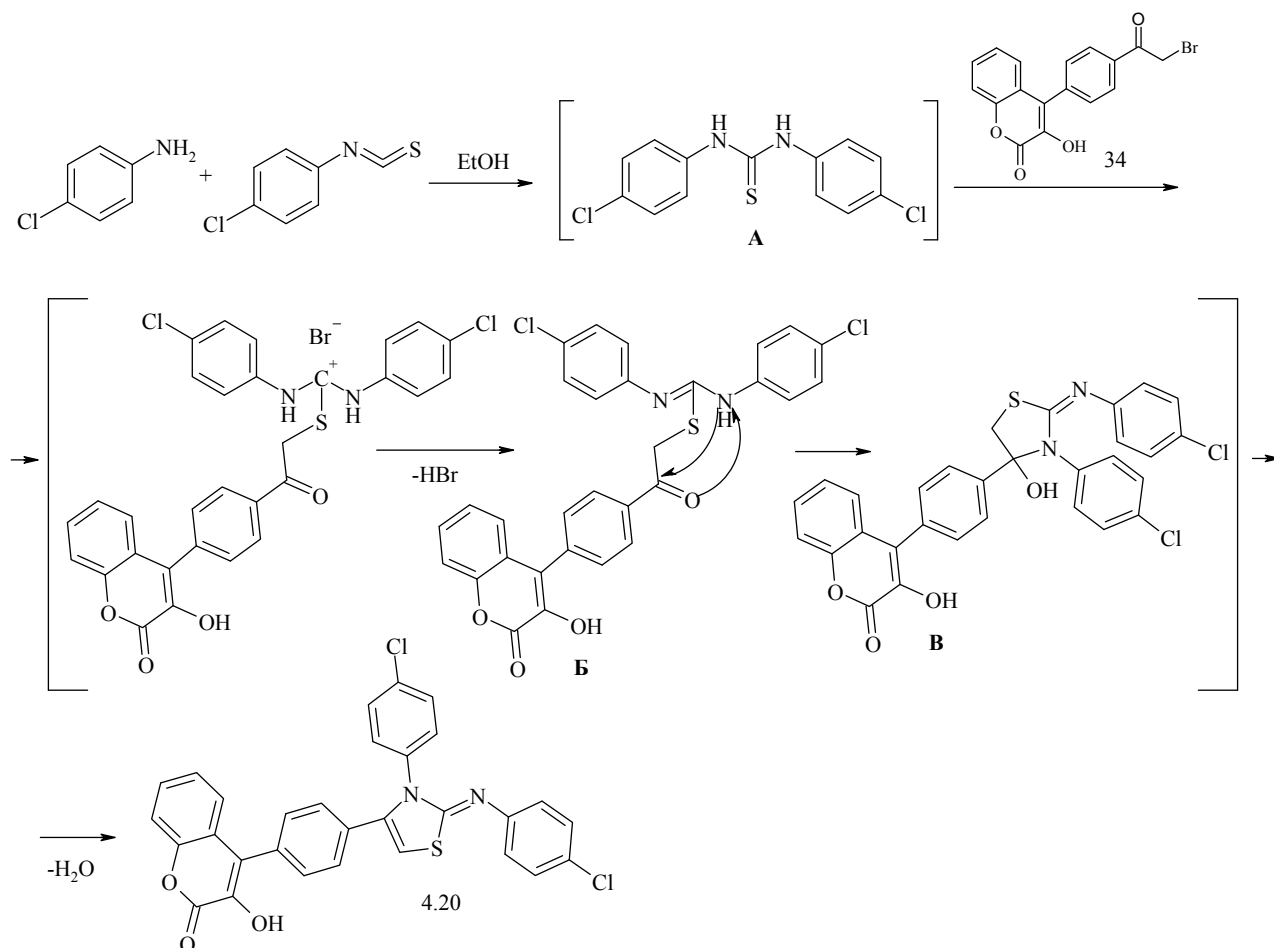


Розроблені умови протікання реакції α -бромокетону **4.3** з 4-хлороаніліном та 4-хлорофенілізотіоціанатом, в результаті якої утворюється сполука **4.20**, яка містить 2,3-дигідротіазольний фрагмент.



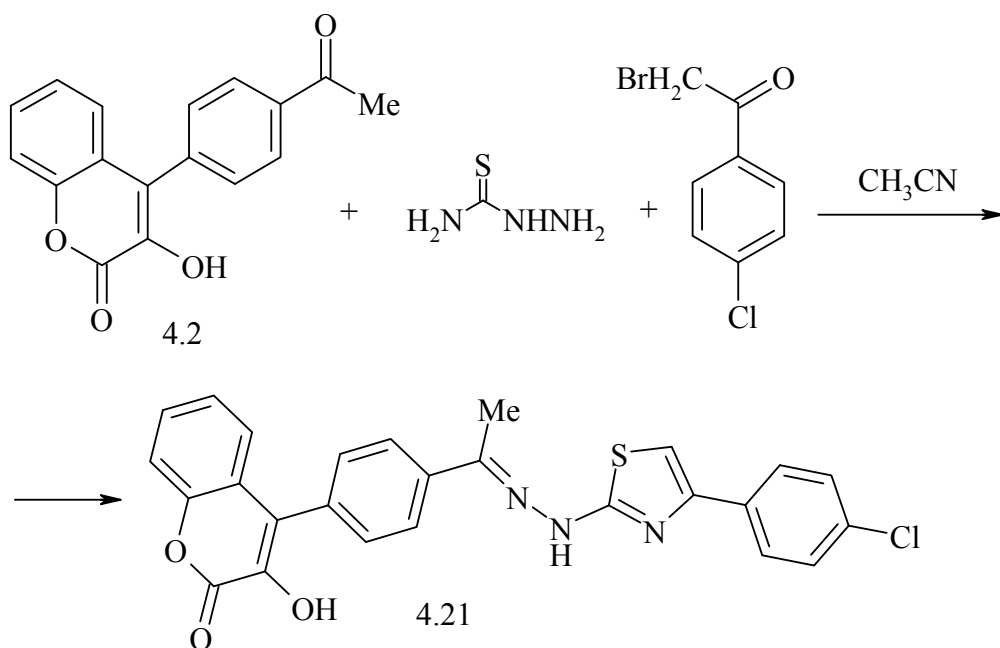
Вирогідніше за все реакція протікає через стадію утворення симетричної дизаміщеної тіосечовини А, відносна енергія якої з α -бромокетоном складає 21.7 кДж/моль.

Наступна стадія – це взаємодія α -бромокетону **4.3** по атому сульфуру тіосечовини А з утворенням карбокатиону і після відщеплення молекули HBr одержується інтермедіат Б, відносна енергія якого рівна 8.4 кДж/моль. Утворений інтермедіат Б циклізується до проміжної структури В, з енергією формування 16.9 кДж/моль. Після наступного відщеплення молекули води одержується кінцевий продукт **4.20**, відносна енергія якого становить 17.5 кДж/моль.

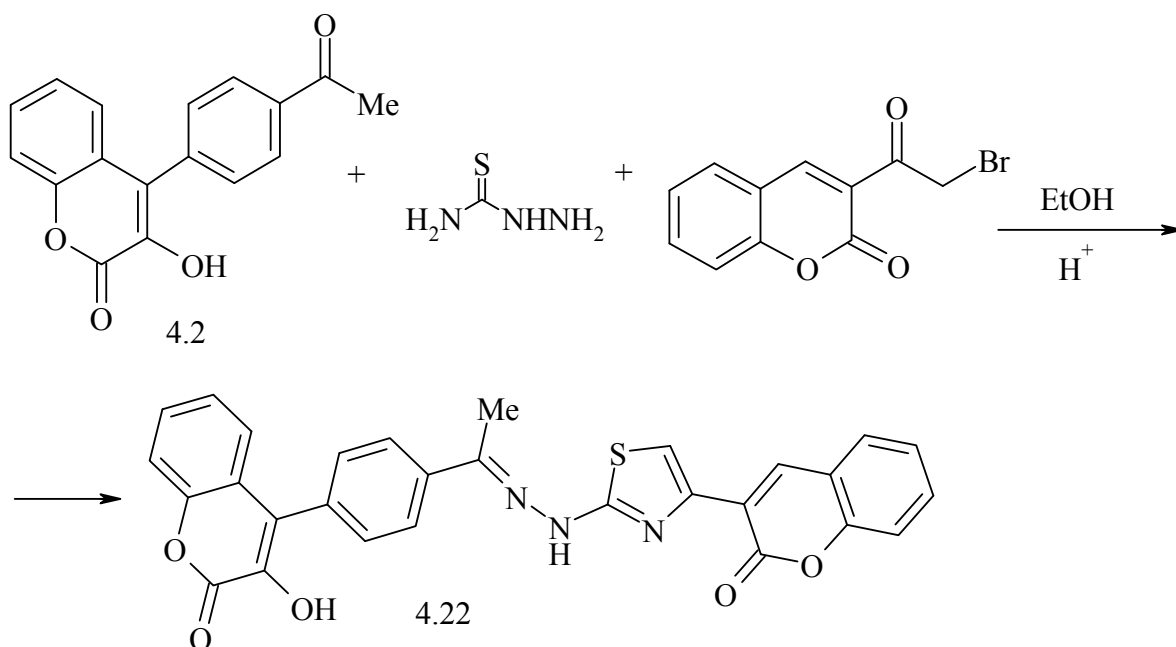


Квантово-хімічні розрахунки інтермедіатів проводились напівемпіричним методом AM1. При обчисленні енергії системи не враховувалась як міжмолекулярна взаємодія, так і взаємодія з розчинником.

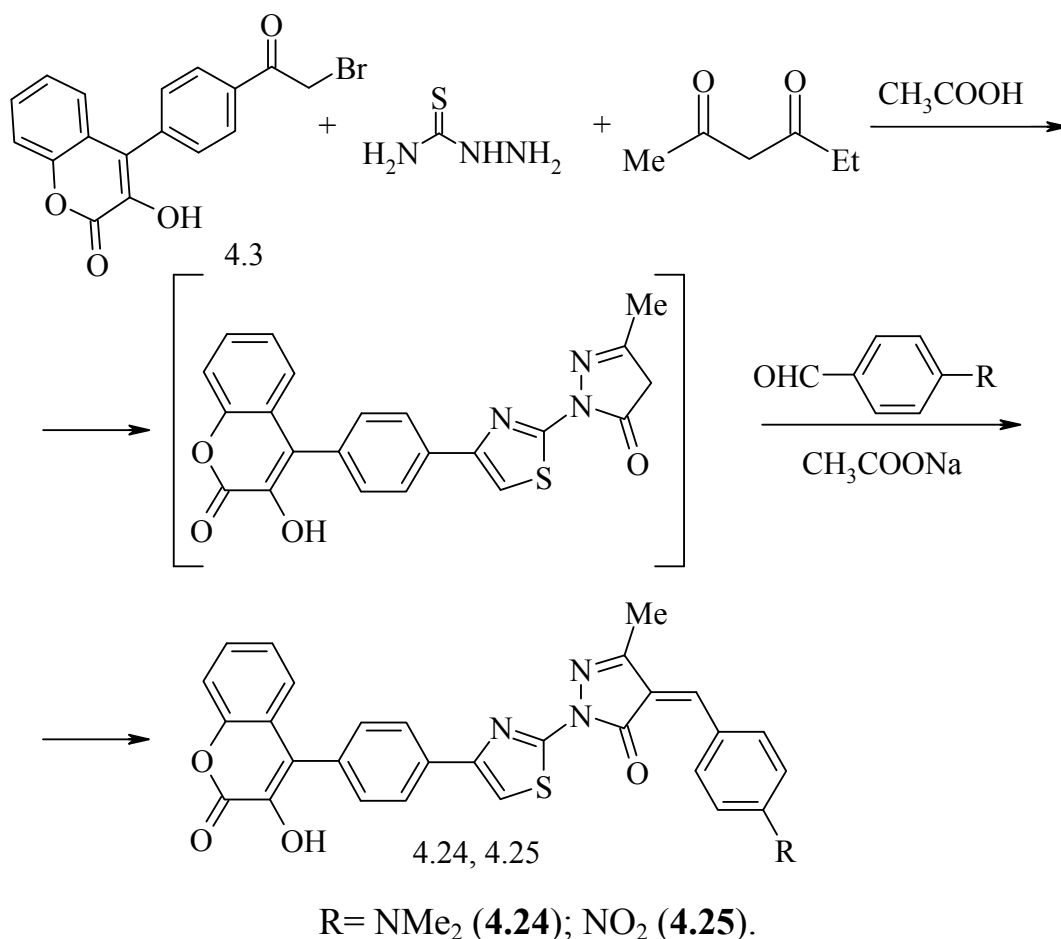
Використання в трикомпонентних реакціях 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-ону **4.2** дало можливість здійснити циклоконденсації з утворенням різних гетероциклічних систем. Встановлено, що взаємодія сполуки **4.2** з тіосемікарбазидом і *n*-хлорфенацилбромідом проходить в ацетонітрилі з утворенням сполуки **4.21**.



Також, здійснена конденсація сполуки **4.2** з тіосемікарбазидом та 3-бромацетил-2*H*-хромен-2-оном, яка проходить в етанолі і за наявності каталітичної кількості оцтової кислоти з утворенням продукту, що містить два 2*H*-хромен-2-онові фрагменти **4.22**. В сполуках **4.21** та **4.22** смуги поглинання C=N зв'язків в області 1630 і 1635 cm^{-1} , а NH зв'язку виявляється при 3245 та 3250 cm^{-1} .



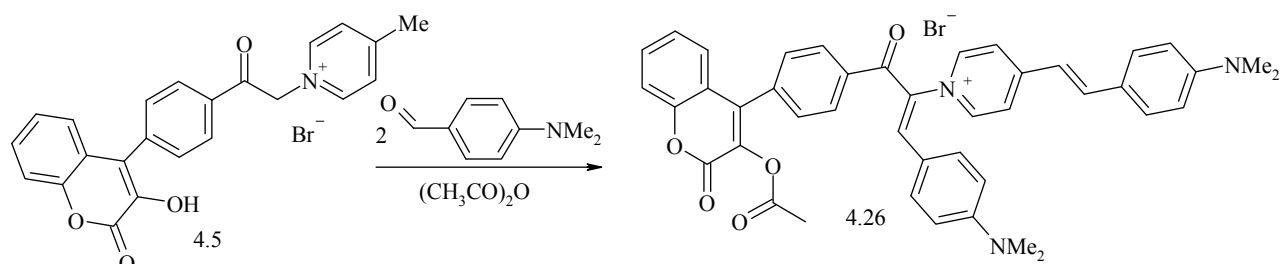
Наявність тіазольного кільця підтверджується смугою поглинання при 1548 cm^{-1} .



В ІЧ спектрах поглинання зв'язку C=O в піразолоновому циклі виявляється при 1675 см⁻¹, а в 2H-хромен-2-оновому фрагменті – при 1716 см⁻¹.

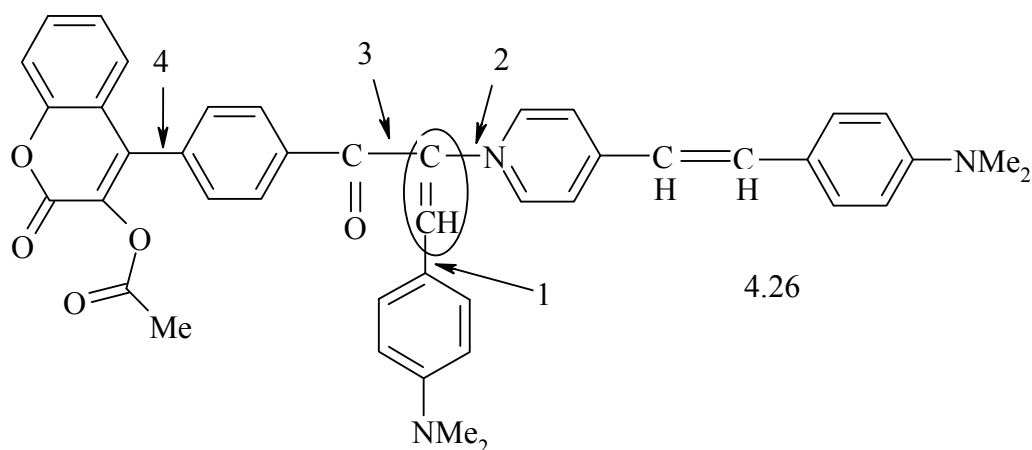
4.3 Дослідження спектрів поглинання і природи електронних переходів бісціанінового барвника на основі 1-{2-[4-(3-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}-4-метилпіридиній броміду

З метою продовження досліджень в області бісціанінових барвників (див. розділ 2, підрозділ 2.3) нами вперше синтезований бісціанін **4.26** на основі четвертинної солі **4.5**, яка містить два реакційних центра: метиленову і метильну групу. Встановлено, що сіль **4.5** в середовищі оцтового ангідриду вступає в ціанінову конденсацію з 4-диметиламінобензальдегідом як по метильній так і по метиленовій групі з одержанням бісціанінового барвника **4.26**. Слід зауважити, що в умовах даної реакції відбувається ацилювання гідроксильної групи з утворенням ацилоксигрупи.



Спектр поглинання бісціаніну містить дві смуги поглинання: перша, більш інтенсивна, короткохвильова при 432 нм ($\lg \epsilon$ 3.72) і друга смуга виявляється у вигляді перегіну при 505 нм ($\lg \epsilon$ 3.51). Смуги поглинання одержаного барвника не відрізняються від смуг поглинання барвника **2.31** (див. підрозділ 2.3), і вони зміщені в короткохвильову область у порівнянні зі смугами поглинання бісціанінового барвника (**2.27**). Такі зміщення зумовлені як просторовою взаємодією між фенільним кільцем і хромофором, який знаходиться біля нітрогену піридинового кільця, так і можливо, обертанням 2*H*-хромен-2-онового фрагмента відносно фенільного кільця.

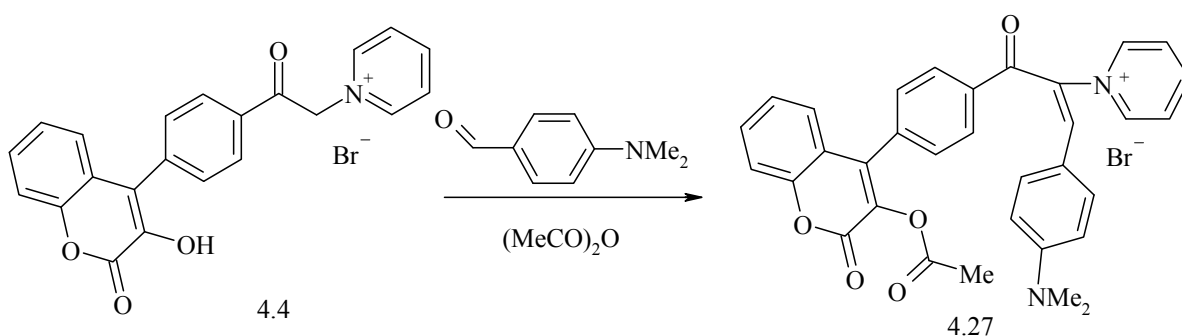
За рахунок просторової взаємодії збільшується енергія збудженого стану у порівнянні з основним станом і смуги поглинання зміщуються в гіпсохромну область. Це підтверджується і квантово-хімічними розрахунками, які виконані напівемпіричним методом AM1, згідно яких енергія збудженого стану складає 914 кДж/моль, а основного стану - 864 кДж/моль. Різниця цих енергій характеризує енергію обертання 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-онового фрагмента відносно фенільного ядра, яка рівна 50 кДж/моль. Не площинне розташування ароматичних фрагментів у бісціаніновому барвнику **4.26** характеризується тим, що вони знаходяться під певними торсійними кутами. Нами здійснений їх розрахунок напівемпіричним методом AM1 відносно $>C=CH-$ зв'язку обведеного овалом.



Розрахунки показали, що величини кутів для фрагментів $>\text{C}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (1), піридин $>\text{C}=\text{CH}-$ (2), $\text{Ph}-\text{C}(\text{O})-\text{C}=\text{CH}$ (3), 3-ацилокси-2*H*-хромен-2-он-Ph (4) складають відповідно 38.8° , 48° , 50.4° , 53.4° .

Величина кута 53.4° засвідчує, що наявність у третьому положенні хроменового цикла ацилоксигрупи призводить до більшої просторової взаємодії між хроменоновим фрагментом і фенільним кільцем у порівнянні з незаміщеним хроменоновим кільцем у бісціаніновому барвнику **2.31**, кут повороту якого складає 37° .

Структура барвника **4.26** включає два хромофори, які з'єднані 3-ацилокси-4-феніл-2*H*-хромен-2-оновим фрагментом. Для з'ясування того, що наявність двох смуг поглинання пов'язано із взаємодією хромофорів, нами синтезовано два типи «материнських» моноціанінів з використанням солей піридинію, які містять тільки активну метиленову або метильну групу. Конденсацією солі **4.4** з 4-диметиламінобензальдегідом синтезований перший тип моноціаніну **4.27**, у спектрі якого спостерігається максимум смуги поглинання при 436 нм.



Як «материнський» моноціанін другого типу нами вибраний барвник (2.30) ($\lambda_{\text{макс.}}$ 492 нм) (див. підрозділ 2.4) з тих же причин, які вже описані.

Виявлено, що максимуми смуг поглинання бісціаніну **4.26** зміщені відповідно гіпсохромно на 4 нм та батохромно на 20 нм у порівнянні зі спектральними смугами «материнських» барвників, які містять один хромофор. Причина таких зміщень максимумів смуг поглинання, а також фізична природа взаємодії хромофорів описана в підрозділі 2.4.

Розрахунки показали, що найбільш стабільним є ізомер, наведений на рис. 4.1.

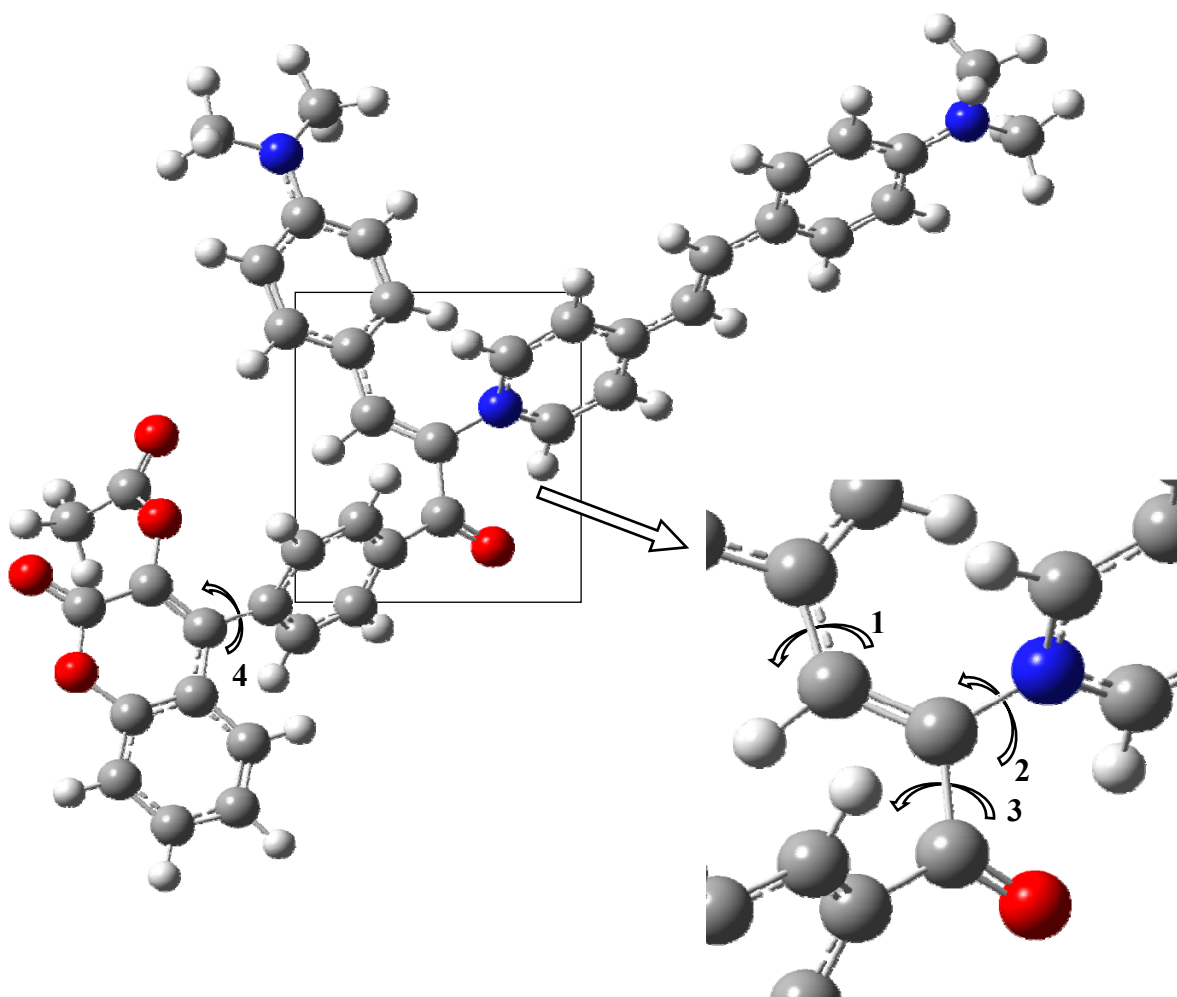


Рис 4.1. Оптимізована геометрія барвника **4.26**; виділена область біля центрального стирилового фрагмента.

Обчислена величина кута між хромофорами барвника **4.26**, яка рівна 82°, а ступінь їх взаємодії складає 17 нм.

Нами виконані також квантово-хімічні розрахунки рівноважної геометрії і електронної будови можливих ізомерів бісціанінового барвника.

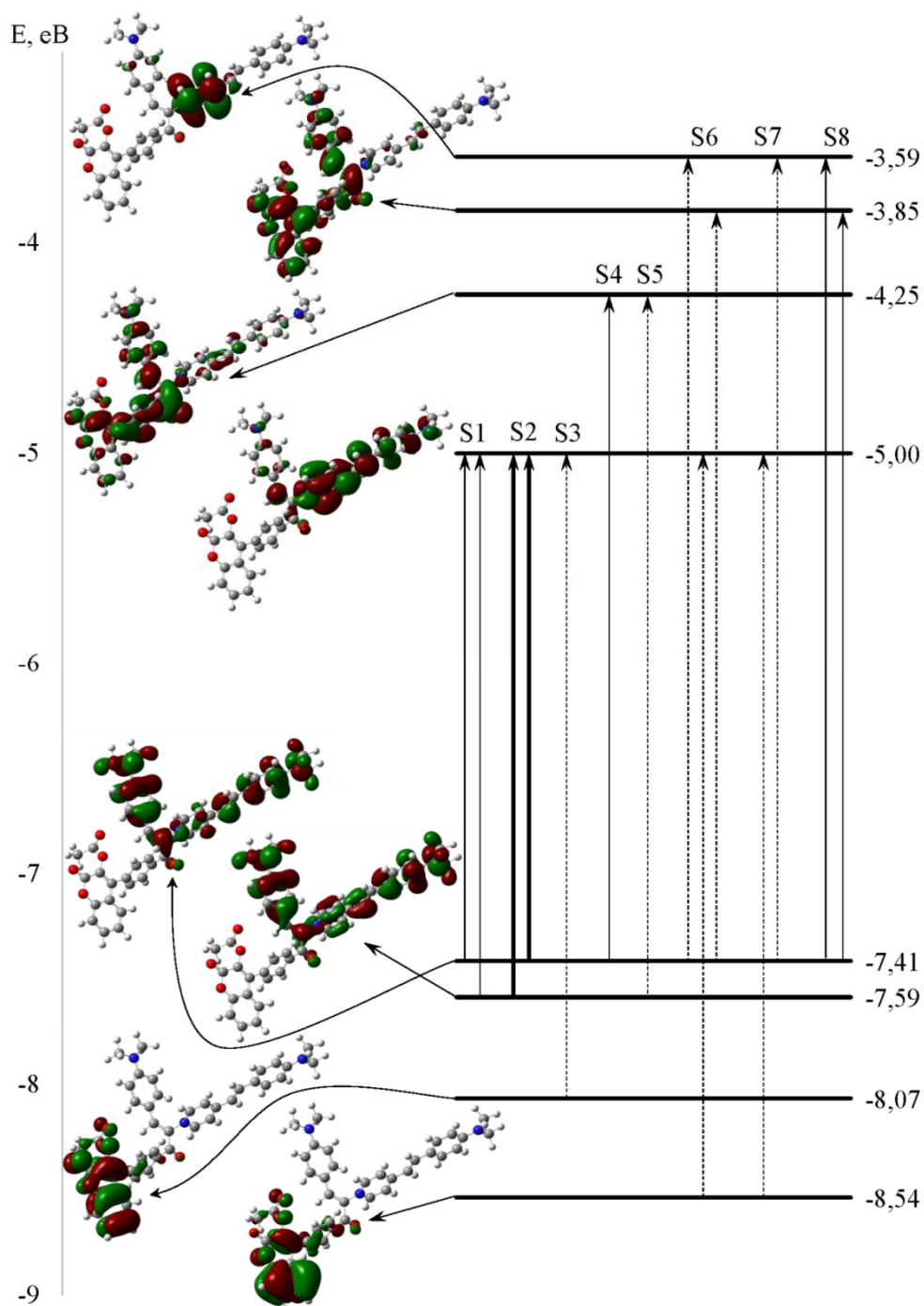


Рис. 4.2. Схема нижніх електронних переходів у барвнику **4.26**; пунктирними лініями зазначені низькоінтенсивні переходи.

Теоретичний спектр цього ізомера найбільш близький до експериментального спектра поглинання. Із рис. 4.1 видно, що в молекулі існує

три фрагменти, які повернуті між собою на значний кут. Розрахунок показує, що між фрагментами існує незначна взаємодія, і можна стверджувати, що молекула барвника характеризується єдиною π -системою. Різна ступінь делокалізації граничних і близьких до них молекулярних орбіталей зумовлена неплослинною будовою бісціаніну.

На рис. 4.2 наведена форма граничних і близьких до них орбіталей, що приймають участь в електронних переходах, які можна спостерігати експериментально в спектрі поглинання в УФ і видимій області. Як видно, ВЗМО, а також ВЗМО-3 локалізовані в основному на 3-ацилокси-2*H*-хромен-2-оновому фрагменті. ВЗМО-1, ВЗМО-2, НВМО, а також НВМО+1 делокалізовані на двох стирилових фрагментах і піридиновому ядрі, а ВЗМО-1 і НВМО в більшій мірі на стириловому фрагменті, який зв'язаний з піридиновим ядром, а ВЗМО-2 і НВМО+1 на центральному стириловому фрагменті.

Внаслідок розділення загального хромофора барвника **4.26** на три фрагменти картина електронних переходів значно складніша, ніж у класичній схемі взаємодії хромофорів. У табл. 4.1 наведені характеристики переходів, обчислені методом TD DFT з тим же базисом, з приведенням вкладу найбільш вагомої конфігурації $\Phi_{i \rightarrow j}$, який кількісно визначається коефіцієнтом $T_{p,i \rightarrow j}$, за розкладом функції p -того збудженого стану Ψ_p в методі конфігураційної взаємодії: $\Psi_p = \sum T_{p,i \rightarrow j} \Phi_{i \rightarrow j}$, в якому сумування проводиться за всіма конфігураціями, а індекси i та j вказують на орбіталі, які приймають участь у переходах.

Аналіз табл. 4.1 показує, що інтенсивній смузі поглинання (432 нм) відповідає розрахований перехід $S_0 \rightarrow S_2$ зі $f_2 = 1,023$ за участю ВЗМО-1 \rightarrow НВМО > (обидві орбіталі локалізуються на піридинієвому фрагменті). Електронний перехід $S_0 \rightarrow S_1$ (розраховано 603,5 нм) з меншою силою осцилятора $f_3 = 0,215$, проявляється у вигляді плеча (511 нм) на довгохвильовому боці смуги поглинання. Ці два розраховані переходи утворюють одну смугу поглинання з теоретичним максимумом близько 496,2 нм, що на 64 нм зсунута в довгохвильову область у порівнянні з реальним спектром. Крім цих переходів в

видимій області є ще два менш інтенсивні переходи $S_0 \rightarrow S_4$ та $S_0 \rightarrow S_8$ які не проявляються в вигляді окремих піків лише можуть дещо поширювати смугу. Чотири переходи $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_5$, $S_0 \rightarrow S_6$, і $S_0 \rightarrow S_7$, через малі значення сили осциляторів (низькі інтенсивності) в спектрі не проявляються, а заховані під спектральними кривими високоінтенсивних переходів.

Таблиця 4.1

Характеристики електронних переходів у барвнику **4.26** (TD DFT).

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	603,5	0,215	$ S_1\rangle = 0,862 B3MO \rightarrow HBMO\rangle$ $0,499 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	496,2	1,023	$ S_2\rangle = 0,827 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$ $-0,499 B3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	441,4	0,004	$ S_3\rangle = -0,993 B3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	428,5	0,349	$ S_4\rangle = 0,934 B3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	410,9	0,093	$ S_5\rangle = 0,96 B3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	379,1	0,051	$ S_6\rangle = 0,697 B3MO \rightarrow HBMO+3\rangle$ $0,525 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,442 B3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_7$	378,5	0,001	$ S_7\rangle = 0,809 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $-0,555 B3MO \rightarrow HBMO+3\rangle$
$S_0 \rightarrow S_8$	373,5	0,183	$ S_8\rangle = 0,821 B3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$ $-0,419 B3MO \rightarrow HBMO+3\rangle$

Примітка: λ – довжина хвилі переходу; f – сила осцилятора; $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт вкладу конфігурації.

Отже, на основі аналізу теоретичних і експериментальних даних можна вважати, що розрахований спектр поглинання відповідає досліджуваному в роботі ізомеру, який наведений на рис. 4.1.

Виконані квантово-хімічні розрахунки моноціанінового барвника **4.27**, результати яких представлені на рис. 4.2. В ньому наведені форми граничних і близьких до них орбіталей, що беруть участь у нижчих електронних переходах, а також найбільш важливі конфігурації для всіх електронних переходів.

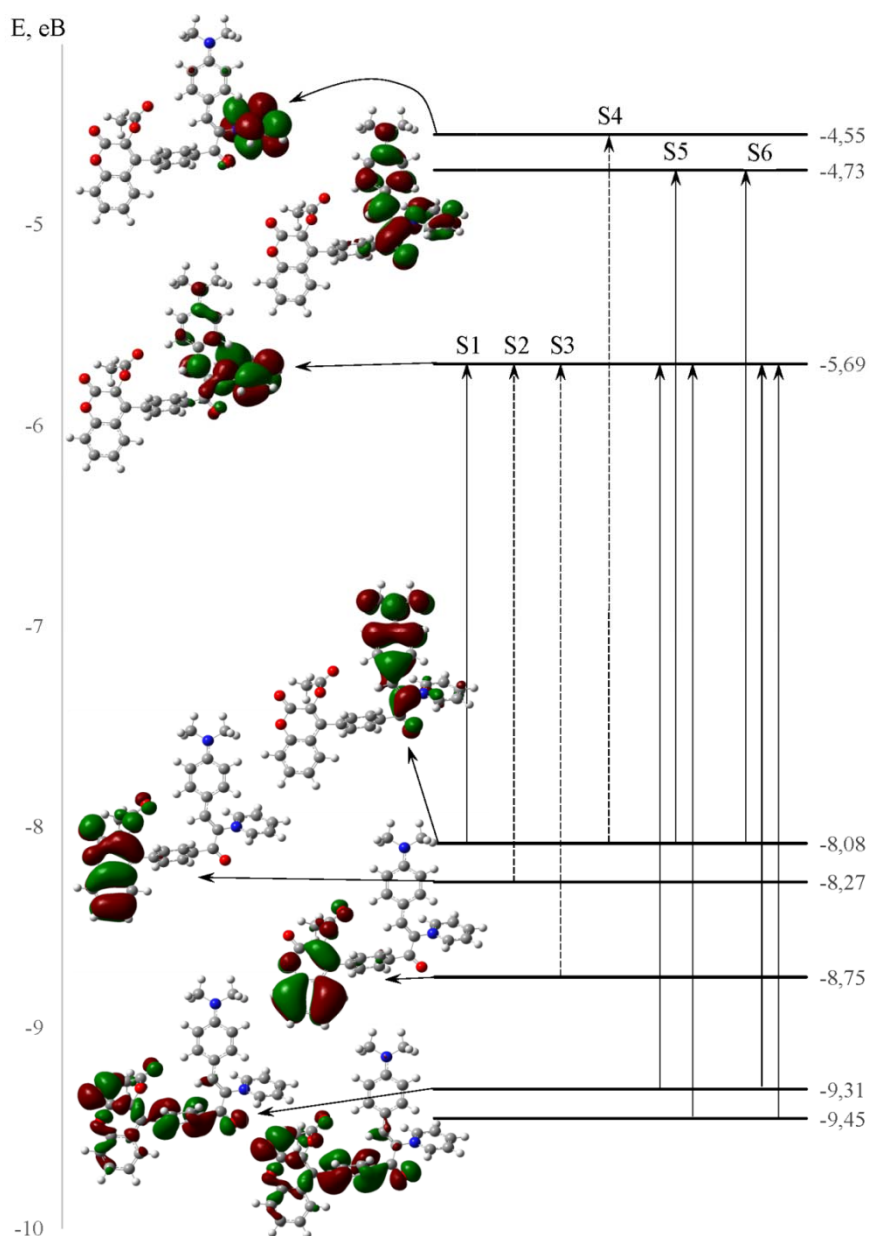


Рис. 2. Схема нижчих електронних переходів в барвнику **4.27**; пунктиром позначені низкоінтенсивні переходи (з невеликими значеннями сил осцилятора).

Аналіз табл. 4.2 показує, що інтенсивній смузі поглинання (436 нм) відповідає два розрахованих переходи : $S_0 \rightarrow S_6$ з більшою силою осцилятора $f_6=0,346$ з основним вкладом $V3MO \rightarrow H6MO+1$ (обидві орбіталі локалізуються на стириловому фрагменті), $S_0 \rightarrow S_5$ з меншою силою осцилятора $f_5=0,152$. Ці два розраховані переходи, через близькість розташування та невеликі значення сили осцилятора, утворюють одну смугу поглинання з теоретичним

максимумом близько 390 нм, що на 46 нм зміщена у короткохвильову область у порівнянні з реальним спектром. У даному випадку це пояснюється тим, що просторові утруднення в молекулі барвника збільшують енергію основного стану в більшій мірі ніж збудженого і барвник поглинає світло меншої частоти, тобто смуга поглинання зміщується у напрямку довгих хвиль (батохромний зсув).

У табл. 4.2 наведені характеристики переходів моноціанінового барвника **4.27**

Таблиця 4.2

Характеристики електронних переходів в барвнику **4.27** (TD DFT)

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	644,91	f=0,073	$ S_1\rangle=0,987 B3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	539,81	f=0,000	$ S_2\rangle=-0,998 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	446,73	f=0,000	$ S_3\rangle=0,996 B3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	417,12	f=0,006	$ S_4\rangle=0,992 B3MO \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	400,21	f=0,152	$ S_5\rangle=0,599 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,532 B3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$ $-0,494 B3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	390.42	f=0,346	$ S_6\rangle=0,758 B3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$ $-0,479 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,334 B3MO-4 \rightarrow HBMO\rangle$

*для решти конфігурацій $T_{p,i \rightarrow j} < 0,3$; f – сила осцилятора; $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт вкладу конфігурації.

Крім цих порівняно високо інтенсивних переходів, розрахунки прогнозують, ще чотири переходи $S_0 \rightarrow S_1$, $S_0 \rightarrow S_2$, $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_4$, однак через малі значення сили осциляторів (низьких інтенсивностей) вони в спектрі не виявляються, як окремі смуги, заховані під спектральними смугами високоінтенсивних переходів.

Обчислена енергія обертання 3-ацилокси-2*H*-хромен-2-онового фрагмента відносно фенільного ядра, яка складає 50.58 кДж/моль, а у випадку бісціанінового барвника **4.26** вона становить 50 кДж/моль.

Отже, на основі аналізу розрахованих і експериментальних даних можна стверджувати, що експериментальний спектр поглинання барвника **4.27** відповідає дослідженому ізомеру, наведеному на рис.4.4.

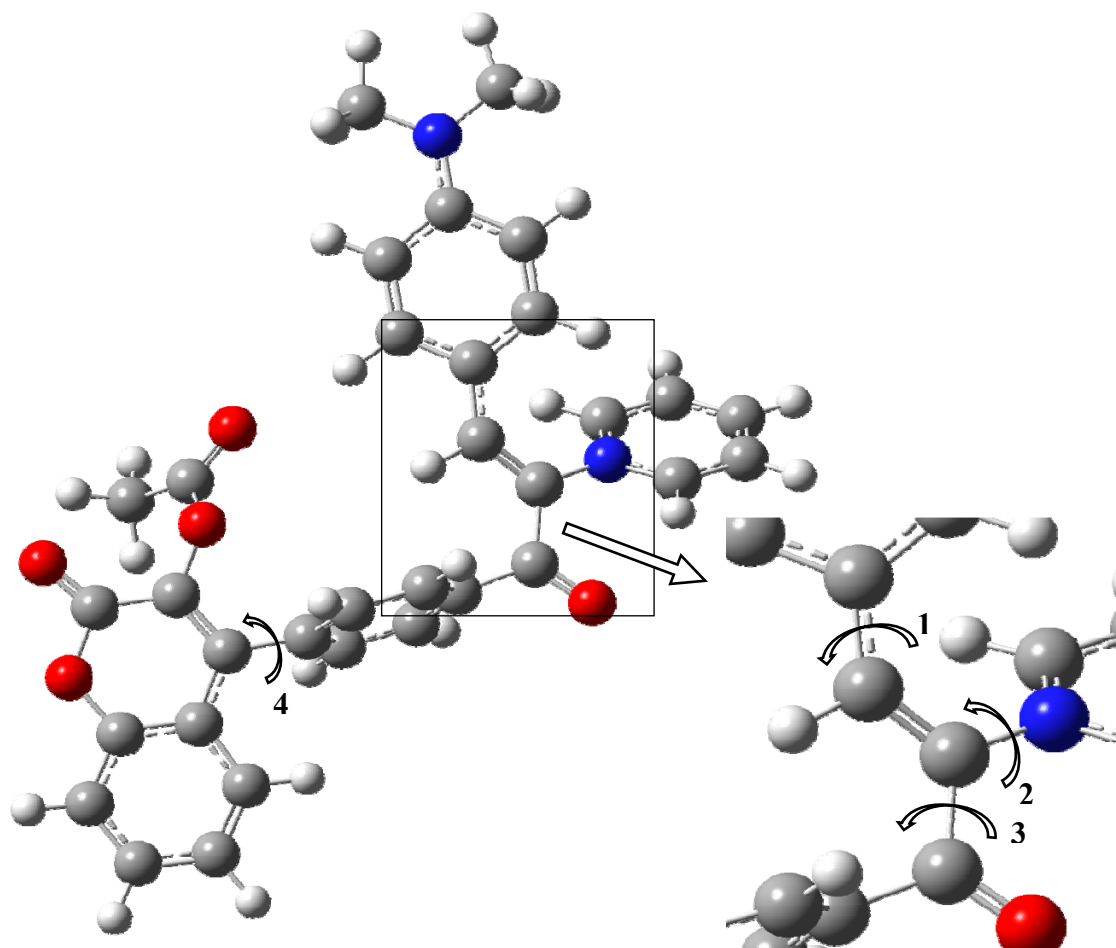


Рис. 4.4. Оптимізована геометрія барвника **4.27**, збільшена область біля центрального стирилового фрагмента

При моделюванні геометрії молекули моноціанінового барвника **4.27** встановлено, що різні ароматичні групи перебувають у різних площинах, і тому щоб порівняти їх розташування розглянемо під яким кутом вони розміщені відносно $>C=CH$ зв'язку центрального стирилового фрагменту. Розрахунками встановлено, що величини кутів для фрагментів $=C=CHC_6H_4N(CH_3)_2$ -4(1), піридин $=C=CH$ (2), $Ph-C(O)-C=CH$ (3), 3-ацилокси-2*H*-хромен-2-он-Ph (4) складають відповідно 14.6°, 61.5°, 39.5°, 52.4°.

4.4 Протимікробна активність похідних 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-она

Як уже зазначено, природні та синтетичні 4-арил-2H-хромен-2-они володіють широким спектром біологічних властивостей. І тому синтезовані нами функціоналізовані 3-гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-они представляють певний інтерес для досліджень протимікробної та протигрибкової активності.

Результати вивчення мінімальної інгібуючої концентрації похідних 3-гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-онів **4.4-4.15, 4.18, 4.19** відносно 7 тест-культур мікроорганізмів наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Антибактеріальна і антимікотична активність сполук 4.2-4.15, 4.18, 4.19

Сполука	<i>S. typhimurium</i> 4414	<i>P. mirabilis</i> 410	<i>S. aureus</i> ATCC №25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC №27853	<i>B. subtilis</i> ATCC №6633	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i> 61
4.2	125	500	500	500	н/а	500	≤ 3,9
4.3	125	250	≤ 0,24	500	≤ 0,24	62,5	≤ 3,9
4.4	500	500	250	500	250	500	125
4.5	250	250	0,98	500	31,3	62,5	62,5
4.6	500	250	1,95	500	250	125	125
4.7	250	250	1,95	500	н/а	31,3	31,3
4.8	500	250	0,98	500	н/а	500	≤ 3,9
4.9	250	250	500	500	н/а	500	31,3
4.10	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	15,6
4.11	250	250	500	500	н/а	500	62,5
4.12	125	250	500	500	н/а	500	250
4.13	500	н/а	15,6	н/а	н/а	н/а	125
4.14	250	250	15,6	500	н/а	500	125
4.15	250	250	≤ 0,24	250	3,9	125	125
4.18	250	250	500	500	н/а	500	500
4.19	500	250	н/а	н/а	н/а	500	250
<i>Ciprofloxacin</i>	1	1	2	4	1	-	-
<i>Fluconazole</i>	-	-	-	-	-	16	8

Примітка: н/а – сполука не є активною стосовно цього штаму.

Аналіз одержаних результатів засвідчує, що синтезовані речовини практично не діють на грамнегативні бактерії, але по відношенню до грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC №25923) ряд речовин виявили високу активність, що зумовлено наявністю в їх молекулах бромацетильної групи **4.3** і фрагментів 4-метилпіридинію **4.5**, хінолінію **4.6**, бензо[*f*]хінолінію **4.7**, імідазо[1,2-*a*]піридину **4.13**, імідазо[1,2-*a*]піримідину **4.14**, а також трифенілфосфонієвої групи **4.8** і тіазоловмісного гідразону 4-нітробензальдегіда **4.15**.

Слід зазначити, що сполуки **4.3** і **4.15** виявили значну активність щодо споротворних бактерій (штаму *B. subtilis* ATCC №6633). Сполуки, які містять ацетильну групу **4.2**, бромацетильну групу **4.3**, а також фосфонієва сіль **4.8** і ненасичений кетон **4.10**, як показали дослідження, виявили значну активність відносно грибків (штам *S. cerevisiae* 61).

Таким чином, на основі проведених досліджень можна стверджувати, що низка речовин є перспективними в плані їх наступного вивчення і модифікації структури для одержання більш активних антимікробних препаратів.

Антимікробну активність визначали за методом, який описаний в підрозділі 2.4.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записані на спектрометрі Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian Mercury (400 МГц) та Bruker DR-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C записані на спектрометрі Bruker DR-500 (125 МГц) в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали на приладі Boetius.

4-(4-Ацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-он 4.2. Суміш 3.8 г (28 ммоль) 4-аміноацетофенона, 18 мл концентрованої хлоридної кислоти і 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури

0-5°C в витримували 5 хвилин. До утвореної суспензії гідрохлориду 4-аміноацетофенону при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали по краплям розчин 2.4 г (34 ммоль) NaNO_2 в 10 мл води і одержану реакційну суміш залишали на 15 хвилин в льодовій бані. Розчин діазонієвої солі фільтрували і фільтрат порціями по 20-30 мл нейтралізували насиченим розчином натрій ацетату до pH 6. До суміші 6.5 г (40 ммоль) 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону **4.1**, 0.34 г (2 ммоль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 35 мл ацетону при перемішуванні додавали по краплям охолоджений розчин 4-ацетилфенілдіазоній хлориду зі швидкістю 1-2 краплі в секунду. Після повного виділення азоту (~2 год) утворений маслоподібний продукт промивали водою і після додавання 20 мл етанолу кристалічний осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 4 г (37%). Т.пл. 262°C (возг.) (оцтова кислота). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 3330 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.65 с (3H, CH_3), 7.04 д (1H, J 7.9 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.23-7.26 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.43-7.48 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.56 д (2H, J 7.0 Гц, C_6H_4), 8.11 д (2H, J 7.0 Гц, C_6H_4), 10.20 с (1H, OH). Знайдено, %: C 72,80; H 4,37. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,85; H 4,31.

4-[4-(2-Бромацетил)феніл]-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он 4.3. До розчину 1.40 г (5 ммоль) сполуки **4.2** в 120 мл оцтової кислоти при температурі 90-95°C додавали по краплям 0.25 мл (5 ммоль) бром. Потім розчин охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0.76 г (42%). Т.пл. 222-224°C (толуен). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 735 (C-Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 5.01 с (2H, CH_2), 7.04 д (1H, J 7.8 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.24-7.26 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.43-7.48 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.59 д (2H, J 7.1 Гц, C_6H_4), 8.16 д (2H, J 7.2 Гц, C_6H_4), 10.26 с (1H, OH). Знайдено, %: C 56,76; H 3,16; Br 22,18. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$. Обчислено, %: C 56,85; H 3,08; Br 22,24.

Четвертинні солі 4.4-4.8. Суміш еквімолярних кількостей (1 ммоль) сполуки **4.3** і відповідної гетероциклічної основи кип'ятили в 20 мл безводного толуену протягом 0.5-1 год. Утворені осади солей **4.4-4.7** відфільтровували, промивали ефіром.

Трифенілфосфонієва сіль **4.8** одержана додаванням гарячого розчину трифенілфосфіну в 5 мл толуену до гарячого розчину сполуки **4.3** в 10 мл толуену. Утворений осад залишали на 12 год при кімнатній температурі, який відфільтровували і промивали ефіром.

1-{2-[4-(3-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}піридиній бромід 4.4. Вихід 0.34 г (77%). Т.пл. 258-260°C (висадження ефіром з ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6.59 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, J 7.4 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.27-7.29 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.45-7.50 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.71 д (2H, J 7.1 Гц, C_6H_4), 8.23 д (2H, J 6.8 Гц, C_6H_4), 8.29-8.33 м (2H, піридин), 8.76 д (1H, J 7.7 Гц, піридин), 9.05 д (2H, J 3.5 Гц, піридин), 10.32 с (1H, OH). Знайдено, %: С 60,22; Н 3,72; N 3,24. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$. Обчислено, %: С 60,29; Н 3,68; N 3,19.

1-{2-[4-(3-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}-4-метилпіридиній бромід 4.5. Вихід 0.36 г (80%). Т.пл. 192-194°C (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.70 с (3H, CH_3), 6.51 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, J 7.7 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.27-7.29 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.46-7.50 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.70 д (2H, J 7.1 Гц, C_6H_4), 8.12 д (2H, J 5.5 Гц, піридин), 8.22 д (2H, J 7.7 Гц, C_6H_4), 8.88 д (2H, J 5.7 Гц, піридин), 10.32 с (1H, OH). Знайдено, %: С 61,13; Н 4,15; N 3,16. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$. Обчислено, %: С 61,07; Н 4,01; N 3,09.

1-{2-[4-(3-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}хіноліній бромід 4.6. Вихід 0.24 г (49%). Т.пл. 250-252°C (висадження ефіром із етанолу). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6.70 с (2H, CH_2), 7.03-7.10 м (2H), 7.28-7.31 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.47-7.52 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.73 д (2H, J 7.0 Гц, C_6H_4), 8.02-8.40 м (5H), 8.48 – 8.63 м (1H), 8.74 д (1H, J 8.7 Гц), 9.41 – 9.59 м (1H), 10.04-10.06 м (1H), 10.34 с (1H, OH). Знайдено, %: С 63,88; Н 3,79; N 2,93. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$. Обчислено, %: С 63,95; Н 3,71; N 2,87.

1-{2-[4-(3-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}бензо[*f*]хіноліній бромід 4.7. Вихід 0.38 г (70%). Т.пл. 238-240°C (висадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.08 д (1H, J = 7.6 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.15 с (2H, CH_2), 7.28-7.31 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.45-7.50

м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 7.74 д (2H, *J* 7.1 Гц, C₆H₄), 7.99 т (1H, *J* 6.0 Гц, C₁₃H₉N), 8.05 т (1H, *J* 6.0 Гц, C₁₃H₉N), 8.25-8.43 м (4H), 8.48 т (1H, *J* 6.0 Гц, C₁₃H₉N), 8.64 д (1H, *J* 10.0 Гц, C₁₃H₉N), 9.17 д (1H, *J* 9.0 Гц, C₁₃H₉N), 9.52 д (1H, *J* 4.7 Гц, C₁₃H₉N), 10.28 д (1H, *J* 8.6 Гц, C₁₃H₉N), 10.34 с (1H, OH). Знайдено, %: С 66,85; Н 3,85; N 2,64. C₃₀H₂₀BrNO₄. Обчислено, %: С 66,92; Н 3,74; N 2,60.

1-{2-[4-(3-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-оксоетил}трифенілфосфоній бромід 4.8. Вихід 0.53 г (85%). Т.пл. >250°C (висадження водою із етанолу). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 5.20 д (2H, *J*_{PH} 12.8 Гц), 7.35 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.36 Гц), 7.38 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 8.23 Гц), 7.69 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 6.95 Гц), 7.90–8.00 м (17H_{аром.}), 8.16 д (2H, C₆H₄, *J* 8.18 Гц), 10.25 с (1H, OH). Знайдено, %: С 67,58; Н 4,29; Р 4,84. C₃₅H₂₆BrO₄P. Обчислено, %: С 67,64; Н 4,22; Р 4,98.

3-Гідрокси-4-{4-[(трифеніл-λ⁵-фосфаніліден)ацетил]феніл}-2*H*-хромен-2-он 4.9. До розчину 0.62 г (1 ммоль) фосфонієвої солі **4.8** в 5 мл ДМФА додавали при перемішуванні 4 мл 5%-ного водного розчину калій карбонату. Потім до розчину додавали 5 мл води і 4 мл 5%-ного розчину K₂CO₃. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0.29 г (53%). Т.пл. 180-182°C (висадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.33–7.40 м (3H), 7.63–7.95 м (15H), 7.67 д (2H, *J* 7.78 Гц), 7.72 д (1H, *J* 7.8 Гц), 7.90 д (2H, *J* 7.38 Гц), 7.93 д (1H, *J* 7.4 Гц), 7.93 д (1H, 7.4 Гц), 10.20 (1H, OH). Знайдено, %: С 77,68; Н 4,72; Р 5,80. C₃₅H₂₅O₄P. Обчислено, %: С 77,76; Н 4,66; Р 5,73.

3-Гідрокси-4-{4-[(2*Z*)-3-(4-нітрофеніл)проп-2-еноіл]феніл}-2*H*-хромен-2-он 4.10. Суміш 0.28 г (1 ммоль) сполуки **4.2**, 0.15 г (1 ммоль) 4-нітробензальдегіду в 30 мл етанолу і наявності каталітичних кількостей піперидину кип'ятили 6 год. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду і залишали на 12 год при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0.19 г (46%). Т.пл. >250°C (висадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.33 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.82

Гц), 7.43 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 8.2 Гц), 7.69 т (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.38 Гц), 7.84 д (1H, 2*H*-хромен-2-он, *J* 7.8 Гц), 7.88 д (1H, CH, *J* 15.68 Гц), 7.96 д (2H, C₆H₄, *J* 8.18 Гц), 8.20–8.32 м (6H_{аром.}+1H_{CH}), 10.15(1H, OH). Знайдено, %: С 69,68; Н 3,69; N 3,32. C₂₄H₁₅NO₆. Обчислено, %: С 69,73; Н 3,65; N 3,39.

Гетероциклічні похідні **4.11-4.15**. Загальна методика. До 0.36 г (1 ммоль) бромкетону **4.3** в 15 мл безводного етанолу додавали еквімолярну кількість відповідного реагента (тіоацетаміду, тіосечовини, 2-амінопіридину, 2-амінопіримідину). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2-2.5 годин. Осад відфільтровували, промивали ефіром.

3-Гідрокси-4-[4-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-он 4.11. Вихід 0.23 г (69%). Т.пл. 258-260°C (суміш етанол-ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 2.75 с (3H, CH₃), 7.16 д (1H, *J* 7.4 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.25-7.27 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.43-7.48 м (4H, Ar), 8.03-8.11 м (3H, Ar), 10.04 с (1H, OH). Знайдено, %: С 68,16; Н 3,85; N 4,24. C₁₉H₁₃NO₃S. Обчислено, %: С 68,04; Н 3,90; N 4,17.

4-[4-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он 4.12. Вихід 0.243 г (71%). Т.пл. >250°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.07-7.47 м (9H), 7.95 д (2H, *J* 7.0 Гц, C₆H₄), 10.00 с (1H, OH). Знайдено, %: С 64,32; Н 3,52; N 8,18. C₁₈H₁₂N₂O₃S. Обчислено, %: С 64,27; Н 3,59; N 8,33.

3-Гідрокси-4-[4-(імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-он 4.13. Вихід 0.15 г (43%). Т.пл. >250°C (висадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.92 т (1H, *J* 6.7 Гц, C₇N₂H₅), 7.20 д (1H, *J* 7.9 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.27-7.29 м (2H, Ar), 7.44-7.49 м (4H, Ar), 7.62 д (1H, *J* 9.1 Гц, C₇N₂H₅), 8.13 д (2H, *J* 8.1 Гц, C₆H₄), 8.49 с (1H, C₇N₂H₅), 8.56 д (1H, *J* 6.7 Гц, C₇N₂H₅), 10.03 с (1H, OH). Знайдено, %: С 74,48; Н 3,84; N 7,98. C₂₂H₁₄N₂O₃. Обчислено, %: С 74,56; Н 3,98; N 7,90.

3-Гідрокси-4-[4-(імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл)феніл]-2*H*-хромен-2-он 4.14. Вихід 0.21 г (60%). Т.пл. >250°C (висадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.11 т (1H, *J* 6.6 Гц, C₆N₃H₄), 7.19 д (1H, *J* 8.0 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.27-7.29 м (1H, Ar), 7.44-7.50 м (2H, Ar), 7.51 д (2H, *J* 8.0 Гц, C₆H₄), 8.17 д

(2H, J 8.0 Гц, C₆H₄), 8.47 с (1H, C₆N₃H₄), 8.55 с (1H, C₆N₃H₄), 9.00 д (1H, J 6.6 Гц, C₆N₃H₄), 10.06 с (1H, OH). Знайдено, %: С 70,87; Н 3,62; N 11,88. C₂₁H₁₃N₃O₃. Обчислено, %: С 70,98; Н 3,68; N 11,82.

3-Гідрокси-4-[4-(імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)феніл]-2H-хромен-2-он 4.15.

Суміш 0.36 г (1 ммоль) сполуки **4.3**, 0.2 г (2 ммоль) 2-амінотіазолу в 20 мл ацетонітрила кипятили 3 год. Осад, який утворився відфільтровували і промивали водою. Вихід 0.53 г (96%). Т.пл. 327-330°C (осадження ефіром з ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 10.00 с (1H, OH), 8.34 с (1H, C₅H₃N₂S), 8.03 – 7.94 м (3H), 7.47 – 7.41 м (4H), 7.32 д (J 4.4 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 7.29 – 7.23 м (1H, 2H-хромен-2-он), 7.19 д (J 7.8 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он). Знайдено, %: С 66,60; Н 3,32; N 7,76. C₃₀H₁₈Cl₂N₂O₃S. Обчислено, %: С 66,65; Н 3,36; N 7,77.

Синтез сполук з тіазиновим циклом 4.16, 4.17. Загальна методика. До гарячого розчину 0,72 г (2 ммоль) сполуки **4.3** в 10 мл абсолютного етанолу додавали розчин (2 ммоль) 4-аміно-5-(2-метил-3-фураніл)-4H-1,2,4-тіазол-3-тіолу або 4-аміно-5-(3-метил-2-фураніл)-4H-1,2,4-тіазол-3-тіолу в 10 мл абсолютного етанолу. Суміш кип'ятили до початку формування осаду. Після охолодження осад відфільтровували, нейтралізували водним розчином амоніаку.

3-Гідрокси-4-[4-[3-(2-метил-3-фураніл)-7H-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл]феніл]-2H-хромен-2-он 4.16. Вихід 0.52 г (57%). (етанол-ДМФА) Т.пл. >250°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 2.27 с (3H, CH₃); 4.54 с (2H, CH₂); 6.64 с (1H, фуран); 7.09 д (1H, J 7.8 Гц, 2H-хромен-2-он); 7.24–7.27 м (1H, 2H-хромен-2-он); 7.41–7.50 м (2H); 7.60 д (2H, J 8.2 Гц, C₆H₄); 7.90 с (1H, фуран); 8.14 д (2H, J 8.2 Гц, C₆H₄). Знайдено, %: С 63,22; Н 3,40; N 12,15. C₂₄H₁₆N₄O₄S. Обчислено, %: С 63,15; Н 3,53; N 12,27.

3-Гідрокси-4-[4-[3-(3-метил-2-фураніл)-7H-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл]феніл]-2H-хромен-2-он 4.17. Вихід 0.6 г (66%). (етанол-ДМФА) Т.пл. 295-296°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 2.60 с (3H, CH₃); 4.53 с (2H, CH₂); 7.01 с (1H, фуран); 7.10 д (1H, J 7.8 Гц, 2H-хромен-2-он); 7.23–7.27 м (1H, 2H-хромен-2-он); 7.41–7.50 м (2H); 7.62 д (2H, J 8.2 Гц, C₆H₄); 7.73 с (1H,

фуран); 8.17 д (2H, J 8.2 Гц, C₆H₄). Знайдено, %: С 63,02; Н 3,46; N 12,34. C₂₄H₁₆N₄O₄S. Обчислено, %: С 63,15; Н 3,53; N 12,27.

4-{4-[2-(2-(4-Нітробензиліден)гідразиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-гідрокси-2H-хромен-2-он 4.18. Суміш 0.36 г (1 ммоль) сполуки **4.3**, 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазида в 20 мл безводного етанолу кип'ятили 10 хвилин. До реакційної суміші додавали 0.15 г (1 ммоль) 4-нітробензальдегіда і одержаний розчин кип'ятили 20 хвилин. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0.39 г (81%). Т.пл. >250°C (висадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.02 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.7 Гц), 7.20-7.26 м (1H, 2H-хромен-2-он), 7.44-7.50 м (2H, 2H-хромен-2-он), 7.59 д (2H, C₆H₄, J 7.1 Гц), 8.15 д (2H, C₆H₄, J 7.15 Гц), 8.30 с (1H, тіазол), 11.61 с (1H, NH), 10.28 с (1H, OH), 7.50-7.64 м (4H, C₆H₄-CH=). Знайдено, %: С 61,87; Н 3,42; N 11,52. C₂₅H₁₆N₄O₅S. Обчислено, %: С 61,97; Н 3,33; N 11,56.

Зустрічний синтез сполуки 4.18: суміш 0,36 г (1 ммоль) сполуки **4.3** і 0,22 г (1 ммоль) тіосемікарбазону 4-нітробензальдегіду в 25 мл етанолу кип'ятили 0,5 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0,31 г (64%).

4-(4-{2-[2-(4-Диметиламінобензиліден)гідразиніл]-1,3-тіазол-4-іл}феніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-он 4.19. Одержували аналогічно. Вихід 0.43 г (89%). Т.пл. 238-240°C (висадження ефіром із суміші етанол-ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 2.94 с (6H, CH₃), 7.04 д (1H, 2H-хромен-2-он, J 7.8 Гц), 7.22-7.25 м (1H, 2H-хромен-2-он), 7.43-7.49 м (2H, 2H-хромен-2-он), 7.60 д (2H, C₆H₄, J 7.0 Гц), 8.16 д (2H, C₆H₄, J 7.2 Гц), 8.29 с (1H, тіазол), 11.63 с (1H, NH), 10.06 с (1H, OH), 7.52-7.65 м (4H, C₆H₄-CH=). Знайдено, %: С 67,25; Н 4,52; N 11,52. C₂₇H₂₂N₄O₃S. Обчислено, %: С 67,20; Н 4,59; N 11,61.

У випадку зустрічного синтезу сполуки **4.19** вихід складає 0,30 г (62%). Одержані зустрічним синтезом сполуки **4.18** і **4.19** ідентичні за т. пл. й даними елементного аналізу сполукам, які синтезовані в умовах трикомпонентної реакції.

4-[4-[3-(4-Хлорофеніл)-2-[(4-хлорофеніл)іміно]-2,3-дигідро-4-тіазоліл]феніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-он 4.20. Суміш 0.36 г (1 ммоль)

сполуки **4.3**, 0.016 г (1 ммоль) 4-хлороаніліну, 0.17 г (1 ммоль) 4-хлорофенілізотіоціанату кип'ятили в 20 мл безводного етанолу 3 год. Осад, який утворився відфільтровували. Вихід 0.38 г (68%). Т.пл. 268-270°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 6.65 с (1H), 6.90 д (J 7.9 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 6.96 д (J 8.7 Гц, 2H), 7.20-7.25 м (1H, 2H-хромен-2-он), 7.28 – 7.34 м (4H), 7.35 д (J 8.7 Гц, 2H), 7.39 д (J 8.8 Гц, 2H), 7.40-7.44 м (2H, 2H-хромен-2-он), 7.47 д (J 8.8 Гц, 2H), 10.04 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 99.3, 116.7, 121.4, 121.5, 123.3 (2C), 125.1, 125.2, 127.3, 128.4, 128.8 (2C), 129.4 (2C), 129.9 (2C), 130.2 (2C), 131.1, 131.4 (2C), 132.7, 132.8, 137.1, 139.0, 149.0, 149.7, 150.5, 159.2, 160.2. Знайдено, %: С 64,45; Н 3,02; N 4,87. $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 64,64; Н 3,25; N 5,02.

4-[4-[1-[4-(4-хлорофеніл)-2-тіазоліл]гідразон]етил]феніл]-3-гідрокси-2H-хромен-2-он 4.21. Суміш 0.28 г (1 ммоль) сполуки **4.2**, 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.23 г (1 ммоль) 4-хлорофенацилброміду в 20 мл ацетинітрилу кип'ятили 3 год. Після охолодження осад, який утворився відфільтровували, промивали водою. Вихід 0.47 г (98%). Т.пл. 300-302°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 11.37 с (1H, NH), 10.05 с (1H, OH), 7.94 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.90 д (J 9.0 Гц, 2H), 7.50 – 7.43 м (6H), 7.41 с (1H, тіазол), 7.28 – 7.22 м (1H, 2H-хромен-2-он),), 7.19 д (J 7.8 Гц, 1H, 2H-хромен-2-он), 2.39 с (3H). Знайдено, %: С 64,15; Н 3,62; N 8,77. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 64,00; Н 3,72; N 8,61.

3-Гідрокси-4-[4-[1-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)-2-тіазоліл]гідразон]етил]феніл]-2H-хромен-2-он 4.22. Суміш 0.28 г (1 ммоль) сполуки **4.2**, 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.27 г (1 ммоль) 3-(бромацетил)-2H-хромен-2-ону в суміші 15 мл етанолу і 0,5 мл оцтової кислоти кип'ятили 2,5 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0.44 г (84%). Т.пл. >300°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.41 с (3H, CH_3), 7.14 д (J 7.9 Гц, 1H), 7.22 – 7.29 м (1H), 7.40 т (J 7.5 Гц, 1H), 7.42-7.48 м (5H), 7.64 т (J 8.6 Гц, 1H), 7.80 с (1H), 7.84 д (J 7.8 Гц, 1H), 7.95 д (J 8.4 Гц, 2H), 8.59 с (1H), 10.05 с (1H, OH), 11.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.5, 111.6, 111.7, 116.4,

116.7, 119.7, 121.4, 125.18, 125.2 (2C), 125.3, 125.5, 126.3 (2C), 126.7, 128.5, 129.3, 130.3 (2C), 132.2, 132.8, 138.2, 138.3, 138.5, 138.6, 149.1, 152.8, 159.2, 169.7. Знайдено, %: С 66,54; Н 3,46; N 7,87. $C_{29}H_{19}N_3O_5S$. Обчислено, %: С 66,78; Н 3,67; N 8,05.

2-[[1-[4-(3-гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]етиліден]-гідразон]-4-тіазолідинон 4.23. Суміш 0.28 г (1 ммоль) сполуки **4.2**, 0.091 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.19 г (2 ммоль) моноклороцтової кислоти в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили 3 год. Утворений осад відфільтровували, промивали водою. Вихід 0.38 г (97%). Т.пл. 313-315°C (ДМФА). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч.: 11.96 с (1H, NH), 10.19 с (1H, OH), 8.00 д (J 8.5 Гц, 2H, C_6H_4), 7.47 д (J 8.5 Гц, 2H, C_6H_4), 7.46 – 7.42 м (2H), 7.28 – 7.22 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.13 д (J 7.8 Гц, 1H, 2*H*-хромен-2-он), 3.88 с (2H, CH_2), 2.44 с (3H, CH_3). Знайдено, %: С 61,15; Н 3,72; N 10,77. $C_{20}H_{15}N_3O_4S$. Обчислено, %: С 61,05; Н 3,84; N 10,68.

4-[[4-(Диметиламіно)феніл]метилен]-2,4-дигідро-2-[4-[4-(3-гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)феніл]-2-тіазоліл]-5-метил-3*H*-піразол-3-он 4.24. Суміш 0,36 г (1 ммоль) сполуки **4.3**, 0,09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0,2 мл ацетооцтового естеру в 10 мл оцтової кислоти нагрівали при 50-55°C 2 год. До охолодженої реакційної суміші додавали 0,16 г натрій ацетату і 0,18 г (1,2 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіду і витримували при 85-90°C протягом 2 год. Одержану реакційну суміш залишали на 12 год при кімнатній температурі. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0,23 г (42%). Т.пл. 210-212°C (осадження водою із оцтової кислоти). Спектр ЯМР ($CDCl_3$) 1H , δ , м.д.: 2.47с (3H, CH_3 , піразолон), 3.20 с (6H, N,N-диметил), 7.03 д (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.27-7.29 м (1H, 2*H*-хромен-2-он), 7.46-7.50 м (2H, 2*H*-хромен-2-он), 8.29 с (1H, тіазол), 7.70 д (2H, C_6H_4 , J 7.1 Гц), 8.22 д (2H, C_6H_4 , J 7.7 Гц), 7.52-7.65 м (4H, $C_6H_4-CH=$), 10.00 с (1H, OH). Знайдено, %: С 67,83; Н 4,46; N 10,15. $C_{31}H_{24}N_4O_4S$. Обчислено, %: С 67,87; Н 4,41; N 10,21.

2,4-Дигідро-2-[4-[4-(3-гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)феніл]-2-тіазоліл]-5-метил-4-[(4-нітрофеніл)метилен]-3*H*-піразол-3-он 4.25.

Одержували аналогічно сполуки **4.24**. Вихід 0,29 г (94%). Т.пл. 275-278°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР (CDCl_3) ^1H , δ , м.д.: 2.46 с (3H, CH_3 , піразолон), 7.02 д (1H, 2H-хромен-2-он), 7.26-7.29 м (1H, 2H-хромен-2-он), 7.45-7.50 м (2H, 2H-хромен-2-он), 8.30 с (1H, тіазол), 7.70 д (2H, C_6H_4 , J 7.1 Гц), 8.20 д (2H, C_6H_4 , J 7.7 Гц), 7.50-7.64 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH=}$), 10.02 с (1H, OH). Знайдено, %: С 63,22; Н 3,32; N 10,10. $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 63,27; Н 3,29; N 10,17.

1-1-[4-[3-(Ацетилокси)-2-оксо-2H-хромен-4-іл]бензоіл]-2-[4-(диметиламіно)феніл]етеніл]-4-2-[4-(диметиламіно)феніл]етеніл]піридинійбромід 4.26. Суміш 0.23 г (0.5 ммоль) солі **4.5** і 0.15 г (1 ммоль) 4-диметиламінобензальденіду в 10 мл оцтового ангідриду кип'ятили 1 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Утворений осад барвника після випаровування ефіру розтирали в гексані до одержання твердої фази. Вихід 0.35 г (92%). Т.пл. 237°C (розкл.) (висадження ефіром із ізопропілового спирту). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.16 с (3H, CH_3), 3.03 ш.с (12H, CH_3), 6.67 д (2H, J 8.5 Гц, C_6H_4), 6.71 д (2H, J 8.5 Гц, C_6H_4), 6.83–6.87 м (2H, Ar), 7.35 д (2H, J 7.2 Гц, C_6H_4), 7.40 д (2H, J 7.2 Гц, C_6H_4), 7.52–7.77 м (6H, Ar+CH=), 7.88 с (1H, CH=), 8.05 д (2H, J 7.3 Гц, C_6H_4), 8.31 д (2H, J 5.6 Гц, піридиній), 9.14 д (2H, J 5.8 Гц, піридиній). Знайдено, %: С 68,32; Н 5,12; N 5,61. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 68,25; Н 5,06; N 5,55.

1-1-[4-[3-(Ацетилокси)-2-оксо-2H-хромен-4-іл]бензоіл]-2-[4-(диметиламіно)феніл]етеніл]піридиній бромід 4.27. Суміш 0.25 г (0.5 ммоль) солі **4.4** і 0.075 г (0.5 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіду в 10 мл оцтового ангідриду кип'ятили 1 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Утворений осад барвника після випаровування ефіру розтирали в гексані до одержання твердої фази. Вихід 0.25 г (83%). Т.пл. 220°C (розкл.) (висадження ефіром із ізопропілового спирту). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.17 с (3H, CH_3), 2.99 с (6H, CH_3), 6.65 д (2H, J 9.2 Гц, C_6H_4), 6.70 д (2H, J 9.0 Гц, C_6H_4), 7.35 д (1H, J 7.9 Гц, 2H-хромен-2-он), 7.42 т (1H, J 7.7 Гц, 2H-хромен-2-

он), 7.60–7.64 м (3H, Ar), 7.73 т (1H, J 7.4 Гц, 2*H*-хромен-2-он), 7.91 с (1H, CH=), 8.07 д (2H, J 8.2 Гц, C₆H₄), 8.50 т (2H, J 6.9 Гц, піридиній), 8.97 т (1H, J 7.7 Гц, піридиній), 9.33 д (2H, J 5.6 Гц, піридиній). Знайдено, %: С 64,95; Н 4,52; N 4,54. C₄₃H₃₈BrN₃O₅. Обчислено, %: С 64,82; Н 4,45; N 4,58.

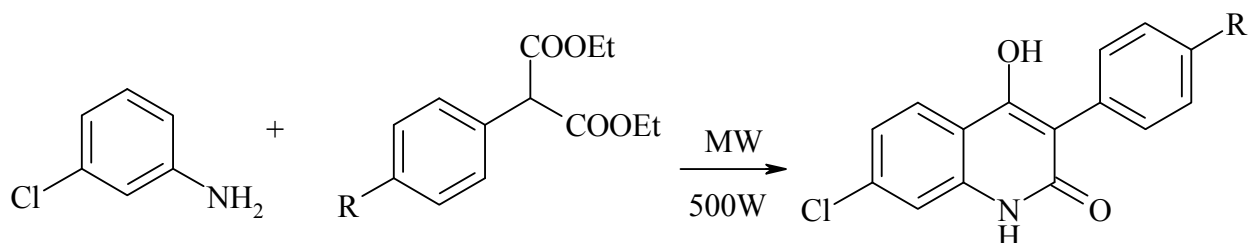
РОЗДІЛ 5

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-АРИЛХІНОЛІН-2(1*H*)-ОНІВ

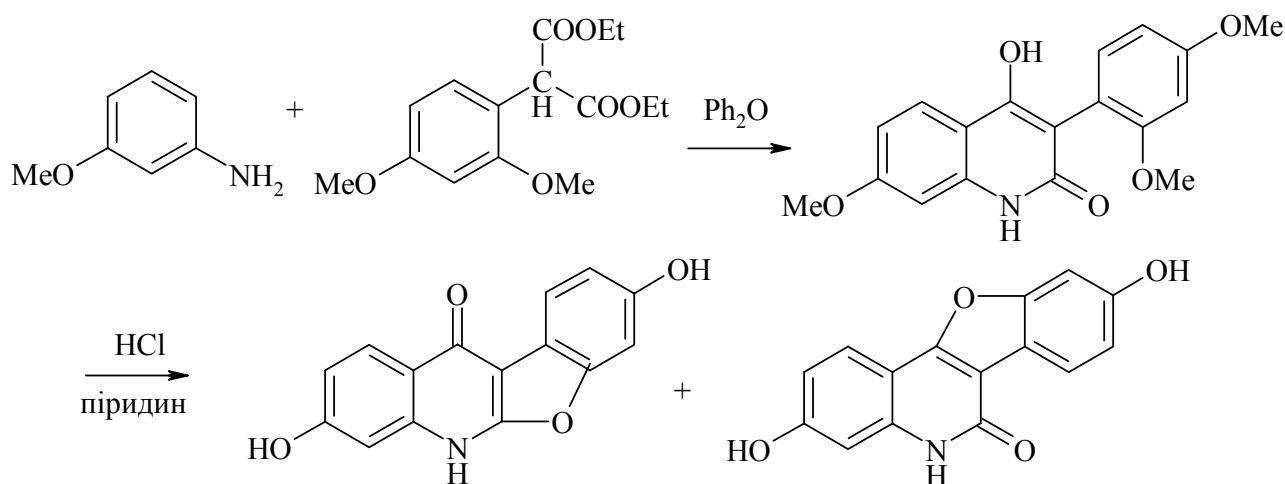
(Літературний огляд)

Інтерес до синтезу таких об'єктів зумовлений як широким спектром біологічної активності [135-148], так і можливістю одержання похідних на їх основі. Синтез 3-арилхінолін-2(1*H*)-онів здійснюється реакціями циклізації з використанням різних вихідних реагентів і каталізаторів.

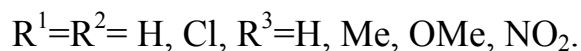
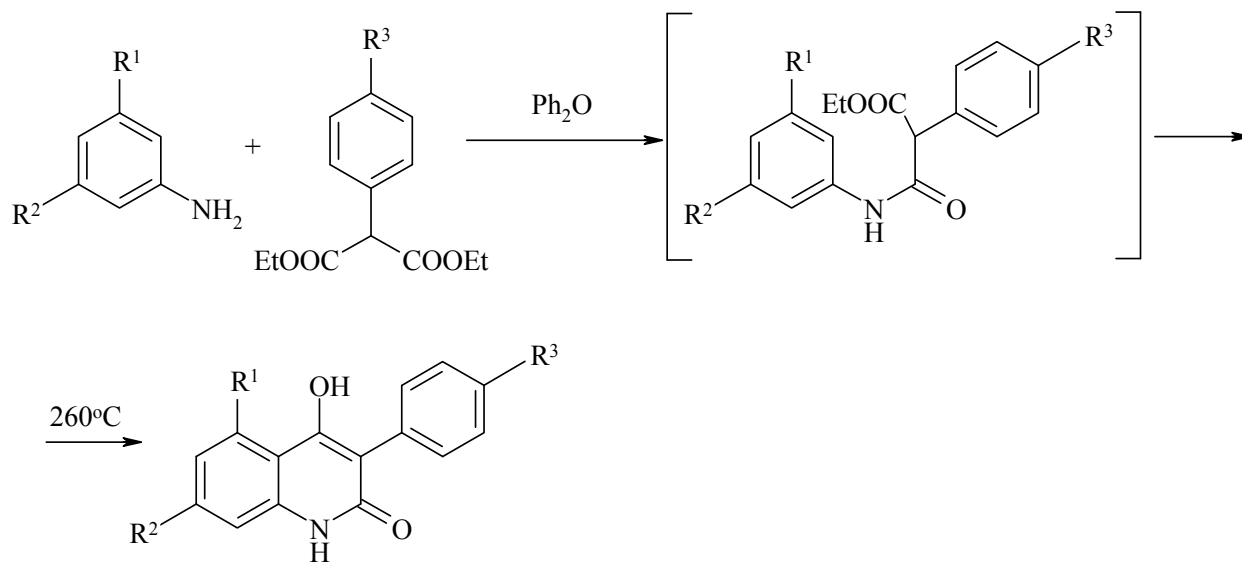
Авторами [149] розроблений метод одержання 7-хлоро-4-гідрокси-3-фенілзаміщених хінолін-2(1*H*)-онів на основі 3-хлороаніліну і відповідного діетилфенілмалонату в умовах мікрохвильового опромінення.



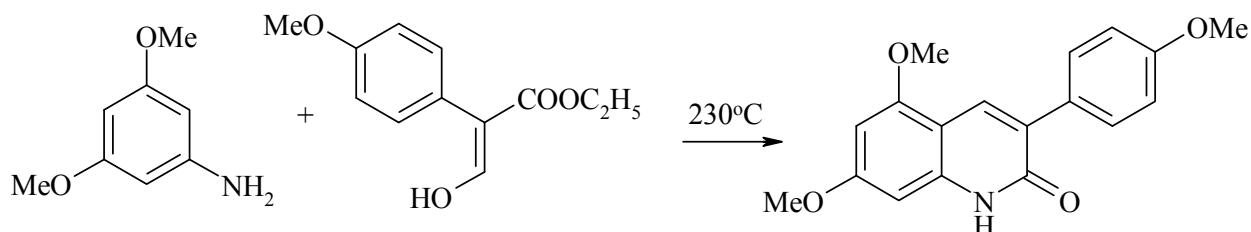
У роботі [150] описана реакція 3-метоксианіліну з діетил (2,4-диметоксифеніл)малонатом, яка протікає з утворенням 3-(2,4-диметоксифеніл)-4-гідрокси-7-метоксихінолін-2(1*H*)-ону, який в наступному при взаємодії з піридин гідрохлоридом циклізується з одержанням двох сполук, які розділені методом кристалізації.



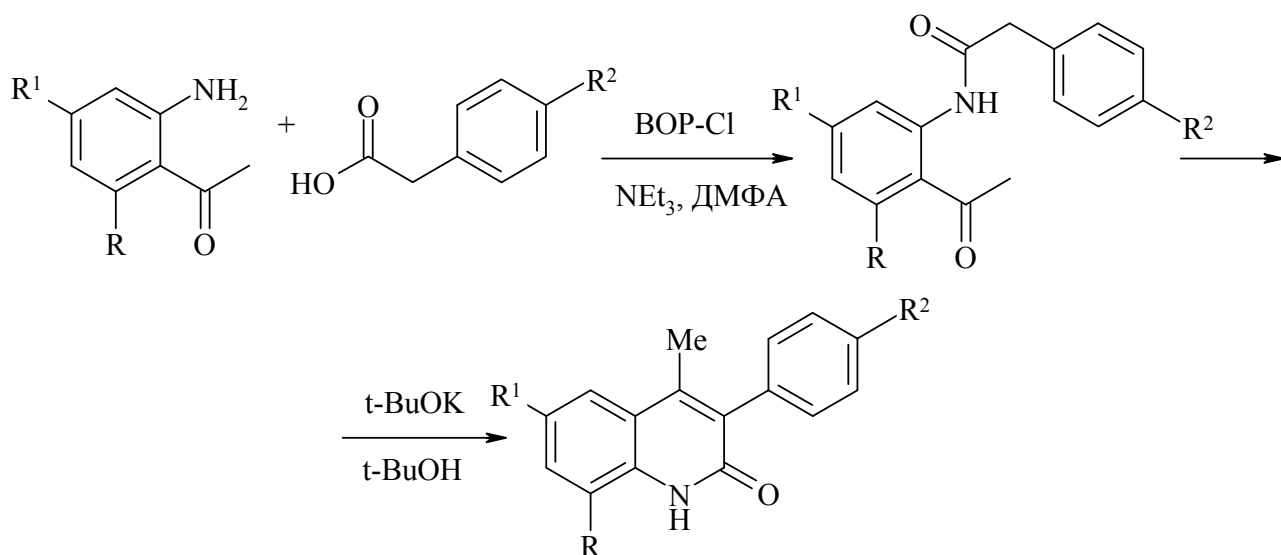
Проведена конденсація аніліну та 3,5-дихлороаніліну з різними фенілмалонатами, яка протікає в дифеніловому етері при 260°C, з утворенням проміжної структури і наступна її термічна циклізація призводить до заміщених 3-феніл-4-гідроксихінолін-2(1*H*)-онів [151].



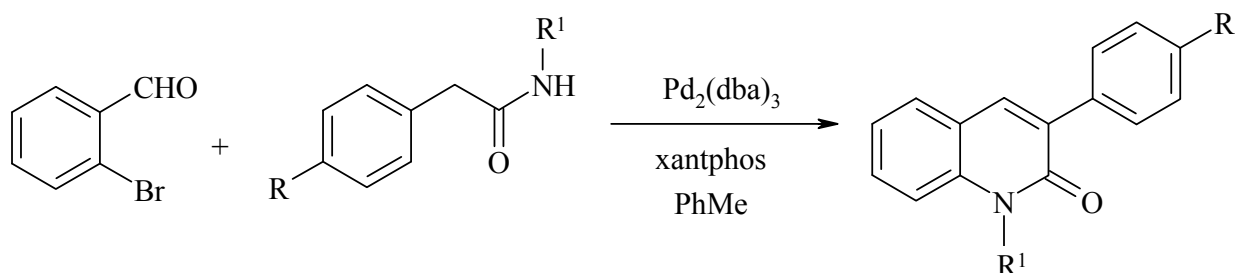
Здійснена конденсація етил 2-(4-метоксифеніл)-3-гідроксиакрилату з 3,5-диметоксианіліном, у результаті якої одержано 3-(4-метоксифеніл)-5,7-диметоксихінолін-2(1*H*)-он[152].



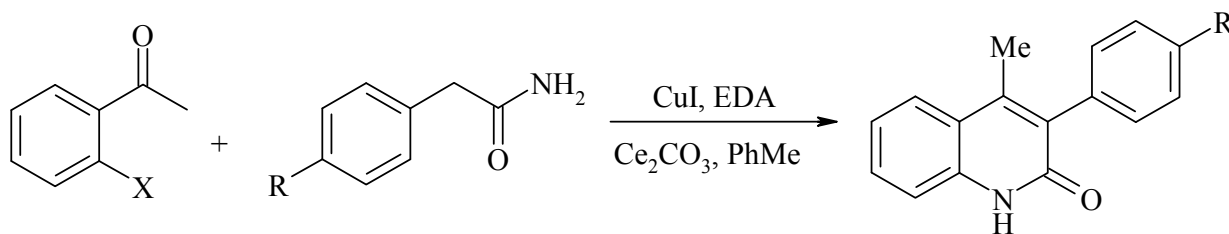
Показано [153], що взаємодія заміщених ацетофенонів із 4-арилоцтовими кислотами і за наявності біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінохлориду (BOP-Cl) призводить до утворення відповідних ариламідів і внаслідок наступної циклізації утворюються 3-арилзаміщені хінолін-2(1*H*)-они.



Описана тандемна конденсація 2-бромобензальдегіду з ацетамідами, яка відбувається за наявності паладієвого каталізатора і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (xantphos) [154].

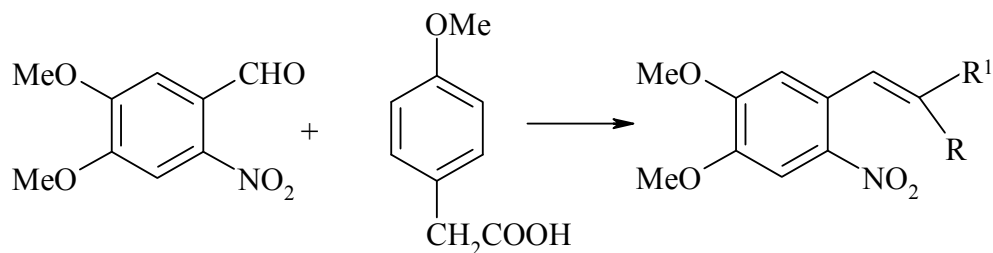


Здійснена аналогічна конденсація з використанням 2-бromo(хлоро)ацетофенонів, яка протікає за наявності каталізатора купрум(I) йодида [155].



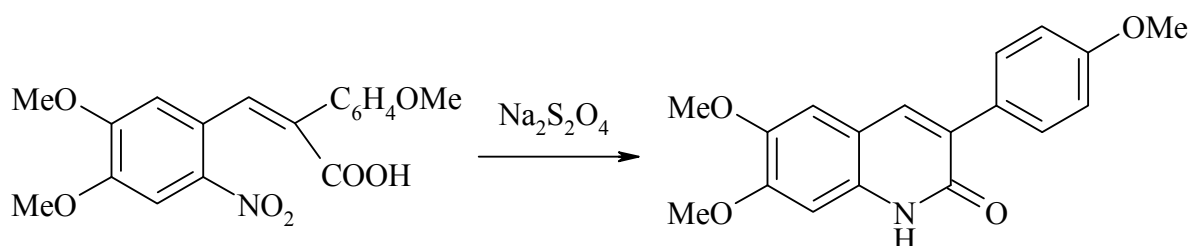
Встановлено, що наявність нітрогрупи в ароматичному кільці амідів знижує вихід продукту, який складає 20%.

Показано [156], що при реакції 3,4-диметокси-6-нітробензальдегіду з 4-метоксифенілоцтовою кислотою утворюється суміш двох ізомерів.

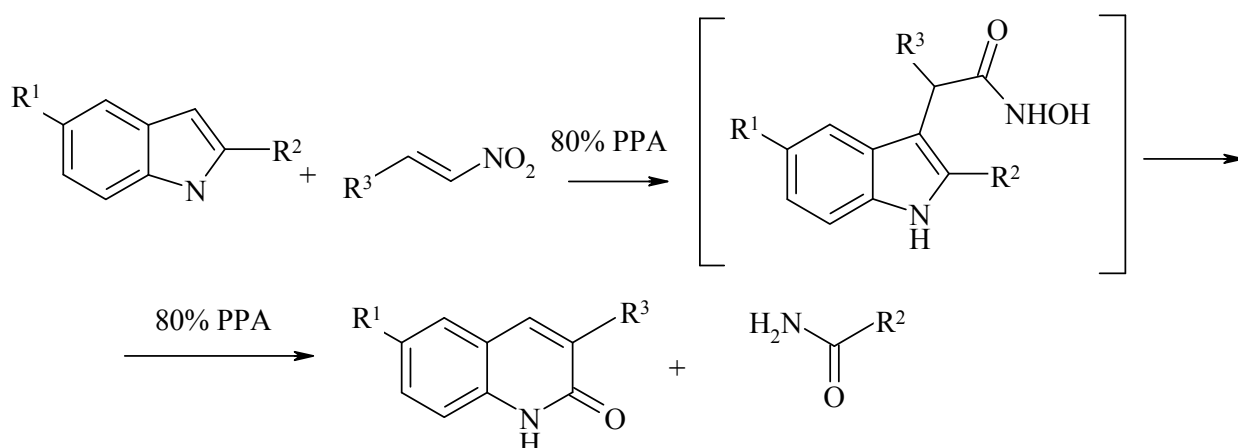


Ia R=4-MeOC₆H₄, R¹=COOH; Ib R=COOH, R¹=4-MeOC₆H₄

При відновленні ізомера Ib Na₂S₂O₄ утворюється 3-фенілзаміщений хінолін-2(1H)-он.



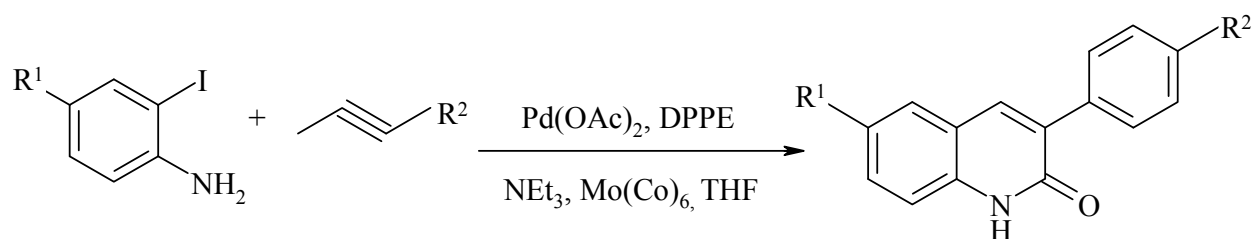
У праці [157] описано отримання 3-фенілзаміщених хінолін-2(1H)-онів на основі взаємодії індолу і нітроалкенів. Вона протікає з утворенням проміжних гідроксамових кислот, які внаслідок трансанулярної реакції перетворюються в кінцеві продукти.



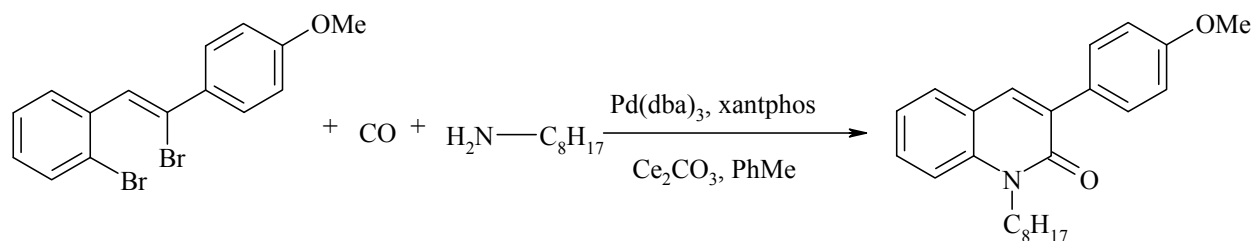
R¹= H, Me, OMe, Cl; R³=C₆H₅, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-(i-Pr)C₆H₄.

Аналогічні сполуки також отримані реакцією Фішера між фенілгідазином і 4-нітрокетонами (C₆H₅-C(O)-CH₂-CH(R³)-CH₂-NO₂).

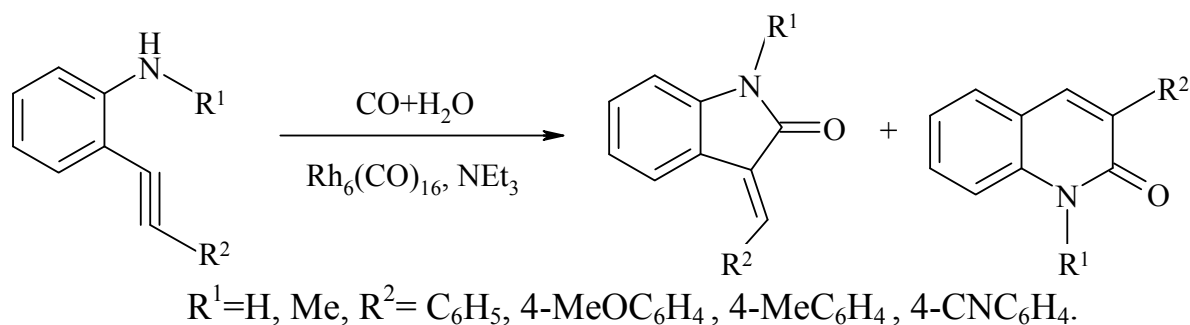
Здійснена реакція міжмолекулярного каталітичного карбонілювання за участю 2-йодоанілінів і алкінів та наявності каталізатора $\text{Mo}(\text{CO})_6$, як джерело утворення CO, а також фосфінового ліганда DPPE [158].



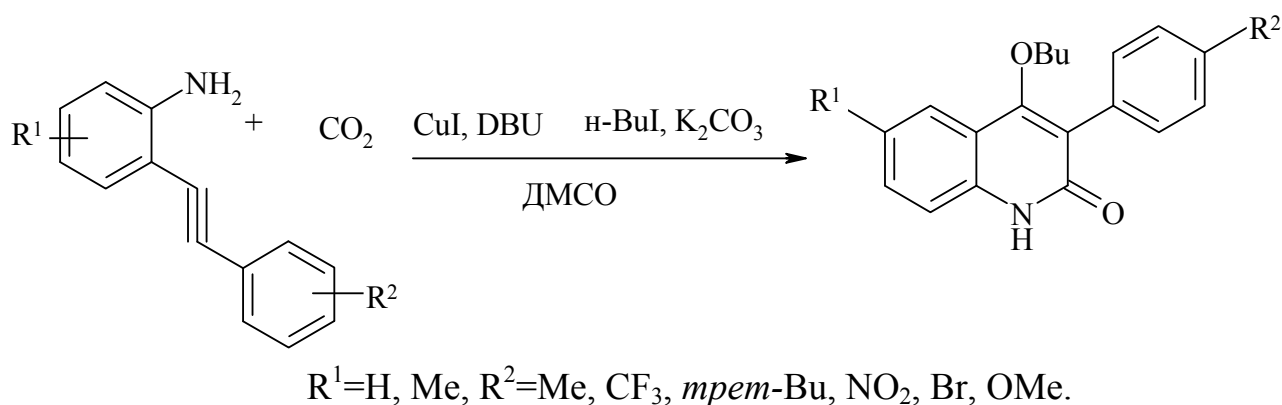
Авторами [159] встановлено, що в результаті взаємодії 2-(2-бromoалкеніл)арил броміду з *n*-октиламином одержано 3-фенілзаміщений хінолін-2(1*H*)-он.



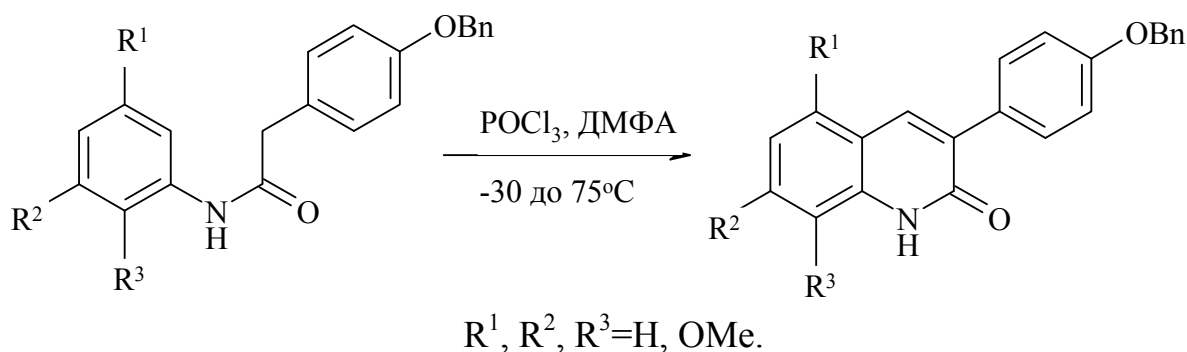
Досліджено [160], що реакція 2-фенілетиніланіліну та його похідних з CO (100 атм) в діоксані, який містить воду й триетиламін і за наявності родієвого каталізатора супроводжується процесами карбонізації та циклізації, що приводить до утворення заміщених 3-бензиліден-1,3-дигідроіндол-2-онів та 3-арилхінолін-2(1*H*)-онів. Вихід останніх складає 3-26%.



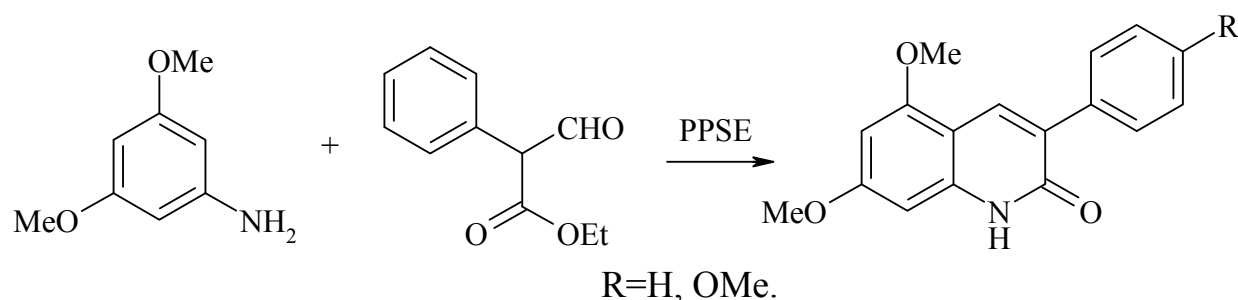
Встановлено, що взаємодія 2-фенілетиніланілінів з CO_2 , включає стадію внутрішньомолекулярного карбонілювання і протікає за наявності каталітичної системи ($\text{CuI} + \text{DBU}$) [161].



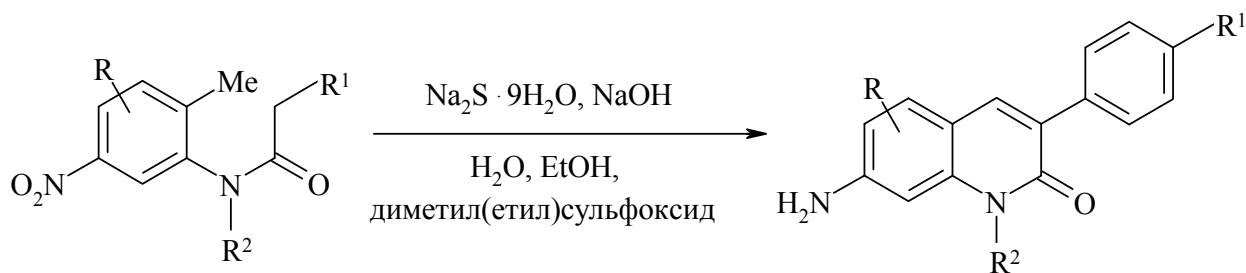
У роботі [162] показано, що аміди, які синтезовані на основі анілінів і фенілацетилхлоридів циклізуються в розчині ($POCl_3$:ДМФА) і наступний гідроліз у ($AcOH, H_2O$) призводить до одержання похідних 3-арилхінолін-2(1*H*)-онів.



Описано також метод одержання заміщених 3-арил-2-хінолонів - конденсацією 3,5-диметоксианіліну з етил 2-(феніл- або 4-метоксифеніл)-2-формілацетатом за наявності триметилсилілового естеру поліфосфорної кислоти (PPSE).

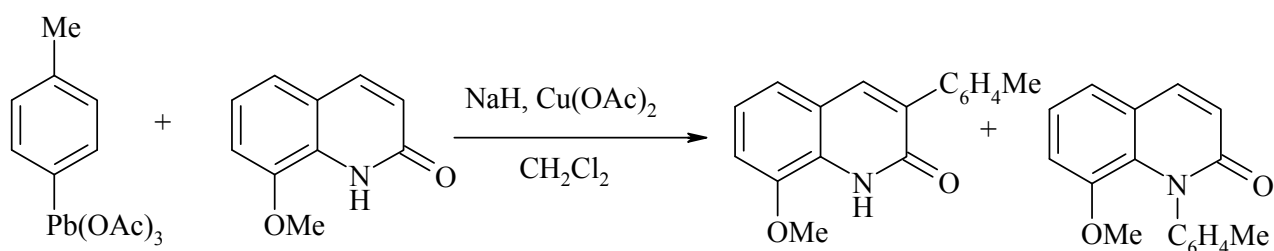


У патенті [163] встановлено, що відновлення і наступна циклізація 2-[N-(4-арилацетил)-N-метил(етил)аміно]-4-нітротолуенів призводить до утворенням 1-метил(етил)-3-(4-фенілзаміщених)-7-амінокарбостирилів



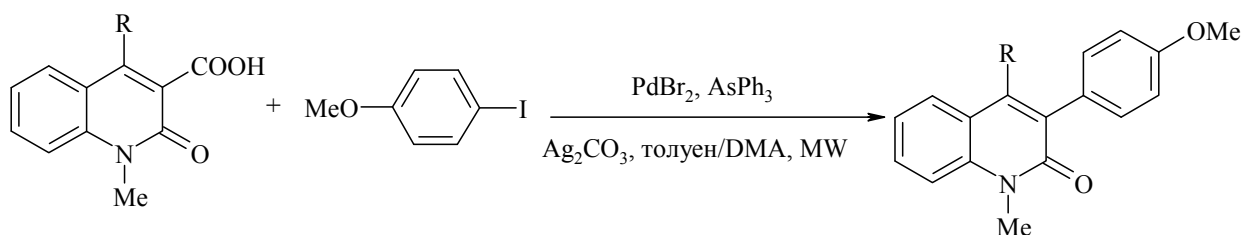
$R = H, R^1 = Me, \textit{meta}\text{-}Bu, OMe, C_6H_5; R = 6\text{-}Me, R^1 = R^2 = Me.$

Встановлено [164], що обробка 8-метоксикарбостирілу арилюванням триацетатом за наявності NaH і купрум(II) ацетату в CH_2Cl_2 приводить до утворення двох продуктів у співвідношенні 2:1.



Арилювання 5-метоксикарбостирілу в цих умовах супроводжується утворенням трьох продуктів: 1-арил-, 3-арил- і 1,3-діарилпохідних відповідно у співвідношенні 10:1:2.

Здійснено каталітичне декарбоксилювання 4-заміщених хінолін-2(1*H*)-он-3-карбоксикислот і наступне арилювання 4-метокси-1-йодобенzenом та за наявності каталітичної системи паладій (II) броміду і трифеніларсену, в результаті якого одержано 4-заміщені-3-арилхінолін-2(1*H*)-они [165].

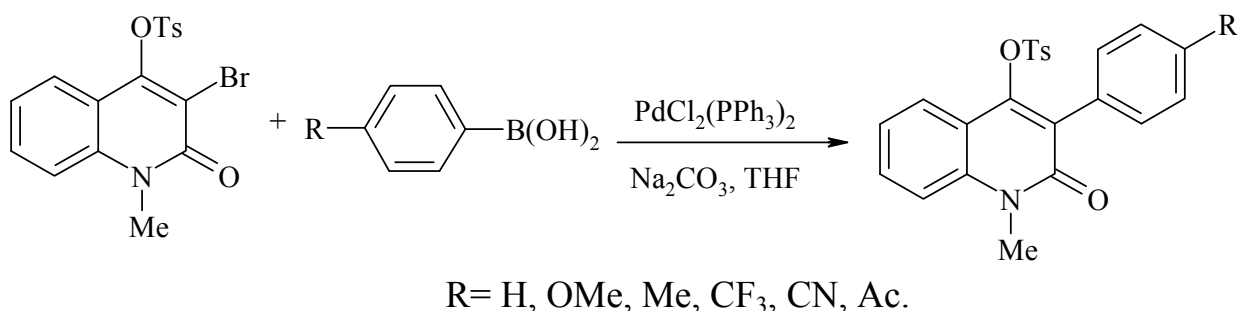


$R = Me, OMe.$

Описано гідроліз 2-хлоро-6,7-диметокси-3-(4-метоксифеніл)хіноліну, який протікає в суміші $AcOH$ і H_2O з утворенням відповідного хінолін-2(1*H*)-ону [166].

У публікаціях [167, 168] на основі відповідних арилацетилхлоридів і метил 2-аміно-4-хлоробензоату одержано ряд похідних карбостирилів, які виявилися селективними антагоністами N-метил-D-аспартат рецепторів і гліцину.

Здійснена регіоселективна реакція крос-сполучення 3-бромо-4-тосилоксихінолін-2(1*H*)-ону з арилборними кислотами в умовах реакції Сузукі, що дало можливість отримати ряд похідних 2-хінолінонів [169].



Проведений літературний аналіз показав, що для синтезу 3-арилхінолін-2(1*H*)-онів, які містять у фенільному фрагменті замісники різної електронної природи, використовують труднодоступні реагенти і каталізатори. Очевидно, що пошук достатньо загальних, небагатостадійних, селективних і дешевих способів їх одержання є актуальною задачею. Привабливим об'єктом для хімічних досліджень є 3-фенілхінолін-2(1*H*)-он, який містить у четвертому положенні фенільного радикала ацетильну групу. Він є перспективним реагентом для органічного синтезу, так як наявність ацетильної групи дає можливість її функціоналізації з метою одержання різних гетероциклічних похідних як потенційних біологічно активних речовин. Нами розроблений метод синтезу такої сполуки реакцією Меєрвейна в умовах купрокаталізу.

РОЗДІЛ 6

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ

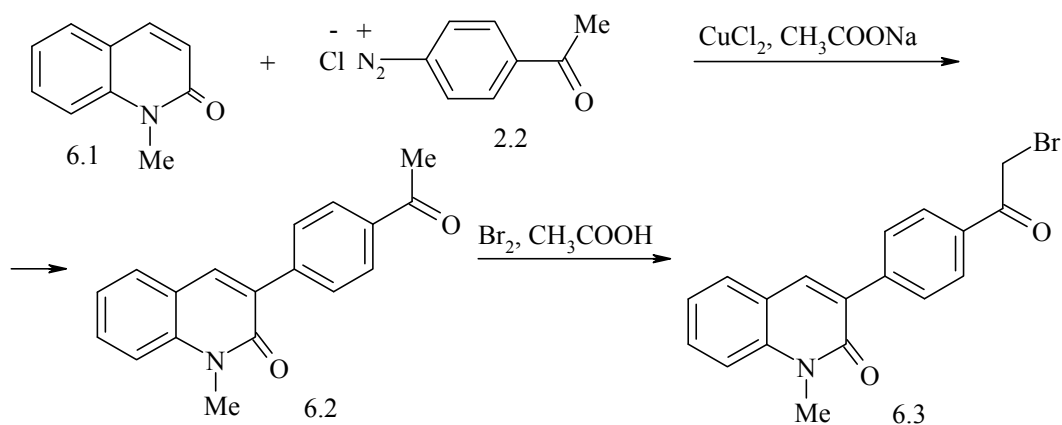
3-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-1-МЕТИЛХІНОЛІН-2(1*H*)-ОНУ

Описані в огляді 3-фенілзаміщені хінолін-2(1*H*)-они, у більшості випадків для них характерна відсутність доступних методів одержання. У зв'язку з тим, що низка природних сполук містять структуру хінолін-2(1*H*)-ону, і цим зумовлено потенційну фізіологічну активність ряду його похідних. Саме тому важливим на сьогодні залишається пошук методу одержання хінолонів, які функціоналізовані активними для хімічної модифікації угрупованнями, що дають можливість одержання ряду сполук, як потенційних біопрепаратів.

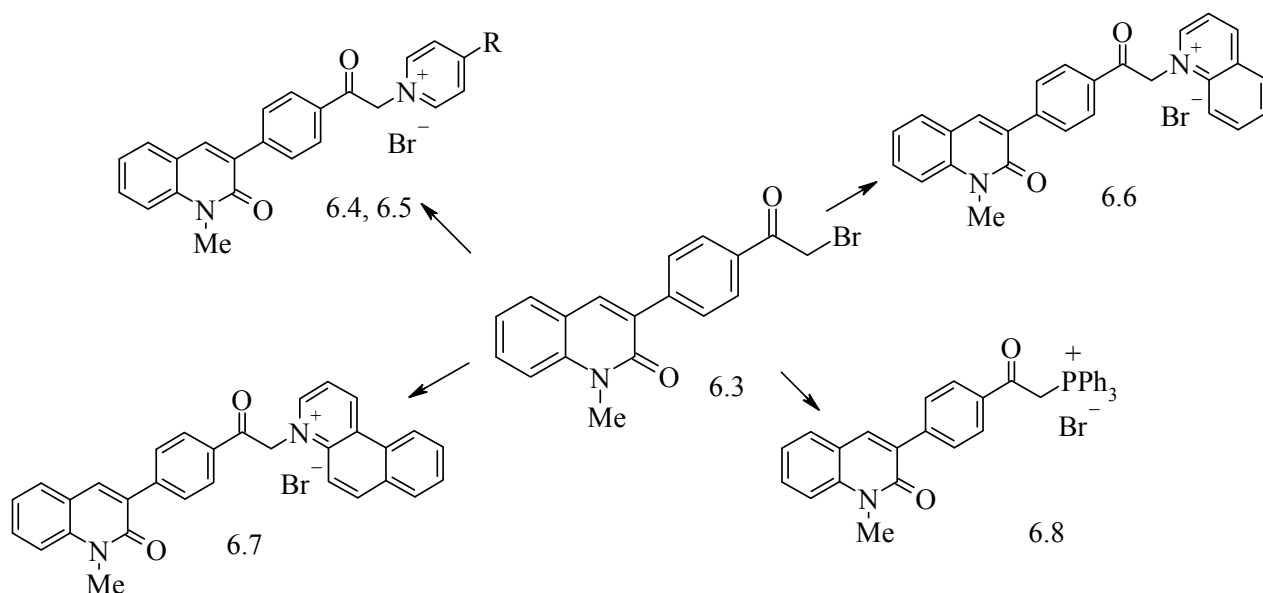
6.1 Синтез 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-она та дослідження його реакційної здатності

Одним із доступних методів введення в положення 3 хінолонового скелета ацетилфенільного фрагмента – це арилювання 1-метилхінолін-2(1*H*)-она діазотованим 4-аміноацетофеноном в умовах купрокаталізу. Реакцію проводили у водно-ацетоновому розчині за наявності CuCl_2 з нейтралізацією діазонієвої солі натрій ацетатом. Вірогідно, успішній реалізації цієї реакції сприяла ефективна нейтралізація розчину діазонієвої солі та використання N-заміщеного хінолін-2(1*H*)-она.

Остання обставина мінімізувала негативні впливи побічних процесів (N-арилування, діазосполучення, протонування та інші), що позбавило осмолення реакційної суміші. Це дало змогу одержати 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-он **6.2**. Встановлено, що ацетильна група в одержаній сполуці **6.2** бромується в оцтовій кислоті з утворенням 3-[4-(2-бромацетилфеніл)]-1-метилхінолін-2(1*H*)-она **6.3**.



Взаємодією сполуки **6.3** з фосforo- і нітрогеновмісними нуклеофільними реагентами в толуені синтезовано ряд четвертинних солей **6.4-6.8**.



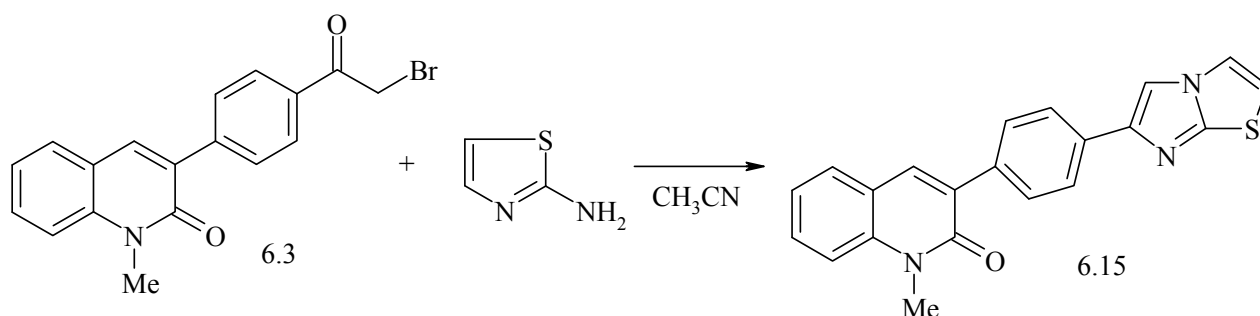
R=H (**6.4**), Me (**6.5**).

В ІЧ спектрах четвертинних солей спостерігаються смуги валентних коливань ациклічної карбонільної групи в області $1690\text{-}1700\text{cm}^{-1}$, циклічної амідної карбонільної групи при $1630\text{-}1650\text{cm}^{-1}$.

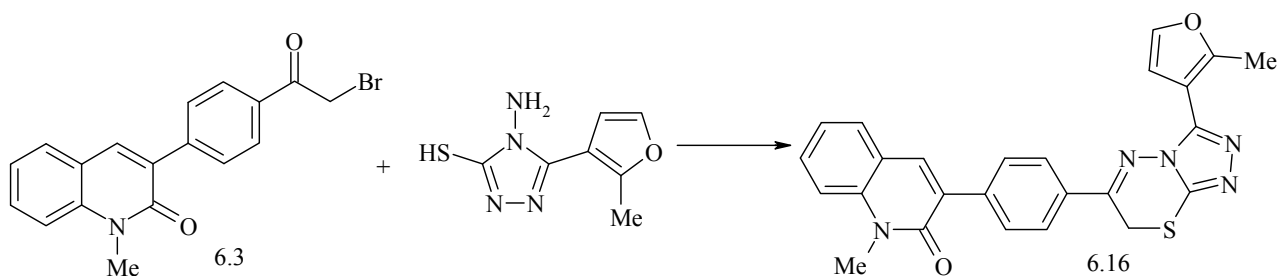
При обробці фосфонієвої солі **6.8** в диметилформаміді водним розчином поташу утворюється трифенілфосфорілід **6.9**, який при нагріванні з 4-нітробензальдегідом утворює ненасичений кетон **6.10**.

ІЧ спектри сполук **6.11-6.14** характеризуються смугами поглинання в області 1630-1690 cm^{-1} , які зумовлені коливанням зв'язку $\text{C}=\text{N}$ нітрогеновмісних гетероциклів.

Здійснена циклоконденсація α -бромкетону **6.3** з 2-амінотіазолом у результаті якої синтезована сполука **6.15**, яка містить імідазо[2,1-*b*]тіазольний фрагмент.

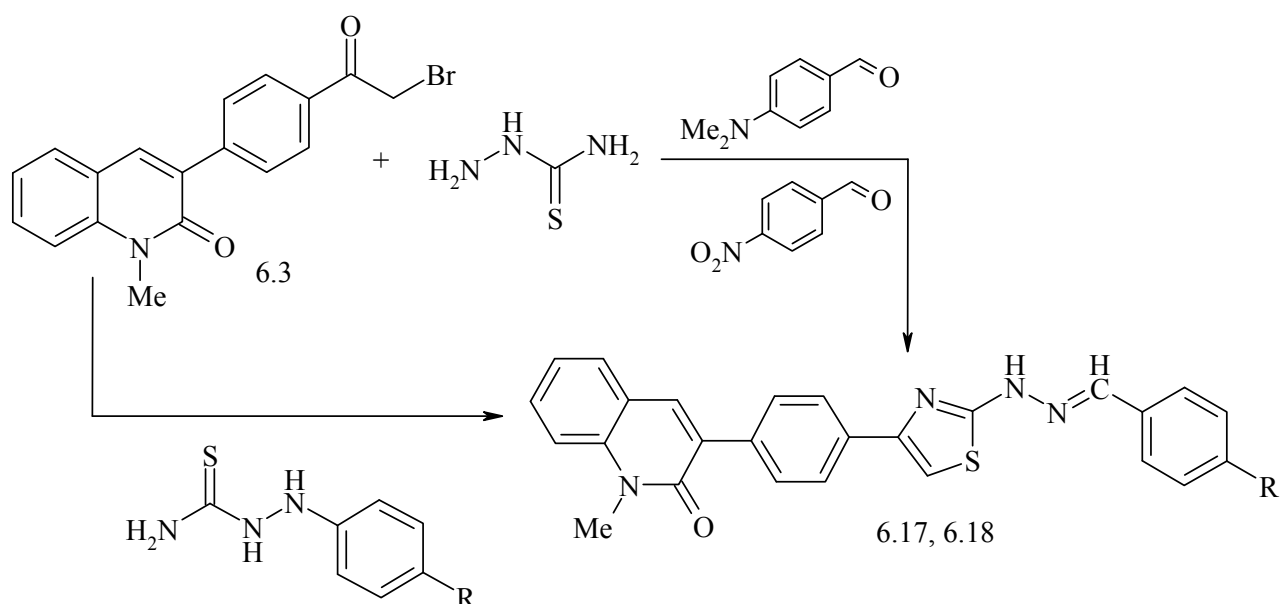


Проведена конденсація α -бромкетону **6.3** з 4-аміно-5-(2-метил-3-фурил)-3-меркаптотриазолом у результаті якої синтезована сполука **6.16**, яка містить 7*H*-1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазиновий фрагмент.



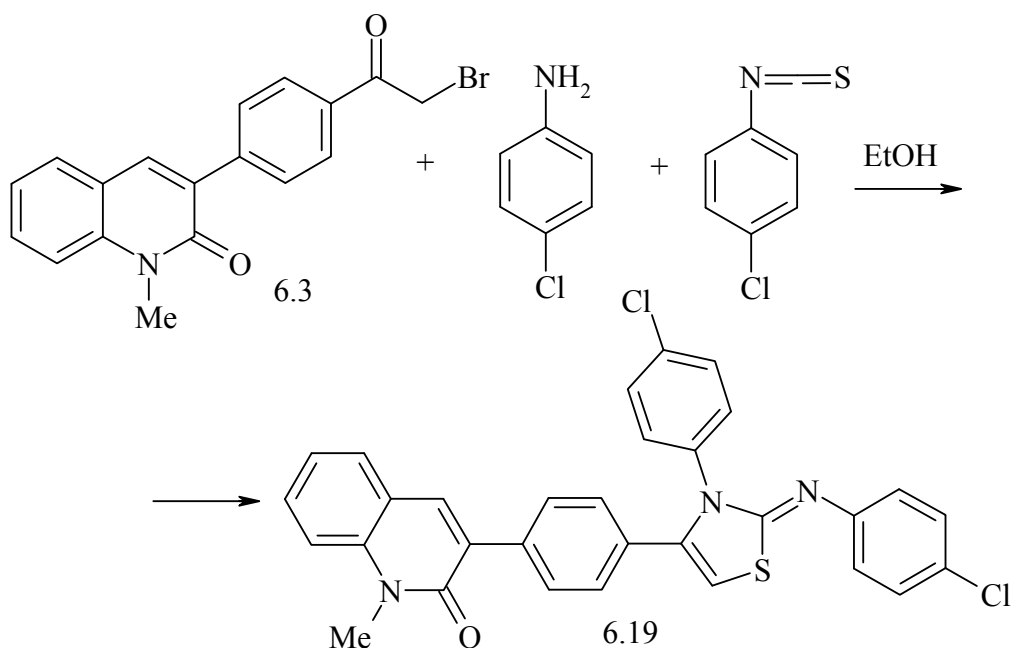
6.2 Методи синтезу похідних тіазолу на основі трикомпонентних реакцій

Нами показана можливість формування тіазольного циклу з використанням трикомпонентних реакцій. Встановлено, що при нагріванні в етанолі α -бромкетону **6.3** з тіосемікарбазидом і при наступному додаванні до реакційної суміші 4-диметиламінобензальдегіду або 4-нітробензальдегіду утворюється тіазоловмісні гідразони відповідних альдегідів **6.17**, **6.18**. Аналогічні сполуки також були одержані взаємодією сполуки **6.3** з тіосемікарбазами цих же альдегідів. Проба змішування речовин, отриманих за двома методами, не дає депресії температури плавлення.



R = NO₂ (**6.17**), NMe₂ (**6.18**).

Ми встановили, що при взаємодії сполуки 3-[4-(2-бромацетил)феніл]-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.3** з 4-хлороаніліном і 4-хлорофенілізотіоціанатом утворюється продукт, який містить 2,3-дигідротіазольний фрагмент **6.19**.

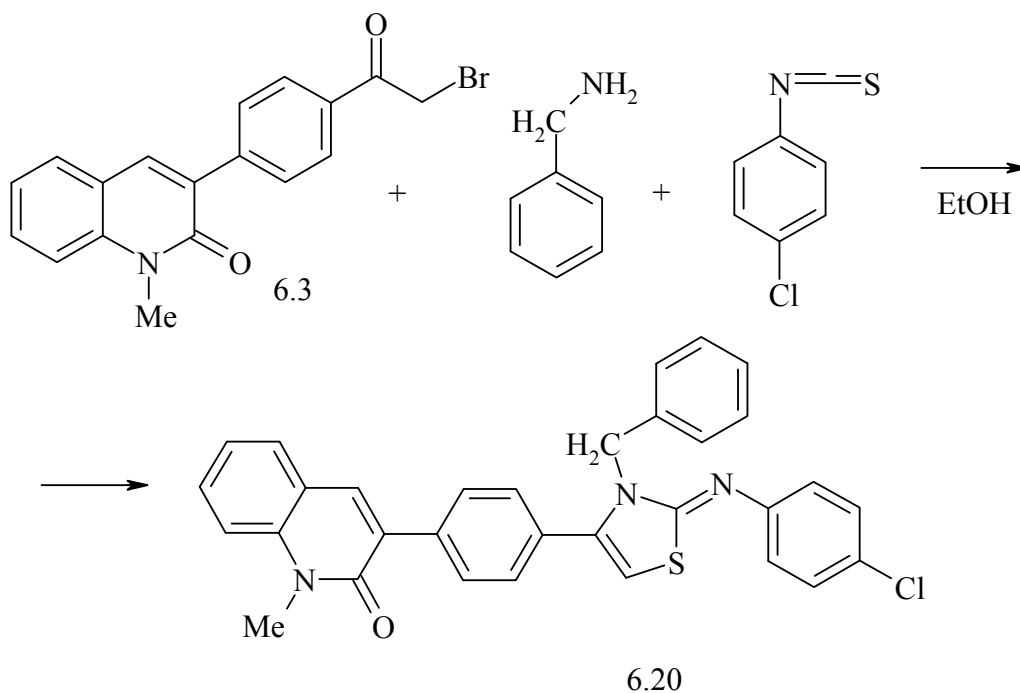


Найбільш ймовірно, реакція відбувається як і у випадку сполуки **4.20** (див. підрозділ 4.3) через стадію утворення інтермедіатів А, Б, В з відповідними енергіями 21.7, 6.8 і 17.5 кДж/моль.

Слід зазначити, що відносні енергії проміжних сполук і кінцевих продуктів в двох випадках не відрізняються в ході реакції, тобто можна зробити

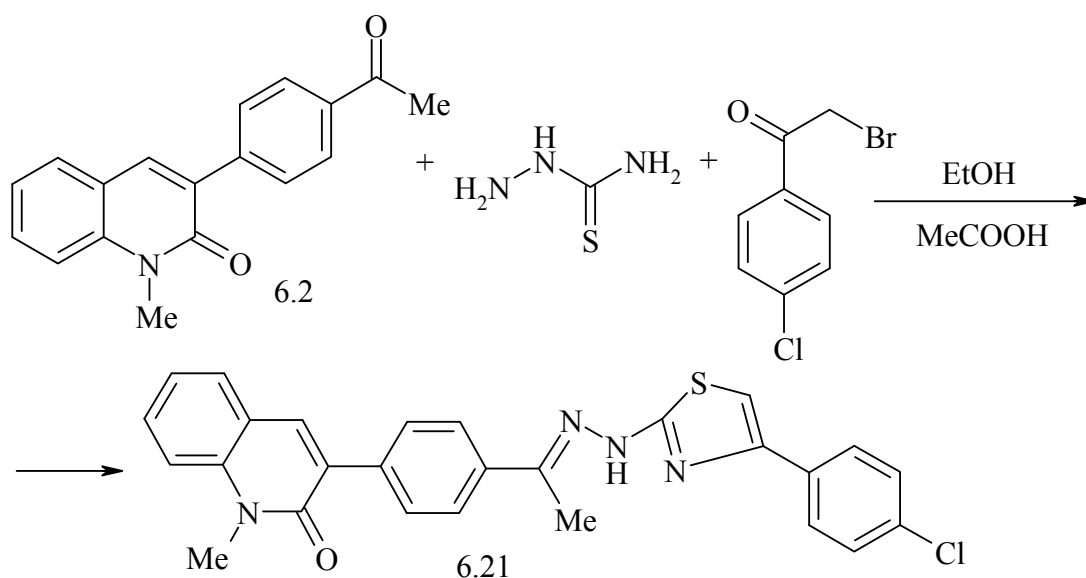
висновок, що групи 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону чи 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону в такого типу структурах не мають суттєвого впливу на перебіг реакції оскільки вони не знаходяться поруч з реакційними центрами.

Використання у вищенаведеній конденсації бензиламіну приводить до утворення подібної структури **6.20**.

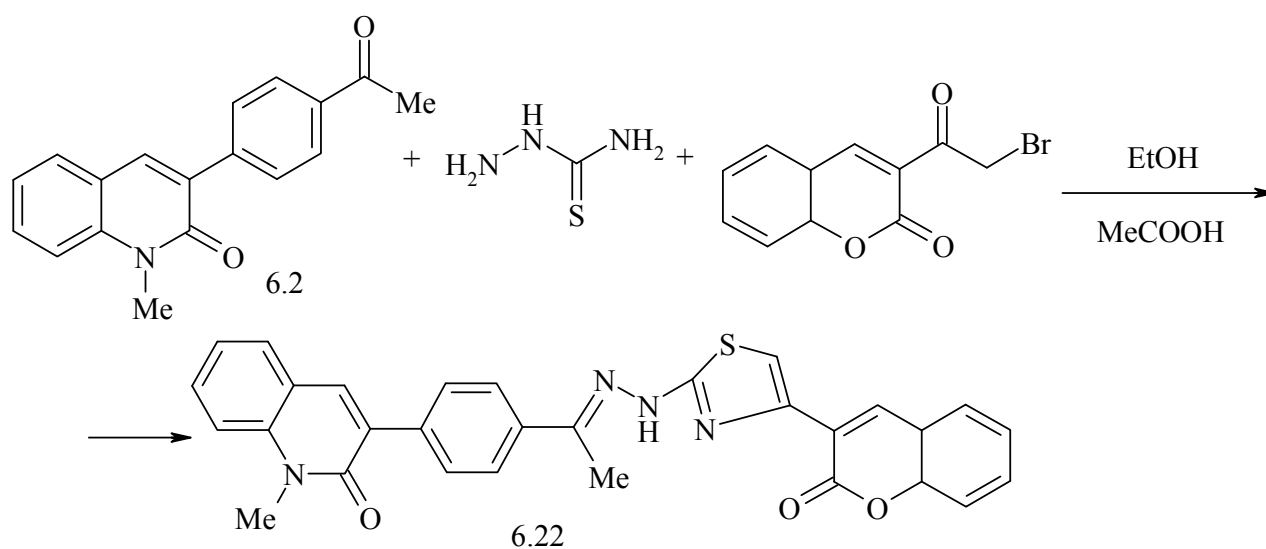


В одержаній сполуці **6.20** наявність зв'язків C=O і C=N характеризується коливаннями при 1720 і 1575 cm^{-1} відповідно.

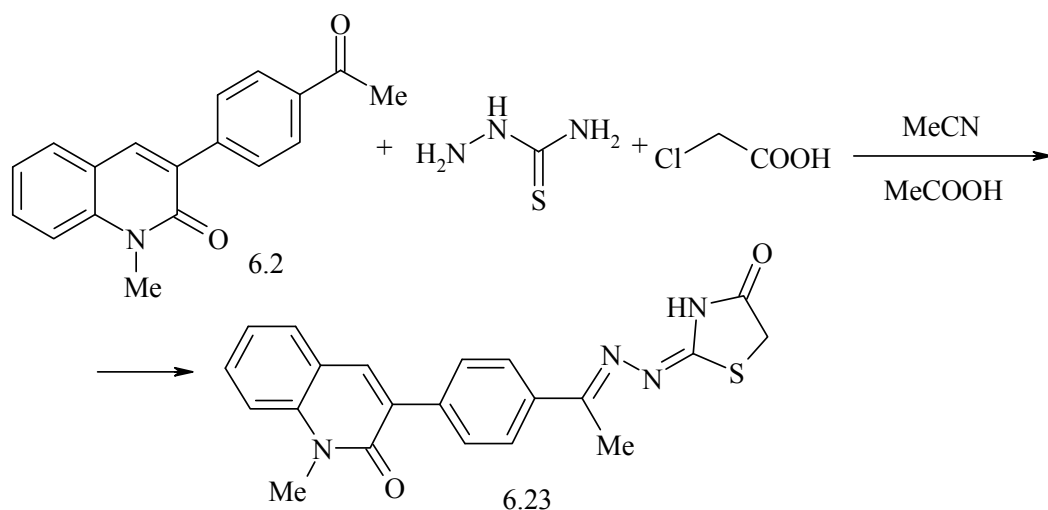
Для формування тіазольного циклу ми використали підхід, що ґрунтується на взаємодії 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.2** з тіосемікарбазидом і 4-хлорофенацилбромідом, яка протікає в етанолі і наявності каталітичної кількості оцтової кислоти з утворенням 2,4-дизаміщеного тіазолу **6.21**.



Здійснена аналогічна реакція за участю 3-(2-бromoацетил)-2H-хромен-2-ону, яка приводить до утворення сполуки **6.22**. В сполуках **6.21** та **6.22** смуги поглинання C=N зв'язків в області 1625 і 1630 cm^{-1} , а NH зв'язку виявляється при 3250 та 3255 cm^{-1} .

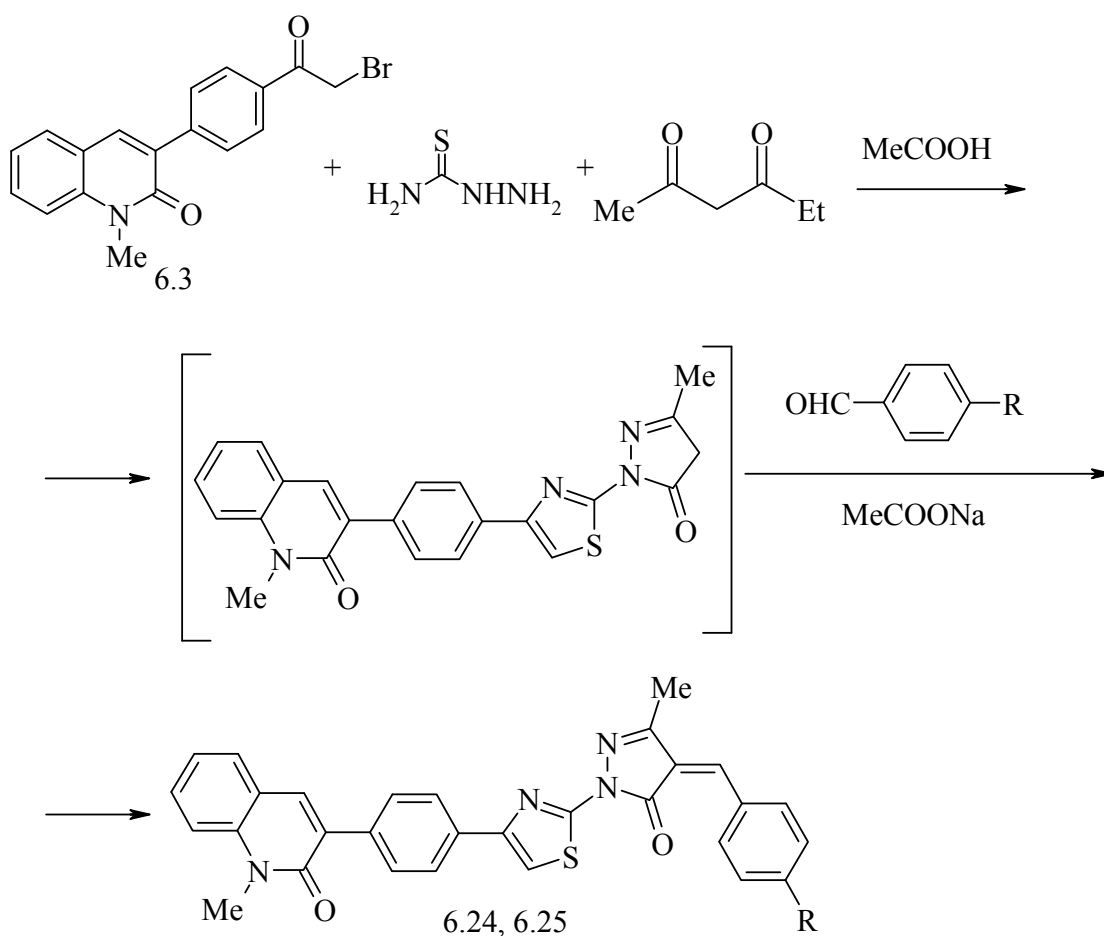


Для формування тіазолідинонового циклу використана циклоконденсація на основі сполук **6.2**, тіосемікарбазиду і монохлороцтової кислоти, яка протікає при нагріванні в ацетонітрилі з утворенням сполуки **6.23**.



В ІЧ спектрах сполук **6.23** смуга поглинання NH зв'язку виявляється при 3405 см^{-1} . Поглинання зв'язку C=O в піразолоновому циклі проявляється при 1675 см^{-1} ,

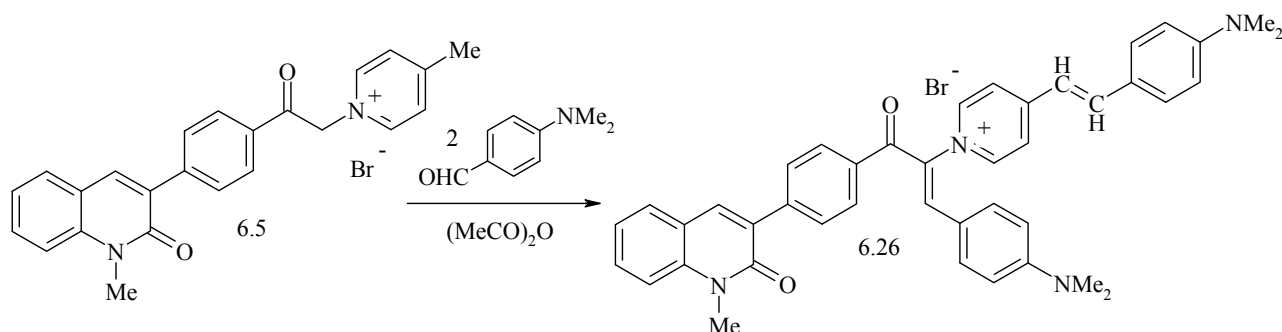
При взаємодії бромацетилпохідного **6.3**, тіосемікарбазиду, ацетооцтового естеру та відповідного ароматичного альдегіду утворюються сполуки з тіазольним і піразолоновим циклами **6.24** і **6.25**.



R = NMe₂ (**6.24**); NO₂ (**6.25**).

6.3 Природа електронних переходів і спектри поглинання бісціанінового барвника на основі 4-метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}піридиній броміду

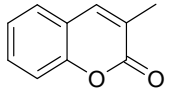
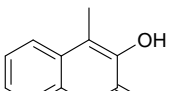
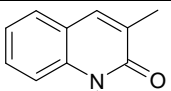
До наших досліджень у літературі відсутні дані по синтезу і дослідженню ціанінових барвників, які містять 1-метилхінолін-2(1*H*)-оновий фрагмент. Продовжуючи дослідження в області ціанінових барвників (див. розділ 2, підрозділ 2.3, а також розділ 4, підрозділ 4.3), нами вперше здійснений синтез бісціаніну **6.26** на основі четвертинної солі **6.5**, яка містить два реакційні центра: метиленову і метильну групи.



Спектр поглинання барвника характеризується двома смугами поглинання: перша, більш інтенсивна при 432 нм ($\lg \epsilon$ 4.08) і друга смуга менш інтенсивна при 510 нм ($\lg \epsilon$ 3.84). Отже, довгохвильова смуга поглинання цього барвника зміщена в короткохвильову область на 5 нм у порівнянні з аналогічним барвником, який містить 2*H*-хромен-2-оновий фрагмент, що пояснюється наявністю метильної групи в хіноліновому ядрі і завдяки цьому порушується його копланарність по відношенню до фенільної групи. Енергія обертання 1-метилхінолін-2(1*H*)-онового фрагмента відносно фенільного кільця складає 12 кДж/моль. Просторова взаємодія приводить до збільшення енергії збудженого стану. Як показали квантово-хімічні розрахунки (метод AM1) вона складає 1210 кДж/моль. Енергія основного стану становить 1198 кДж/моль.

Таблиця 6.1.

Основні характеристики бісціанінових барвників **2.31**, **4.26**, **6.26**

R	λ макс., нм (EtOH)	Величини кутів між хромофорами і їх ступінь взаємодії	Енергія обертання* кДж/моль	Енергія основного стану кДж/моль	Енергія збуджено го стану кДж/моль
 2.31	432 515	78° (27 нм)	8.43	868	877
 4.26	432 505	82° (17 нм)	48.55	864	914
 6.26	432 510	80° (22 нм)	12.00	1198	1210

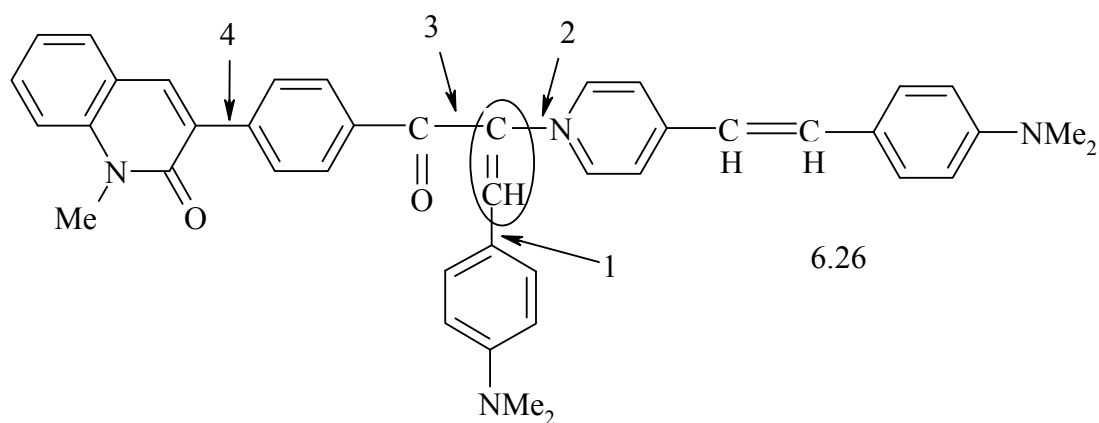
*Енергія обертання гетероциклічних фрагментів відносно бензольного кільця.

Залежність максимумів смуг поглинання величини кутів між хромофорами і енергетичних характеристик бісціанінових барвників **2.31**, **4.26** і **6.26** від природи гетероциклічних фрагментів 2H-хромен-2-она, 3-гідрокси-2H-хромен-2-она та 1-метил-2-хінолона в їх молекулах представлена в табл. 6.1.

Як видно із табл. 6.1 збільшення енергії обертання гетероциклічних ядер відносно фенільного ядра, а також енергії збудженого стану молекули барвника супроводжується гіпсохромним зміщенням довгохвильових максимумів смуг поглинання та незначного збільшення величини кута.

Наявність незначної енергії обертання ароматичних ядер у бісціаніновому барвнику **6.26** призводить до утворення різних ізомерів.

При моделюванні геометрії молекули бісціанінового барвника **6.26** встановлено, що ароматичні ядра знаходяться в різних площинах і тому щоби порівняти їх розташування необхідно розглянути під якими торсійними кутами вони розміщені відносно центрального =C=CH- зв'язку.



Розрахунки показали, що величини кутів для фрагментів =C=CH- C₆H₄N(CH₃)₂-4 (1), піридин >C=CH- (2), Ph-C(O) >C=CH- (3), 1-метилхінолін-2(1*H*)-он-Ph (4) складають відповідно 39.1°, 46.9°, 19.3°, 39.7°.

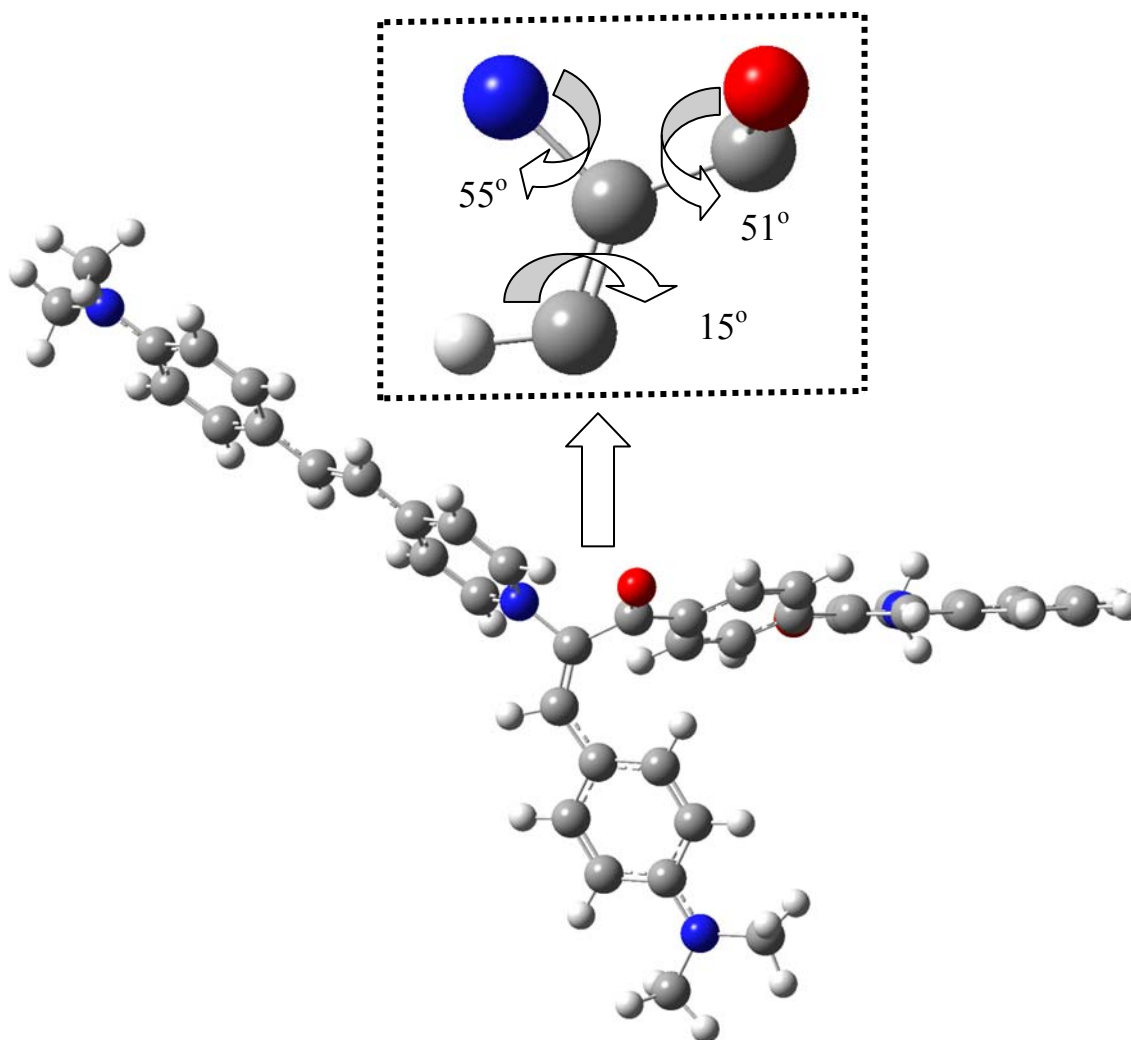


Рис. 6.1. Оптимізована геометрія барвника **6.26**; окремо виділені торсійні кути між фрагментами (DFT/6-31G(d,p)).

У дослідженнях нами вибраний найбільш стійкий ізомер, теоретичний спектр якого найбільш близький до експериментального спектру поглинання. Крім класичного розгляду бісціанінового барвника **6.26** можливі інші його характеристики. Як видно із рисунка 6.1 в його молекулі спостерігається три планарні фрагмента, які повернуті між собою на значний кут. Крім того, розрахунок показав, що між фрагментами існує незначна взаємодія, так що можна вважати, що молекула барвника має загальну π -систему.

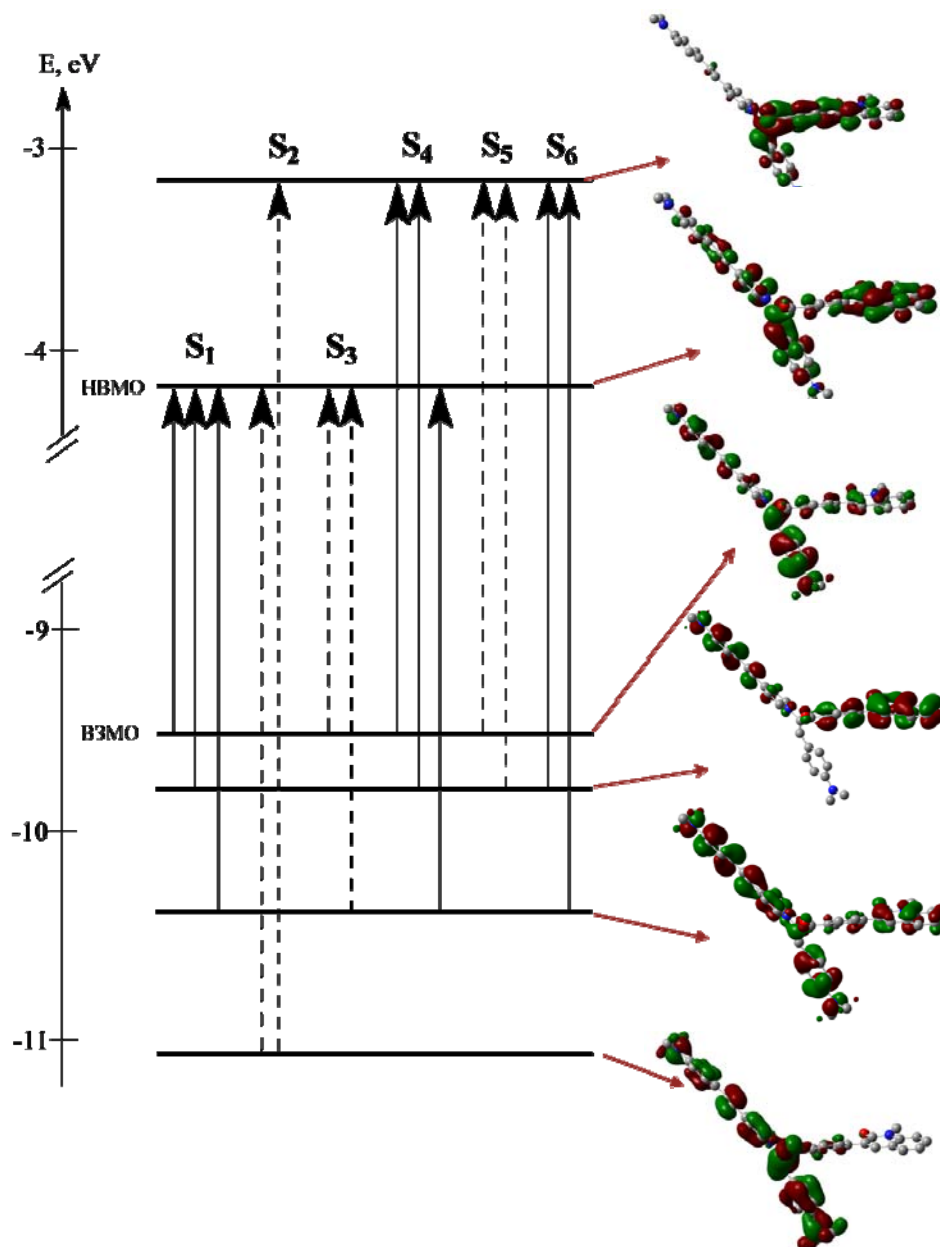


Рис. 6.2. Схема нижчих електронних переходів в барвнику **6.26**; пунктирними стрілками наведені низькоінтенсивні переходи (з невеликими значеннями сил осцилятора (див. табл.6.2)).

У табл. 6.2 наведені характеристики переходів, а також вклади найбільш вагомих конфігурацій $\Phi_{i \rightarrow j}$, які кількісно оцінюються коефіцієнтом $T_{p,i \rightarrow j}$, у розкладі функції р-того збудженого стану Ψ_p в методі конфігураційної взаємодії: $\Psi_p = \sum T_{p,i \rightarrow j} \Phi_{i \rightarrow j}$, в якому сумування здійснюється за всіма конфігураціями, а індекси і та j вказують орбіталі, які приймають участь у електронних переходах.

Таблиця 6.2

Характеристики електронних переходів у барвнику **6.26** (TD DFT).

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	506	1,724	$ S_1\rangle = 0,68 V3MO \rightarrow HBMO\rangle$ -0,45 $ V3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$ -0,41 $ V3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	430	0,112	$ S_2\rangle = 0,49 V3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$ -0,31 $ V3MO-3 \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	416	0,106	$ S_3\rangle = 0,42 V3MO \rightarrow HBMO\rangle$ +0,42 $ V3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	387	0,844	$ S_4\rangle = 0,59 V3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$ +0,44 $ V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$ -0,30 $ V3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	366	0,028	$ S_5\rangle = 0,29 V3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$ -0,42 $ V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	359	0,807	$ S_6\rangle = 0,59 V3MO-1 \rightarrow HBMO+1\rangle$ -0,41 $ V3MO-2 \rightarrow HBMO+1\rangle$

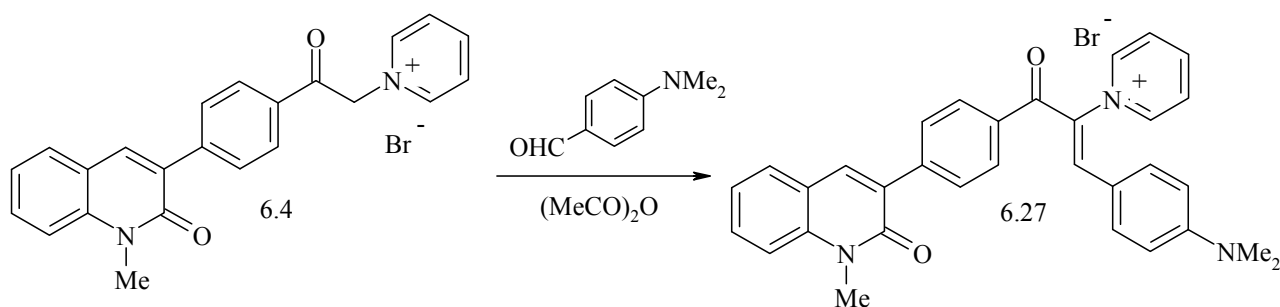
Примітка: λ – довжина хвилі переходу; f – сила осцилятора; $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт вкладу конфігурації.

Аналіз обчислених параметрів електронних переходів і експериментального спектра поглинання показує, що першій спектральній смузі відповідає два електронних переходи $S_0 \rightarrow S_4$ і $S_0 \rightarrow S_6$ із силами осциляторів $f_4=0,844$ і $f_6=0,807$. Співвідношення обчислених сил осциляторів цих переходів f_4 і f_6 близькі до величин сил осцилятора довгохвильового електронного переходу $S_0 \rightarrow S_1$ із силою осцилятора $f_1=1,724$ за участю верхньої заповненої МО і нижчої вакантної орбіталі. Слід зауважити, що

експериментальна смуга поглинання барвника близька до теоретично обчисленої.

Крім цих порівняно високо інтенсивних переходів, розрахунки показали для цієї спектральної області існують переходи $S_0 \rightarrow S_2$, $S_0 \rightarrow S_3$ і $S_0 \rightarrow S_5$, однак із-за малих сил осциляторів (тобто низьких інтенсивностей) вони в спектрі не виявляються як окремі смуги, а перекриті спектральними смугами високо інтенсивних переходів. Таким чином, аналіз обчислених і експериментальних даних показує, що спектр поглинання бісціаніну відповідає ізомеру, який наведений на рис. 6.1. У спектрах класичних бісціанінових барвників, як правило, виявляються дві інтенсивні смуги, між якими можуть бути малоінтенсивні переходи, які характеризують перенос електронної густини між фрагментами молекули внаслідок різної локалізації фронтальних і близьких до них орбіталей.

Отже, модифікація хромофора бісбарвника за рахунок введення нових спряжених фрагментів ускладнює схему електронних переходів, хоча дві розщеплені інтенсивні смуги все ж таки виявляються незважаючи на зміну хімічної будови молекули бісціанінового барвника.



Для з'ясування причини появи двох максимумів смуг поглинання, нами здійснений синтез двох «материнських» моноціанінів з використанням солей піридинію, які містять активну метиленову або метильну групу. Взаємодією солі **6.4** з 4-диметиламінобензальдегідом одержано перший тип моноціаніна **6.27** з максимумом смуги поглинання при 436 нм.

Взаємодією 1-хлорометилнафталінуа з 4-метилпіридином синтезовано другий тип «материнського» моноціаніну, з максимумом смуги поглинання при

492 нм. Вибір цієї солі для одержання барвника вже обговорювалось у попередніх розділах. Отже, максимуми смуг поглинання бісціаніну **6.26** зміщені гіпсохромно на 4 нм і батохромно на 18 нм у порівнянні зі смугами поглинання «материнських» барвників.

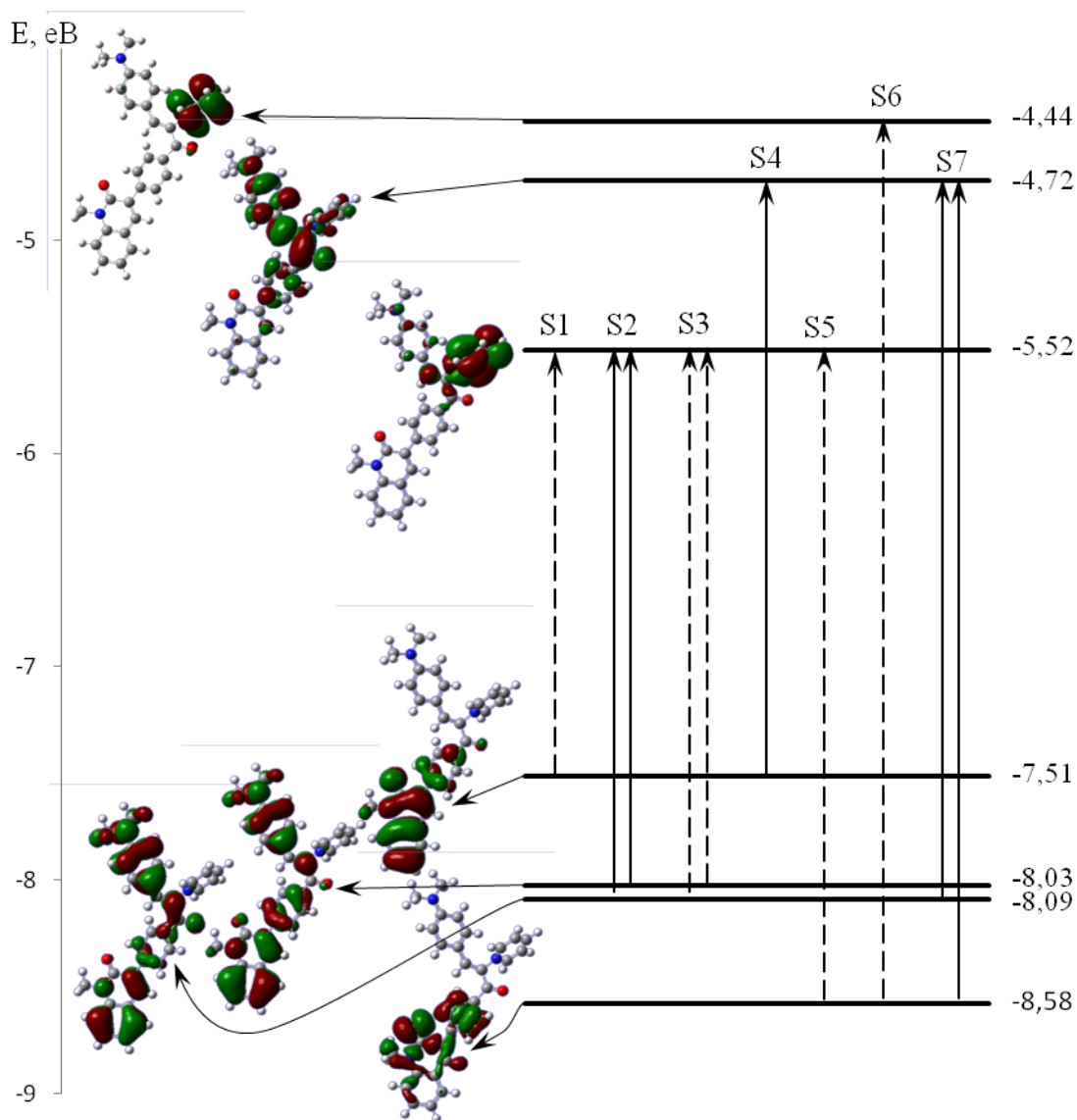


Рис. 6.3. Схема нижчих електронних переходів в барвнику **6.27**; пунктиром позначені низкоінтенсивні переходи (з невеликими значеннями сил осцилятора).

Для вивчення електронної структури молекули моноціанінового барвника **6.27** і його спектру поглинання нами здійснені квантово-хімічні розрахунки.

На рис. 6.3 представлена форма граничних і близьких до них орбіталей барвника, що беруть участь у нижчих електронних переходах.

Найбільш важливі конфігурації для всіх наведених переходів зображені в табл. 6.3. Аналіз таблиці показує, що інтенсивній смузі поглинання (436 нм) відповідає декілька розрахованих переходів $S_0 \rightarrow S_7$ з найбільшою силою осцилятора $f_7=0.279$ з основним вкладом $B3MO-3 \rightarrow HBMO+1$ (обидві орбіталі локалізуються на стириловому фрагменті).

Таблиця 6.3

Характеристики електронних переходів в барвнику **6.27** (TD DFT).

Перехід	λ , нм	f	Конфігурація, $T_{p,i \rightarrow j}$
$S_0 \rightarrow S_1$	727.17	0.0028	$ S_1\rangle = 0,996 B3MO \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_2$	616.89	0.0389	$ S_2\rangle = 0,708 B3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,691 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_3$	552.13	0.0008	$ S_3\rangle = -0,690 B3MO-2 \rightarrow HBMO\rangle$ $0,710 B3MO-1 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_4$	508.58	0.1778	$ S_4\rangle = 0,994 B3MO \rightarrow HBMO+1\rangle$
$S_0 \rightarrow S_5$	453.30	0.0003	$ S_5\rangle = 0,991 B3MO-3 \rightarrow HBMO\rangle$
$S_0 \rightarrow S_6$	444.82	0.0012	$ S_6\rangle = 0,996 B3MO-3 \rightarrow HBMO+2\rangle$
$S_0 \rightarrow S_7$	418.43	0.2797	$ S_7\rangle = 0,339 B3MO-2 \rightarrow HBMO+1\rangle$ $0,921 B3MO-3 \rightarrow HBMO+1\rangle$

Примітка: f – сила осцилятора; $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт вкладу конфігурації.

Спостерігається ще два переходи $S_0 \rightarrow S_4$ та $S_0 \rightarrow S_2$ з невеликими значеннями сили осцилятора. Всі три типи електронних переходів утворюють одну смугу поглинання з теоретичним максимумом 425 нм, що на 11 нм зміщена в короткохвильову область у порівнянні з реальним спектром. Через малі значення сили осцилятора переходів $S_0 \rightarrow S_1$, $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_5$, $S_0 \rightarrow S_6$ вони в спектрі не виявляються як окремі смуги, а перекриваються спектральними кривими високоінтенсивних переходів.

Таким чином, на основі експериментальних і обчислених даних можна стверджувати, що оптичний спектр поглинання барвника **6.27** відповідає дослідженому в роботі ізомеру, наведеному на рис.6.4

Обчислена енергія обертання хінолонового фрагмента відносно фенільного ядра, яка складає 9.75 кДж/моль, а у випадку бісціанінового барвника **6.27** вона становить 12 кДж/моль.

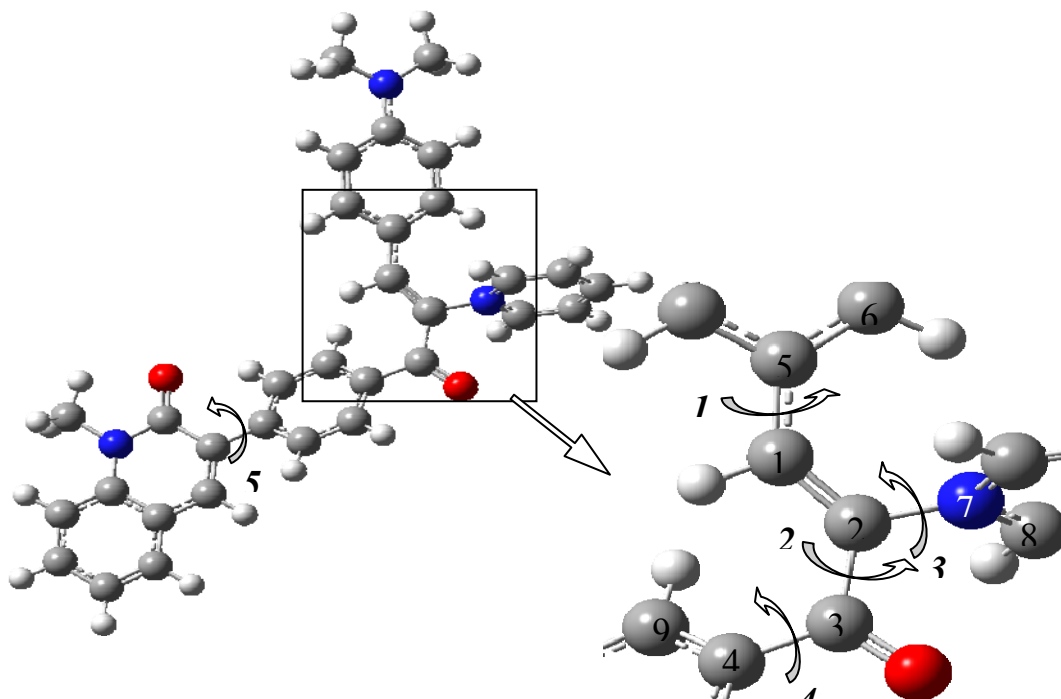


Рис. 6.4 Оптимізована геометрія барвника **6.27**, збільшена область біля центрального стирилового фрагмента

Ароматичні групи моноціанінового барвника **6.27** перебувають в різних площинах і щоби порівняти їх розташування слід розглянути кути під якими вони розташовані відносно $>C=CH$ зв'язку центрального стирилового фрагмента. Розрахунки показали, що величини кутів для фрагментів $=C=CHC_6H_4NMe_2-4$ (1), піридин $=C=CH$ (2), $Ph-C(O)-C=CH$ (3), 1-метилхінолін-2(1*H*)-он-Ph (4) становлять відповідно 15.4° , 62.3° , 37° , 35.7° .

6.4 Біологічна активність гетероциклічних похідних з 1-метилхінолін-2(1*H*)-оновим фрагментом

Медицину сьогодення неможливо уявити без могутнього арсеналу надійних та ефективних лікарських засобів. Але разом з тим, сучасна фармація

відчуває нестачу у нових лікарських препаратах з високою фармакологічною активністю та низькою токсичністю. Цю проблему фармацевтичної галузі може вирішити цілеспрямований органічний синтез нових біоактивних речовин. З усіх класів органічних сполук, які є основою для синтезу речовин з біологічною активністю, значне місце займають гетероциклічні системи.

Таблиця 6.4

Антимікробна і протигрибкова активність (мінімальні інгібуючі концентрації, мкг/мл) сполук 6.2–6.14, 6.17. 6.18.

Сполука	Штамм						
	<i>S. typhi</i> <i>murium</i> 4414	<i>P. mira</i> <i>bilis</i> 410	<i>St.</i> <i>aureus</i> ATCC 25923	<i>Ps. aeru</i> <i>ginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subti</i> <i>lis</i> ATCC 6633	<i>C. albic</i> <i>ans</i> ЦКВИ	<i>S. cerevi</i> <i>siae</i> 61
6.2	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
6.3	н/а	250	≤ 3,9	500	≤ 3,9	н/а	7,8
6.4	250	250	31,2	500	62,5	500	500
6.5	250	250	15,6	500	15,6	250	250
6.6	н/а	250	≤ 3,9	250	62,5	н/а	125
6.7	н/а	н/а	15,6	250	15,6	н/а	н/а
6.8	н/а	500	250	н/а	125	н/а	н/а
6.9	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
6.10	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
6.11	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а
6.12	500	н/а	н/а	н/а	31,1	н/а	н/а
6.13	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	н/а
6.14	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
6.17	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
6.18	500	500	н/а	500	н/а	н/а	н/а
<i>Ciproflo-</i> <i>xacin</i>	1	1	2	4	1	-	-
<i>Flucona-</i> <i>zole</i>	—	—	—	—	—	16	8

Примітка: н/а – сполука для даного штаму не активна

Досить високий потенціал у цьому відношенні має хінолін-2(1*H*)-он та його похідні, це зумовлено тим, що сполуки такого типу входять до складу багатьох антимікробних та протигрибкових речовин.

Важливе місце серед такого типу сполук займають 3-ацетилпохідні, які володіють антибактеріальними, фунгіцидними та кардіотонічними

властивостями. І тому синтезовані гетероциклічні похідні 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.2-6.14, 6.17, 6.18** є перспективними об'єктами для біологічних досліджень. Результати цих досліджень наведені в табл. 6.2.

Аналіз отриманих результатів показав, що досліджувані речовини практично не діють на грамнегативні бактерії та на гриби (виключення речовина **6.3**). Слід відмітити, що сполука 2-хінолону з бромацетильною групою **6.3** проявляє високу активність відносно штамів *St. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633 і *S. cerevisiae* 61 в концентраціях 3,9-7,8 мкг/мл. Наявність у сполуках **6.4-6.7** онієвих груп N-піридинію, N-4-метилпіридинію, N-хінолінію, N-бензо[*f*]хінолінію проводить до появи антимікробної активності відносно штамів *St. aureus* ATCC 25923 і *B. subtilis* ATCC 6633 в концентраціях 15,6-62,5 мкг/мл. Сполуки, які містять трифенілфосфонієву групу, а також продукти циклізації не володіють біологічною активністю. Таким чином, введенням в молекулу 2-хінолону різних онієвих фрагментів можна очікувати появи антимікробної активності, що дає можливість здійснити синтез такого типу сполук з наперед заданими властивостями.

Вивчення структурних особливостей 2-хінолону можуть бути перспективними для подальшого проведення синтезу на його основі біологічно активних сполук з ціллю покращення бактеріостатичного ефекту проти грампозитивних бактерій та грибів.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записані на спектрофотометрі Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ¹H записані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 МГц) та Bruker DR-500 (500 МГц) в ДМСО-*d*₆ внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали на приладі Boetius.

3-(4-Ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-он 6.2. Суміш 3.8 г (28 ммоль) 4-аміноацетофенона, 18 мл концентрованої хлоридної кислоти і 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0-5°C в

витримували при цій температурі 5 хвилин. При цьому спостерігалось випадання осаду гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали по краплям розчин 3 г (43 ммоль) NaNO_2 в 8 мл води. Після закінчення прикапування натрій нітриту реакційну суміш залишають на 15 хвилин в льодовій бані. Отриманий розчин діазонієвої солі фільтрують, фільтрат порціями по 20-30 мл (при більших загрузках 50-60 мл) нейтралізують насиченим розчином натрій ацетатом до рН 6 і докачують (зі швидкістю 1-2 краплі в секунду) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,5 г (28 ммоль) 1-метилкарбостирилу, 0,36 г (2 ммоль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 35 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували, промивали водою і сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 2.64 г (34%), т.пл. 154–155°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.62 с (3H, CH_3CO), 3.78 с (3H, NCH_3), 7.26 т (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.38 д (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.57–7.62 м (2H аром.), 7.79–7.86 м (3H аром.), 8.00 д (2H, C_6H_4 , J 7.0 Гц). Знайдено, %: С 77,83; Н 5,30; N 4,97. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Обчислено, %: С 77,95; Н 5,45; N 5,05.

3-[4-(2-Бромоацетил)феніл]-1-метилхінолін-2(1H)-он 6.3. До розчину 2,77 г (10 ммоль) 3-(4-ацетилфеніл)-1-метил-хінолін-2(1H)-ону **6.2** в 100 мл оцтової кислоти при температурі 90°C прикапували 0,51 мл (10 ммоль) бром. Після додавання бром розчин охолоджували, виливали у воду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, і сушили. Вихід 3.20 г (90%), т.пл. 166–167°C (водний етанол). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 730 (C-Br). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 3.79 с (3H, NCH_3), 4.48 с (2H, CH_2), 7.28 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.39 д (1H, хінолон, J 8.2 Гц), 7.59–7.64 м (2H аром.), 7.84–7.90 м (3H аром.), 8.02 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц). Знайдено, %: С 60,82; Н 4,11; Br 22,24; N 3.78. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Обчислено, %: С 60,69; Н 3,96; Br 22,43; N 3,93.

Загальна методика синтезу четвертинних солей 6.4-6.8. Суміш 1,5 ммоль α -бромкетону **6.3** та еквімолярну кількість відповідної гетероциклічної

основи (або трифенілфосфіну) в 15-20 мл безводного толуену кип'ятили протягом 1-1,5 години. Утворені осад солей відфільтровували, промивали ефіром.

1-{2-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}піридиній бромід 6.4. Вихід 0.50 г (77%), т.пл. 228–230°C (бутанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.73 с (3H, CH_3N), 6.57 с (2H, CH_2), 7.34 т (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.60 д (1H, хінолон, J 8.2 Гц), 7.69 т (1H, C_6H_4 , J 7.8 Гц), 7.87 д (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 8.04 д (2H аром., J 8.6 Гц), 8.13 д (2H аром., J 8.6 Гц), 8.27–8.33 м (3H аром.), 8.76 т (1H, 4- H_{py} , J 7.8 Гц), 9.06 д (2H, 2,6- H_{py} , J 5.5 Гц). Знайдено, %: С 63,83; Н 4,52; N 6,28. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 63,46; Н 4,40; N 6,44.

4-Метил-1-{2-[4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}піридиній бромід 6.5. Вихід 0.60 г (89%). Т.пл. 248–250°C (бутанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.70 с (3H, CH_3), 3.74 с (3H, CH_3N), 6.49 с (2H, CH_2), 7.35 т (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.61 д (1H, хінолон, J 8.2 Гц), 7.70 т (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.87 д (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 8.04 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.09–8.16 м (4H аром.), 8.32 с (1H, хінолон), 8.88 д (2H, 2,6- H_{py} , J 5.9 Гц). Знайдено, %: С 63,84; Н 4,56; N 6,19. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,15; Н 4,71; N 6,23.

1-{2-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}хіноліній бромід 6.6. Вихід 0.26 г (36%), т.пл. 202–204°C (бутанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.75 с (3H, NCH_3), 7.11 с (2H, CH_2), 7.35 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.61 д (1H, хінолон, J 8.6 Гц), 7.71 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.89 д (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 8.07–8.12 м (3H аром.), 8.22–8.27 м (3H аром.), 8.33–8.38 м (2H аром.), 8.50 д (1H хин., J 9.0 Гц), 8.58 д (1H хин., J 8.2 Гц), 9.49 д (1H хин., J 8.2 Гц), 9.60 д (1H хин., J 5.9 Гц). Знайдено, %: С 66,73; Н 4,12; N 5,65. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 66,81; Н 4,36; N 5,77.

1-{2-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}бензо[*f*]хіноліній бромід 6.7. Вихід 0.29 (36%), т.пл. >250°C (осадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.76 с (3H, CH_3N), 7.13 с

(2H, CH₂), 7.36 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.62 д (1H, хінолон, *J* 8.6 Гц), 7.71 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.89 д (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 8.01 т (1H, C₁₃H₉N, *J* 7.4 Гц), 8.06–8.11 м (3H), 8.24 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.31–8.39 м (3H), 8.50 д.д (1H, C₁₃H₉N, *J* 8.6 и 5.1 Гц), 8.67 д (1H, C₁₃H₉N, *J* 9.4 Гц), 9.21 д (1H, C₁₃H₉N, *J* 8.6 Гц), 9.52 д (1H, C₁₃H₉N, *J* 5.1 Гц), 10.30 д (1H, C₁₃H₉N, *J* 8.6 Гц). Знайдено, %: С 69,73; Н 4,12; N 5,42. C₃₁H₂₃BrN₂O₂. Обчислено, %: С 69,54; Н 4,33; N 5,23.

{2-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)феніл]-2-оксоетил}трифенілфосфоній бромід 6.8. Вихід 0.63 г (68%), т.пл. 158–160°C (ізопропанол). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.73 с (3H, CH₃N); 6.29 д (2H, CH₂, *J* 13.3 Гц); 7.34 т (1H, хінолон, *J* 7.4 Гц); 7.60 д (1H, хінолон, *J* 8.2 Гц); 7.69 т (1H, хінолон, *J* 7.4 Гц); 7.74–7.82 м (7H аром.); 7.84–7.93 м (9H аром.); 7.99 д (2H, C₆H₄, *J* 8.6 Гц); 8.16 д (2H, C₆H₄, *J* 8.6 Гц); 8.28 с (1H, хінолон). Знайдено, %: С 69,63; Н 4,60; Р 4,87. C₃₆H₂₉BrNO₂P. Обчислено, %: С 69,91; Н 4,73; Р 5,00.

1-Метил-3-{4-[2-(трифеніл-λ⁵-фосфаніліден)ацетил]феніл}хінолін-2(1H)-он 6.9. До розчину 0.62 г (1 ммоль) фосфонієвої солі **6.8** в 15 мл ДМФА додавали при перемішуванні 25 мл 10%-вого водного розчину K₂CO₃. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 0.35 г (65%), т.пл. 154–156°C (осадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.79 с (3H, NCH₃), 7.24 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.36 д (1H, хінолон, *J* 8.6 Гц), 7.44–7.51 м (6H), 7.53–7.62 м (6H аром.), 7.71–7.78 м (8H аром.); 7.82 с (1H, хінолон), 8.03 (2H, д, *J* 7.8 Гц, C₆H₄). Знайдено, %: С 80.24; Н 5.07. C₃₆H₂₈NO₂P. Обчислено, %: С 80.43; Н 5.25.

1-Метил-3-{4-[3-(4-нітрофеніл)-2-пропеноіл]феніл}хінолін-2(1H)-он 6.10. До розчину 0.54 г (1 ммоль) сполуки **6.9** у 15 мл безводного толуолу додавали 0.15 г (1 ммоль) 4-нітробензальдегіда і кип'ятили 1 год. Осад що утворився відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0.33 г (80%), т.пл. 178–180°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.82 с (3H, CH₃N), 7.23–7.31 м (2H), 7.41 д (1H, хінолон, *J* 8.2 Гц), 7.62–7.69 м (3H), 7.79–7.86 м (3H), 7.90 д (2H, C₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.10 д (2H, C₆H₄NO₂, *J* 8.2 Гц), 8.28

д (2H, C₆H₄NO₂, *J* 8.2 Гц). Знайдено, %: С 73,30; Н 4,60; N 6,69. C₂₅H₁₈N₂O₄. Обчислено, %: С 73,16; Н 4,42; N 6,82.

Гетероциклічі похідні 6.11-6.14. Загальна методика. До 0.36 г (1 ммоль) α-бромокетону **6.3** в 15 мл етанолу додавали еквімолярну кількість відповідного реагента (тіоацетаміда, тіосечовини, 2-амінопірідину, 2-амінопіримідину). Реакційну суміш кип'ятили 1–1.5 год. Осади відфільтровували, промивали ефіром.

1-Метил-3-[4-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл]хінолін-2(1H)-он 6.11.

Вихід 0.14 г (42%), т.пл. 174–175°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.77 с (3H, CH₃), 3.77 с (3H, CH₃N), 7.22 т (1H, хінолон, *J* 7.4 Гц), 7.31–7.35 м (2H), 7.54 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.59 д (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.76–7.82 м (3H), 7.93 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц). Знайдено, %: С 72,35; Н 4,91; N 8,60. C₂₀H₁₆N₂OS. Обчислено, %: С 72,26; Н 4,85; N 8,43.

3-[4-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-1-метилхінолін-2(1H)-он 6.12. Вихід 0.28 г (84%). Т.пл. >250°C (водний ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.82 с (3H, CH₃N), 5.02 ш.с (2H, NH₂), 6.79 с (1H, тіазол), 7.26 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.39 д (1H, хінолон, *J* 8.2 Гц), 7.58 т (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.63 д (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 7.84–7.87 м (3H аром.). Знайдено, %: С 68,19; Н 4,34; N 12,48. C₁₉H₁₅N₃OS. Обчислено, %: С 68,45; Н 4,53; N 12,60.

3-[4-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)феніл]-1-метилхінолін-2(1H)-он гідробромід 6.13. Вихід 0.15 г (35%), т.пл. 187–189°C (осадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.74 с (3H, NCH₃), 7.32 т (1H, хінолон, *J* 7.4 Гц), 7.37 т (1H, імідазопіридин, *J* 6.7 Гц), 7.58 д (1H, хінолон, *J* 8.6 Гц), 7.66 т (1H, хінолон, *J* 7.4 Гц), 7.79 т (1H, імідазопіридин, *J* 8.6 Гц), 7.84 д (1H, хінолон, *J* 7.8 Гц), 7.89 д (1H, імідазопіридин, *J* 9.0 Гц), 7.97 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.04 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 8.23 с (1H, хінолон), 8.79 с (1H, імідазопіридин), 8.83 д (1H, імідазопіридин, *J* 6.3 Гц). Знайдено, %: С 63,78; Н 4,32; N 9,60. C₂₃H₁₈BrN₃O. Обчислено, %: С 63,90; Н 4,20; N 9,72.

3-[4-(Імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл)феніл]-1-метилхіолін-2(1*H*)-он гідробромід 6.14. Вихід 0.22 г (51%), т.пл. 215–217°C (осадження ефіром із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 3.69 с (3H, NCH_3), 7.28 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.33 т (1H, імідазопіримідин, J 4.8 Гц), 7.51 д (1H, хінолон, J 8.6 Гц), 7.61 т (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.78 д (1H, хінолон, J 7.8 Гц), 7.89 д (2H, C_6H_4 , J 7.4 Гц), 8.04 д (2H, C_6H_4 , J 7.4 Гц), 8.17 с (1H, хінолон), 8.62 с (1H, імідазопіримідин), 8.75 д (1H, імідазопіримідин, J 4.3 Гц), 9.14 д (1H, імідазопіримідин, J 6.3 Гц). Знайдено, %: С 60,90; Н 4,02; N 12,72. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$. Обчислено, %: С 60,98; Н 3,95; N 12,93.

3-[4-(Імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)феніл]-1-метилхінолін-2(1*H*)-он 6.15. Суміш 0.35 г (1 ммоль) α -бромокетона **6.3**, 0.2 г (2 ммоль) 2-амінотіазола в 15 мл ацетонітрила кипятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0,22 г (63%), т.пл. 295-297°C (осадження ефіром із ДМФА). Знайдено, %: С 70,75; Н 4,35; N 11,64. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Обчислено, %: С 70,56; Н 4,23; N 11,75.

1-Метил-3-[4-[3-(2-метил-3-фураніл)-7*H*-1,2,4-тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл)феніл]хінолін-2(1*H*)-он 6.16. Суміш 0.35 г (1 ммоль) α -бромкетона **6.3** і 0.39 г (2 ммоль) 4-аміно-5-(2-метил-3-фурил)-3-меркаптотріазола в 15 мл ацетонітрилу кипятили 2,5 год. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0,42 г (93%), т.пл. 260-263°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.16 с (1H, хінолон), 7.98 д (J 8.6 Гц, 2H, C_6H_4), 7.88 д (J 8.6 Гц, 2H, C_6H_4), 7.74 дд (J 7.8, 1.2 Гц, 1H, хінолон), 7.65 д (J 1.9 Гц, 1H, фуран), 7.58 ддд (J 8.6, 7.2, 1.5 Гц, 1H, хінолон), 7.49 д (J 8.5 Гц, 1H, хінолон), 7.23 дд (J 7.8, 7.2 Гц, 1H, хінолон), 6.92 д (J 1.9 Гц, 1H, фуран), 4.40 с (2H, CH_2), 3.63 с (3H, NCH_3), 2.52 с (3H, CH_3). Знайдено, %: С 66,24; Н 4,25; N 15,54. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 66,21; Н 4,22; N 15,41.

1-Метил-3-(4-{2-[*N'*-(4-нітробензиліден)гідразино]тіазол-4-іл}феніл)хінолін-2(1*H*)-он 6.17. Суміш 0.36 г (1 ммоль) α -бромокетону **6.3**,

0.092 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду в 15 мл безводного етанолу кип'ятили 10 хвилин. До реакційної суміші додавали 0.15 г (1 ммоль) 4-нітробензальдегіда і кип'ятили ще 15 хвилин. Осад, що утворився відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 0.33 г (68%). Т.пл. $>260^{\circ}\text{C}$ (осадження ефіром из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 3.73 с (3H, NCH_3), 7.31 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.49 с (1H, тіазол), 7.56 д (1H, хінолон, J 8.6 Гц), 7.67 т (1H, хінолон, J 7.4 Гц), 7.81–7.95 м (6H); 8.14–8.18 м (3H), 8.28 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8.6 Гц), 11.68 с (1H, NH). Знайдено, %: С 64,68; Н 4,05; N 14,40. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 64,85; Н 3,98; N 14,54.

Зустрічний синтез сполуки 6.17: суміш 0,36 г (1 ммоль) сполуки **6.3** і 0,22 г (1 ммоль) тіосемікарбазону 4-нітробензальдегіду в 25 мл етанолу кип'ятили 0,5 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0,26 г (54%).

1-Метил-3-(4-{2-[N'-(4-диметиламінобензіліден)гідразино]тіазол-4-іл}феніл)хінолін-2(1H)-он 6.18. отримали аналогічно. Вихід 0.31 г (65%), т.пл. $246\text{--}248^{\circ}\text{C}$ (осадження ефіром из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.98 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.72 с (3H, NCH_3), 6.81 д (1H, J 9.0 Гц), 7.30–7.35 м (2H), 7.50–7.66 м (6H), 7.80–7.86 м (3H), 7.91–7.96 м (2H), 8.16 с (1H), 11.56 с (1H, NH). Знайдено, %: С 69,90; Н 5,07; N 14,46. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}$. Обчислено, %: С 70,12; Н 5,25; N 14,60.

У випадку зустрічного синтезу сполуки **6.18** вихід складає 0,22 г (46%). Одержані зустрічним синтезом сполуки **6.17** і **6.18** ідентичні за т. пл. й даними елементного аналізу сполукам, які синтезовані в умовах трикомпонентної реакції.

3-[4-[3-(4-Хлорофеніл)-2-[(хлорофеніл)іміно]-2,3-дигідро-4-тіазоліл]феніл]-1-метилхінолін-2(1H)-он 6.19. Суміш 0.35 г (1 ммоль) 3-[4-(2-бромацетилфеніл)]-1-метилхінолін-2(1H)-ону **6.3**, 0.16 г (1 ммоль) 4-хлороаніліну, 0.17 г (1 ммоль) 4-хлорофенілізотіоціанату в 17 мл етанолу кип'ятили протягом 3 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0.28 г (51%), т.пл. $273\text{--}275^{\circ}\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Знайдено, %: С 66,94; Н 3,72; N 7,36. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Обчислено, %: С 67,15; Н 3,82; N 7,58.

3-[4-[2-[(4-Хлорофеніл)іміно]-2,3-дигідро-3-бензил-4-тіазоліл]феніл]-1-метилхінолін-2(1*H*)-он 6.20. Суміш 0.35 г (1 ммоль) 3-[4-(2-бромацетилфеніл)]-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.3**, 0.22 г (2 ммоль) бензиламіну, 0.17 г (1 ммоль) 4-хлорофенілізотіоціанату в 15 мл етанолу кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0.32 г (60%), т.пл. 246-248°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.71 с (3H, NCH_3), 5.13 с (2H, CH_2), 6.41 с (1H, триазол), 6.97 д (J 8.6 Гц, 2H), 7.09 д (J 7.3 Гц, 2H), 7.23 т (J 7.3 Гц, 1H, хінолон), 7.27-7.33 м (3H), 7.36 д (J 8.6 Гц, 2H), 7.42 д (J 8.3 Гц, 2H), 7.56 д (J 8.5 Гц, 1H, хінолон), 7.65 т (J 7.8 Гц, 1H, хінолон), 7.77-7.82 м (3H), 8.17 с (1H, хінолон). Знайдено, %: С 71,84; Н 4,22; N 7,64. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{OS}$. Обчислено, %: С 71,96; Н 4,53; N 7,87.

3-[4[1-[[4-(4-хлорофеніл)-2-тіазоліл]гідразоно]етил]феніл]-1-метилхінолін-2(1*H*)-он 6.21. Суміш 0.28 г (1 ммоль) 3-(4-бромацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.3** і 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.23 г (1 ммоль) 4-хлорофенацилброміду в розчині 15 мл етанолу і 0,5 мл оцтової кислоти кип'ятили 3 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0.42 г (87%). Т.пл. 300-302°C (осадження водою із ДМФА). Знайдено, %: С 66,56; Н 4,28; N 11,31. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: С 66,72; Н 4,56; N 11,52.

1-Метил-3-1-[[4-(2-оксо-2*H*-1-хромен-3-іл)-2-тіазоліл]гідразон]етил]феніл]хінолін-2(1*H*)-он 6.22. Суміш 0.28 г (1 ммоль) 3-(4-бромацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **6.3** і 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.27 г (1 ммоль) 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-ону в 15 мл етанолу і 0,5 мл оцтової кислоти кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували. Вихід 0.48 г (93%). Т.пл. 308-310°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.72 с (3H, NCH_3), 7.31 т (J 7.8 Гц, 1H), 7.40 т (J 8.0 Гц, 1H), 7.46 д (J 8.3 Гц, 1H), 7.56 д (J 8.4 Гц, 1H), 7.61-7.66 м (2H), 7.78-7.86 м (7H), 8.16 с (1H, хінолон), 8.59 с (1H, 2*H*-хромен-2-он), 11.37 с (1H, NH). Знайдено, %: С 69,21; Н 4,13; N 10,65. $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 69,48; Н 4,28; N 10,80.

1-Метил-3-[4-[(1Z)-1-[(2E)-(4-оксо-2-тіазолідинілден)гідразон]етил]феніл]хінолін-2(1H)-он 6.23. Суміш 0.28 г (1 ммоль) 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-ону **6.2** і 0.09 г (1 ммоль) тіосемікарбазиду, 0.19 г (2 ммоль) моноклороцтової кислоти в 20 мл етанолу кип'ятили 4 год. Осад відфільтровували і висушували. Вихід 0.35 г (90%). Т.пл. 210-213°C (водний ДМФА). Знайдено, %: С 64,38; Н 4,41; N 14,16. C₂₁H₁₈N₄O₂S. Обчислено, %: С 64,60; Н 4,64; N 14,35.

3-[4-[2-[(4Z)-4-[[4-(Диметиламіно)феніл]метилен]-4,5-дигідро-3-метил-5-оксо-1H-піразол-1-іл]-4-тіазоліл]феніл]-1-метил-2(1H)-хінолінон 6.24. Суміш 0,53 г (1,5 ммоль) α-бромокетону **6.3**, 0,13 г (1,5 ммоль) тіосемікарбазиду, 0,4 мл ацетооцтового естеру в 15 мл оцтової кислоти нагрівали 2 год при 50-55°C. До охолодженої реакційної суміші додавали 0,24 г натрій ацетату і 0,22 г (1,5 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіду і витримували при 85-90°C протягом 2 год. Після охолодження одержану реакційну суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували і висушували. Вихід 0,78 (98%), т.пл. 228-230°C (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 8.57 д (J 8.0 Гц, 2H), 8.08 с (1H), 7.95 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.79 – 7.71 м (4H), 7.62 с (1H), 7.56 т (J 7.6, 1H), 7.47 д (J 8.2, 1H), 7.22 т (J 7.8 Гц, 1H), 6.80 д (J 8.0, 2H), 3.64 с (3H, NCH₃), 3.07 с (6H, N(CH₃)₂), 2.29 с (3H, CH₃). Знайдено, %: С 70,63; Н 5,15; N 13,05. C₃₂H₂₇N₅O₂S. Обчислено, %: С 70,43; Н 4,99; N 12,83.

3-[4-[2-[(4Z)-4,5-дигідро-3-метил-4-[(4-нітрофеніл)метилен]-5-оксо-1H-піразол-1-іл]-4-тіазоліл]феніл]-1-метил-2(1H)-хінолінон 6.25. Одержано аналогічно сполуки **6.24**. Після закінчення нагрівання реакційну суміш охолоджували. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід 0,30 г (37%), Т.пл. 310-313°C (осадження ефіром із ДМФА). Знайдено, %: С 65,95; Н 4,42; N 12,91. C₃₀H₂₁N₅O₄S. Обчислено, %: С 65,80; Н 3,86; N 12,79.

1-{1-[4-(1,2-Дигідро-1-метил-2-оксо-3-хінолініл)бензоіл]-2-[4-(диметиламіно)феніл]етиніл}-4-{2-[4-(диметиламіно)феніл]етиніл}

піридиній бромід 6.26. Суміш 0,21 г (0,5 ммоль) солі **6.5** і 0,075 г (0,5 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіда в 7 мл оцтового ангідрида кип'ятили 1 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Утворений осад барвника відфільтровували. Вихід 0,18 г (63%), т.пл. 185–187°C (розк.) (осадження ефіром із ізопропанола). Спектр ЯМР ^1H , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2.98 с (6H, NMe_2), 3.75 с (3H, NMe), 6.63 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, J 7.6 Гц), 6.69 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, J 7.6 Гц), 7.35 т (1H, хінолон, J 7.6 Гц), 7.61 д (1H, хінолон, J 8.5 Гц), 7.69 т (1H, хінолон, J 7.7 Гц), 7.84–7.89 м (2H, Ar), 7.96 д (2H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 8.02 д (2H, C_6H_4 , J 8.1 Гц), 8.30 с (1H, CH), 8.46–8.50 м (2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.96 т (1H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, J 7.8 Гц), 9.33 д (2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, J 5.6 Гц). Знайдено, %: C 67,67; H 4,85; N 7,29. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 67,85; H 4,98; N 7,42.

1-{1-[4-(1,2-Дигідро-1-метил-2-оксо-3-хінолініл)бензоіл]-2-(4-диметиламінофеніл)етиніл}піридиній бромід 6.27. Суміш 0,22 г (0,5 ммоль) піридинієвої солі **6.4** і 0,15 г (1 ммоль) 4-диметиламінобензальдегіда у 7 мл оцтового ангідрида кип'ятили 75 хвилин. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром. Барвник, що випав у осад відфільтровували. Вихід 0,15 г (42%), т.пл. > 250°C (осадження ефіром із ізопропанола). Спектр ЯМР ^1H , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2.95 с (6H, NMe_2), 3.05 с (6H, NMe_2), 3.74 с (3H, NMe), 6.61–6.69 м (4H, Ar), 6.81–6.90 м (4H, Ar), 7.30–7.38 м (2H), 7.61–8.03 м (8H), 8.26–8.34 м (2H), 8.87 д (2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, J 5.6 Гц), 9.13 д (2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, J 5.6 Гц). Знайдено, %: C 70,56; H 5,39; N 7,73. $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: C 70,88; H 5,52; N 7,87.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розроблено препаративні методи синтезу N-, S-вмісних гетероциклів на основі 3-(та 4-) (4-ацетилфеніл)-2*H*-хромен-2-онів і 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону, досліджено їхню структуру, фізико-хімічні властивості та біологічну активність.

1. Здійснено арилювання в купрокаталітичних умовах 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону і 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом. Установлено, що 2*H*-хромен-2-он та 1-метилхінолін-2(1*H*)-он арилюються в положення 3, а 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он – у положення 4. Одержані ацетилфенілпохідні стали доступними реагентами для формування гетероциклічних систем.
2. Запропоновано спосіб одержання четвертинних солей, а також гетероциклів з фрагментами тіазолу, імідазо[1,2-*a*]тіазолу, імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину, 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів, який полягає у використанні синтезованих α -бромацетилфенілзаміщених сполук, як в реакціях кватернізації, так і гетероциклізаціях з бінуклеофільними реагентами.
3. З'ясовано, що 4-ацетилфеніл- і 4-(α -бромацетил)феніл-заміщені 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону і 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону можна застосовувати у трикомпонентних реакціях з формуванням тіазольного циклу та у чотирикомпонентній циклізації за участю тіосемікарбазиду, ацетооцтового естеру і альдегідів.
4. Уперше взаємодією одержаних піридинієвих солей, які містять фрагменти 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону, 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону, з 4-диметиламінобензальдегідом здійснено синтез бісціанінових і моноціанінових барвників. Виявлено зміщення максимумів двох смуг поглинання в бісціанінах у порівнянні зі смугами відповідних моноціанінів, що зумовлено взаємодією хромофорів.

5. Проведено квантово-хімічні розрахунки оптимізованої геометрії та природи електронних переходів молекул бісціанінових і «материнських» моноціанінових барвників. З'ясовано, що в бісціанінах існує три фрагменти, які характеризуються єдиною π -системою. Одержані дані узгоджуються з результатами експериментально одержаних спектрів.
6. Здійснено первинні дослідження антимікробної та протигрибкової активності низки синтезованих речовин. Серед них знайдено сполуки – четвертинні солі 2*H*-хромен-2-ону і 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону, які виявляють активність, що свідчить про їх перспективність для поглиблених досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кузнецова Г. А. Природные кумарины и фурукумарины / Г. А. Кузнецова. – Л.: Наука, 1967. – 248 с.
2. Пименов М.Г. Перечень растений – источников кумариновых соединений / М.Г. Пименов. – Л.: Наука, 1971. – 201 с.
3. Костова И. Биологичнии свойства на кумарините / И. Костова, И. Манолов, П. Атанасов // Мед. прегл. Мед. унив., София. Центр. мед. библи. 2004, 40 прил. 1. – С.3-26. Цит. по РЖХим. – 2005. – 19Е.185.
4. Максютин Н.П. Растительные лекарственные средства / Н.П. Максютин. – К.: Здоров'я, 1985. – 280с.
5. Парфенов Э.А. Фармакологический потенциал антиоксидантов на основе кумарина (Обзор) / Э.А. Парфенов, Л.Д. Смирнов // Хим.-фарм. журн. – 1988. – Т.22, №12. – С.1438-1448.
6. Маликов В.М. Кумарины. Растения, структура, свойства / В.М. Маликов, А.И. Саидходжаев // Химия природ. соедин. – 1998. - №2. – С. 250-281.
7. Маликов В.М. Кумарины. Растения, структура, свойства / В.М. Маликов, А.И. Саидходжаев // Химия природ. соедин. – 1998. - №3. – С. 384-432.
8. Маликов В.М. Кумарины. Растения, структура, свойства / В.М. Маликов, А.И. Саидходжаев // Химия природ. соедин. – 1998. - №4. – С. 560-593.
9. Murray R.D.H. The Naturally Occurring Coumarins, Springer, Vienna – New-York. – 2002.
10. Kennedy R.O. Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action / R.O. Kennedy, R.D. Thornes. – John Wiley and Sons, Chichester, 1997.
11. Murray R.D.H. The Natural Coumarins - Occurrence, Chemistry and Biochemistry / R.D.H. Murray, J. Mendez, S.A. Brown. – John Wiley and Sons, Ltd., New-York, 1982.

12. Donnelly D.M.X. "Neoflavonoids", in: The Flavanoids / D.M.X. Donnelly, J.B.Harbourne, T.J. Mabry, H. Mabry, eds., Chap. 15, Chapman and Hall, London, 1975, P.801-805.
13. Dawood D.H. New Coumarin Derivatives as Potent Selective COX-2 Inhibitors: Synthesis, Anti-Inflammatory, QSAR, and Molecular Modeling Studies / [D.H. Dawood, R.Z. Batran, T.A. Farghaly et al.]. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2015. – Vol.148. – P.875-888.
14. Andrade M.F. 3-Phenylcoumarin derivatives selectively modulate different steps of reactive oxygen species production by immune complex – stimulated human neutrophils // [M.F. Andrade, L.M. Kabeya, A.E.C.S. Azzolini and et al.]. // Inter. Immunopharm. – 2013. – Vol.15. – P.387-394.
15. Various Pharmacological Aspects of Coumarin Derivatives: A Review / A. Pangal, M. Gazge, V. Mane, J.A. Shaikh // Inter. J. Pharmaceut. Res. and Bio-Science. – 2013. – Vol.2, №6. – P.168-194.
16. Diverse pharmacological activities of 3-substituted Coumarins: a review / B. Nikhil, B. Shikha, D. Anil, N.B. Prakash // Inter. res. J. Pharmacy. – 2012. – Vol.3, №7. – P.24-29.
17. New halogenated 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors / [M. J. Matos, D. Vina, P. Janeiro, et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2010. – Vol.20. – P. 5157–5160.
18. Synthesis and evaluation of 6-methyl-3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors / [M. J. Matos, D. Vina, C. Picciau, et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol.19. – P. 5053-5055.
19. 3-Substituted coumarins as dual inhibitors of AChE and MAO for the treatment of Alzheimer's disease / [D. Vina, M. J. Matos, M. Yanez, et al.]. // Med. Chem. Commun. – 2012. – Vol. 3. – P. 213–218.

20. New halogenated phenylcoumarins as tyrosinase inhibitors / [M. J. Matos, L. Santana, E. Uriarte, et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P.3342-3345.
21. 8-Substituted 3-Arylcoumarins as Potent and Selective MAO-B Inhibitors: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Docking Studies / [D. Vina, M. J. Matos, G. Ferino, et al.]. // *ChemMedChem.* – 2012. – Vol.7. – P. 464-470.
22. Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents / [K. V. Sashidhara, A. Kumar, M. Chatterjee, et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol.21. – P. 1937-1941.
23. Design and synthesis of new series of coumarin-aminopyran derivatives possessing potential anti-depressant-like activity / [K. V. Sashidhara, R. K. Modukuri, S. Singh, et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol.24. – P. 337–341.
24. Synthesis and adenosine receptors binding affinities of a series of 3-arylcoumarins / [M. J. Matos, V. Hogger, A. Gaspar, et al.]. // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 2013. – Vol. 65, №11. – P. 1590-1597.
25. MAO inhibitory activity modulation: 3-Phenylcoumarins versus 3-benzoylcoumarins / [M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, E. Uriarte, et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P.4224-4227.
26. Synthesis and Study of a Series of 3-Arylcoumarins as Potent and Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors / [M. J. Matos, C. Teran, Y. Perez-Castillo, et al.]. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54. – P.7127-7137.
27. 3-Phenylcoumarins as Inhibitors of HIV-1 Replication / [D. Olmedo, R. Sancho, L. M. Bedoya and et al.]. // *Molecules.* – 2012. - Vol.17. – P. 9245-9257.
28. Synthesis and Vasorelaxant and Platelet Antiaggregatory Activities of a New Series of 6-Halo-3-phenylcoumarins / [E. Quezada, G. Delogu, C. Picciau, et al.]. // *Molecules.* – 2010. – Vol.15. – P.270-279.

29. MAO Inhibitory Activity of 2-Arylbenzofurans versus 3-Arylcoumarins: Synthesis, in vitro Study, and Docking Calculations / [G. Ferino, E. Cadoni, M. J. Matos, et al.]. // ChemMedChem. – 2013. – Vol.8. – P. 956-966.
30. A new series of 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors / [M. J. Matos, D. Viña, E. Quezada, et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 3268–3270.
31. Quantitative Structure Vasodilatory Activity Relationship – Synthesis and “*In Silico*” and “*In Vitro*” Evaluation of Resveratrol-Coumarin Hybrids / [S. Vilar, E. Quezada, C. Alcaide, et al.] // QSAR Comb. Sci. – 2007. – Vol. 26, №3. – P.317-332.
32. Synthesis and Characterization of Dimaleimide Fluorogens Designed for Specific Labeling of Proteins / [S. Girouard, M.-H. Houle, A. Grandbois, et. al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol.127, №2. – P. 559–566.
33. A novel synthesis of 3-arylcoumarins and evaluation of their antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity / [M. Roussaki, C. A. Kontogiorgis, D. Hadjipavlou-Litina, et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett . – 2010. – Vol.20. – P.3889-3892.
34. Taksande K. Facile Metal-Free Synthesis of 3-Aryl-4-Substituted Coumarins from O-Hydroxy Carbonyl Compounds / K. Taksande, D.S. Borse, P. Lokhande // Synth. Commun. – 2010. – Vol.40. – P.2284-2290.
35. Бондаренко С.П. Синтез та антиоксидантна активність 3-арил-4,7-дигідроксикумаринів / С.П. Бондаренко // Ukr. Bioorg. Acta. – 2012. – Т.2. – С.13-16.
36. Inhibition of horseradish peroxidase catalytic activity by new 3-phenylcoumarin derivatives: Synthesis and structure–activity relationships / [L. M. Kabeya, A. A. Marchi, A. Kanashiro, et al.]. // Bioorg. .Med. Chem. – 2007. – Vol.15. – P. 1516–1524.

37. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Amino/Nitro Substituted 3-Arylcoumarins as Antibacterial Agents / [M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, L. Santana, et al.]. // *Molecules*. – 2013. – Vol.18. – P.1394-1404.
38. Mashraqui S.H. Efficient Sunthesis of 3-Substituted Coumarins / S.H. Mashraqui, D. Vashi, H.D. Mistry // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol.34, №17. – P.3129-3134.
39. Synthesis and biological evaluation of hydroxylated 3-phenylcoumarins as antioxidants and antiproliferative agents / [J. Yang, G.-Y. Liu, F. Dai, et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol.21. – P. 6420-6425.
40. Kumar S. An Efficient one pot Synthesis of 3-Phenyl and 3-Naphthylcoumarins Using Microwave Irradiations / S. Kumar, J.K. Makrandi // *Heteroletters.org*. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 162-166.
41. Synthesis and Evaluayion of Coumarin – Resveratrol Hybrids as 15-Lipoxygenase Inhibitors / [S. Rahmani-Nezhad, L. Khosravani, M. Saeedi and et al.]. // *Synth. Commun.* – 2015. – Vol.45. – P. 751-759.
42. A Convenient Synthesis of 3-Arylcoumarins From Arylacetonitriles / C. Mhiri, F. Ladhar, R. El Gharbi, Y. Le Bigot // *Synth. Commun.* – 1999. – Vol. 29, №9. – P.1451-1461.
43. Dariusz B. Coumarins: Fast Synthesis by Knoevenagel Condensation under Microwave Irradiation / B. Dariusz // *J. Chem. Reserch (S)*. – 1998. – P.468-469.
44. Dorlars A. Heterocycles as Structural Units in New Optical Brighteners / A. Dorlars, C.-W. Schellhammer, J. Schroeder // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1975. – Vol. 14, №10. – P.665-679.
45. 3-(4- {[Benzyl(methyl)amino]methyl}-phenyl)-6,7-dimethoxy-2H-2-chromenone (AP2238) Inhibits Both Acetylcholinesterase and Acetylcholinesteresa-Induced β -Amyloid Aggregation: A Dual Function Lead

- for Alzheimer's Disease Therapy / [L. Piazzzi, A. Rampa, A. Bisi, et al.]. // J. Med. Chem. –2002. – Vol. 46. – P. 2279-2282.
46. Synthesis of Coumarins by Nucleophilic Denitrocyclization Reaction / [N. Oda, Y. Yoshida, S.-I. Nagai, et al.]. // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – Vol. 35, № 5 – P.1796-1802.
 47. Jiang Y. Synthesis of 3-arylcoumarins through N-heterocyclic carbene catalyzed condensation and annulation of 2-chloro-2-arylacetaldehydes with salicylaldehydes / Y. Jiang, W. Chen, W. Lu // Tetrahedron. – 2013. – Vol.69. – P.3669-3676.
 48. Sabitha G. Synthesis of 3-Arylcoumarins, 2-Aroylbenzofurans and 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazines Under Phase-Transfer Catalysis Conditions / G. Sabitha, A.V. S. Rao // Synth. Commun. – 1987. – Vol.17, №3. – P.341-354.
 49. Пат. US 007, 091,235 B2 США. Benzopyranone compounds, compositions thereof, and methods for treating or preventing cancer / G. Friedman, J. McKie, J. Wridht, S. Perrin-Ninkovic, B. M. Stein; заявитель и патентообладатель Signal Pharmaceuticals, LLC; № 10/685,722; заявл. 14.10.2003; опубл. 11.11.2004.
 50. Stadibauer W. Simple and effective approaches to coumestans and azacoumestans / W. Stadibauer, T. Kappe // Heterocycles. – 1993. - Vol. 35, №2. – P. 1425-1440.
 51. Synthesis of Substituted Coumarins via Bronsted Acid Mediated Condensation of Allenes with Substituted Phenols or Anisoles / S. Kim, D. Kang, C.-H. Lee, P.H. Lee // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – P. 6530-6537.
 52. Ulrich H. The Decarboxylation of α -Niterophenylcinnamic Acids / Ulrich H., Sayigh A. A. R. // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31. – P.4146-4149.
 53. Sripathi S. K. Synthesis of 3-Aryl Coumarin Derivatives Using Ultrasound / S. K. Sripathi, K. Logeeswari // Inter. J. Org. Chem. – 2013. – Vol.3. – P.42-47.

54. Synthesis, crystal structures and photoluminescence of 7-(N,N'-diethylamino)-3-phenylcoumarin derivatives / T. Yu, J. Meng, P. Zhang, et. al.]. // *Spectrochimica Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*– 2010. – Vol.75. – P.1036-1042.
55. Wunderlich S.H. (tmp)₂Zn·MgCl₂·2LiCl: A Chemoselective Base for the Directed Zincation of Sensitive Arenes and Heteroarenes / S.H. Wunderlich, P. Knochel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol.46. – P. 7685-7688.
56. Application of Aryllead (IV) Derivatives to the Preparation of 3-Aryl-4-hydroxy-1-benzopyran-2-ones / D. H.R. Barton, D.M.X. Donnelly, J.-P. Finet, P.J. Guiry // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*– 1992. – № 1. – P.1365-1375.
57. New Methodology for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins via Palladium-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions / [S. Martins, P. S. Branco, M. C. de la Torre, et al.]. // *Synlett.* – 2010. – №19. – P. 2918-2922.
58. Synthesis of Coumestan Derivatives via FeCl₃-Mediated Oxidative Ring Closure of 4-Hydroxy Coumarins / [Tang L., Pang Y., Yan Q., et al.]. // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 2744-2752.
59. General and Efficient Route for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions / L. Zhang, T. Meng, R. Fan, J. Wu // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol.72, №19. – P.7279-7286.
60. Phenyliodonium Zwitterion as an Efficient Electrophile in the Palladium-Catalyzed Suzuki-Type Reaction: A Novel Method for the Synthesis of 3-Aryl-4-hydroxycoumarins /Q. Zhu, J. Wu, R. Fathi, Z. Yang // *Org. Lett.* – 2002. – Vol.4. – P.3333–3336.
61. Synthesis of 3-arylcoumarins via Suzuki-cross-coupling reactions of 3-chlorocoumarin / [M.J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, F. Borges, et al.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P.1225-1227.

62. Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases / [S. Valente, E. Bana, E. Viry, et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol.20. – P.5827-5830.
63. Meerwein H. Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen / H. Meerwein, E. Büchner, K. Emster // J. prakt. Chem. - 1939. - B.152, №2. - S. 237 - 266.
64. Rondetvedt C.S. Arylation of unsaturated systems by free radicals. IV. Effects of catalyst, pH and solvent upon the Meerwein reaction / C.S.Rondetvedt, O.Vogl // J. Amer. Chem. Soc. - 1955. - 77, №12. - P. 3401 - 3402.
65. Vernin G. Homolytic Aromatic Substitution of Heterocyclic Compounds. Part XIII. Arylation and Heteroarylation of Coumarin and Benzo[b]furan Using Triazenes as the Source of Radicals. An Experimental and Theoretical Study (1) / G. Vernin, S. Coen, J. Metzger // J. Heterocyclic Chem. – 1979. – Vol.16. – P.97-103.
66. Rondetvedt C. S. Organic Reaction / C. S. Rondetvedt. – N.Y. -L.: J. Wiley, 1976. – 259 p. – (24).
67. Качковський О.Д., Толмачов О.І., Кобрин Л.О., Біла Є.Є., Ганущак М.І. Природа електронних переходів в кумарині, 3-арилкумаринах та їхніх сірковмісних аналогах / [О.Д. Качковський, О.І. Толмачов, Л.О. Кобрин та ін.] // Укр. хім. журн. – 2004. – Т.70, № 5. – С. 58–64.
68. Кобрин Л. О. Синтез і спектральні характеристики заміщених кумаринів та їхніх функціональних похідних : дис. канд. хім. наук : 02.00.03 / Кобрин Л. О. – Львів, 2004. – 170 с.
69. Sawhney K.N. Studies on some structural aspects of 4-hydroxycoumarin: further extension of meerwein's diazo reaction and substitution reaction involving 2-chloro-2-methyl-but-3-yne / K.N. Sawhney, K.B.L. Mathur // Indian. J. Chem. – 1976. – B.14, № 7. – P.518-521.

70. Колодяжный О.И. Химия илидов фосфора / О.И. Колодяжный. - К.: Наукова думка, 1994. – 248с.
71. Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and Related Analogues / [J.J. Kaminski, C. Puchalski, D.Solomon, et. al.] // J. Med. Chem. - 1989. - Vol. 32, № 8. - P. 1686-1700.
72. Ансамбли циклов с кумариновым звеном 4. Синтез 3-(имидазо[1,2-a]-пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-a]пиримидил-2_- и 3-(пиролло[1,2-a]-пиридинил-2)_кумаринов / [И.В. Орленко, С.Н. Коваленко, И.А. Журавель и др.]. // Фізіологічно активні речовини. – 2001. - №2. – С.15-28.
73. Synthesis and Antibacterial Evalution of Novel 3,6-Disubstituted / R. Velpula, R. Gondru, Y. Velivela, R. Bavantula // Synth. Commun. – 2015. – Vol.45. – P.578-585.
74. Pavurala S. Synthesis of 3-(2-(4,5-Dihydro-3,5-diphenylpyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one Derivatives via Multicomponent Approach / S. Pavurala, R.R. Vedula // Synt. Commun. – 2014. – Vol.44. – P. 583-588.
75. Penta S. An efficient improved one-pot synthesis of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-5-yl)-2H-chromen-2-one derivatives via multi-component approach / S. Penta, R.R. Vedula // Indian. J. Chem. – 2014. – Vol. 53B. – P.115-119.
76. Zhu J., Bienyame H. Multi-component Reactions Wiley – VCH, Weinheim, Germany, 2005.
77. Aychiluhim T.B. Multi-component Synthesis of 3-{3-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]}-2,3-dihydro-2-(aryliminothiazol-4-yl)-2H-chromen-2-ones / T.B. Aychiluhim, R.R. Rao // Org. Prepat. and Proc. Inter. – 2014. – Vol.46. – P.66-75.
78. Ramagiri R.K. Synthesis of 3-(2-(4-Chlorophenylimino)-3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-2H-Chromen-2-one via Multicomponent Approach /

- R.K. Ramagiri, R.R. Vedula // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol.44. – P.1301-1306
79. Murrel T. The theory of the electronic spectra of organic molecules. / T. Murrel.– London, 1963. – 328 p.
80. Качковский А.Д. Строение и цвет полиметиновых красителей / А.Д. Качковский – К: Наукова думка, 1989. – 232с.
81. Киприанов А.И. Спектры поглощения органических красителей содержащих в молекуле два сопряженных хромофора / А.И. Киприанов, Г.Г. Дядюша // *Укр. хим. журн.* – 1969. – Т.35, вып.6. – С.608-615.
82. Brooker L.G.S. Studies in the cyanine dye series. VII. New dyes containing three heterocyclic nuclei / L.G.S. Brooker, L.A. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* – 1937. – Vol.59, №.1. – P.67-74.
83. Shibata K. The absorption spectra of styryl dyes / K. Shibata // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1953. – Vol.26, No.2. – P.105-108. Цит. по С.А. – 1954. – Vol.48. – 447с.
84. Киприанов А.И. Цианиновые красители с двумя сопряженными хромофорами. 1. / А.И. Киприанов, И.А. Мушкало // *Журн. орган. химии.* – 1965. – Т.1, вып.4. – С.744-750.
85. Ягодинец П.И. Синтез и исследование цианиновых красителей с двумя сопряженными хромофорами / *Журн. общ. химии.* – 1998. – Т.68, вып.8. – С. 1315-1317.
86. Придан В.Е. Реакционная способность некоторых солей хинолиния / В.Е. Придан, И.Н.Чернюк, Л.И.Роговик, О.М. Букачук // *Журн. орган. химии.* – 1980. – Т.16, вып.9. – С.1973-1976.
87. Применение спектроскопии в химии / Под ред. В. Веста: Пер. с англ. – М.: ИЛ, 1959. – 659с.

88. Киприанов А.И. Спектры поглощения органических красителей, содержащих в молекуле два хромофора / А.И. Киприанов // Усп. химии. – 1971. – Т.40, вып.7. – С.1283-1308.
89. Киприанов А.И. Цвет красителей и пространственные помехи в их молекулах / А.И. Киприанов, Г.Г. Дядюша, Ф.А. Михайленко // Усп. химии. – 1966. – Т.35, вып.5. – С.823-852.
90. Ильченко А.Я. Основы теории цветности органических красителей / А.Я. Ильченко. – К.: Наукова думка, 2012. – 263с.
91. GAUSSIAN 03. Revision B. 03.: Pittsburgh: Gaussian, 2003
92. Хедвиг П. Прикладная квантовая химия / П. Хендвиг. – М.: Мир, 1977. – 595с.
93. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Бионт, 2000. – С.264-273.
94. General and Efficient Route for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions / L. Zhang, T. Meng, R. Fan, J. Wu // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72. – P. 7279-7286.
95. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-tosylcoumarin and arylboronic acid: synthesis of 4-arylcoumarin compounds / J. Wu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol.43. – P.4395-4397.
96. New Coumarin Derivatives as Potent Selective COX-2 Inhibitors: Synthesis, Anti-Inflammatory, QSAR, and Molecular Modeling Studies / [D. H. Dawood , R. Z. Batran , T. A. Farghaly, et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2015. – Vol. 348. – P. 875–888.
97. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity / [F. G. Medina, J.in G. Marrero, M. Macias-Alonso, et al.] // Nat. Prod. Rep. – 2015. – Vol.32. – P. 1472-1507.

98. Garazd M.M. Neoflavones. 1. Natural Distribution and Spectral and Biological Properties / M.M. Garazd, Ya. L. Garazd, V.P. Khilya // Chem. Natur. Comp. – 2003. – Vol.39, №1. – P.54-121.
99. Wu J. Synthesis of 4-Substituted Coumarins via the Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of 4-Tosylcoumarins with Terminal Acetylenes and Organozinc Reagents / J. Wu, Y. Liao, Z. Yang // J. Org. Chem. – 2001. – Vol.66. – P. 3642-3645.
100. Garazd M.M. Neoflavones. 2. Methods for Synthesizing and Modifying 4-Arylcoumarins / M.M. Garazd, Ya. L. Garazd, V.P. Khilya // Chem. Nat. Comp. – 2005. – Vol.41, № 3. – P.245-271.
101. A Practical Synthesis of 5-Lipoxygenase Inhibitor MK-0633 / [F. Gosselin, R.A. Britton, I.W. Davies, et al.]. // J. Org. Chem. – 2010. – Vol.75. – P.4154-4160.
102. Mukerjee S.K. The structure of exostemin and Synthesis of some related 4-phenyl coumarins / S.K. Mukerjee, T. Saroja, T.R. Seshadri // Tetrahedron. – 1968. – Vol.24. – P.6527-6534.
103. Short Synthesis of Cytotoxic 4-Arylcoumarins / [E. Rizzi, S. Dallavalle, L. Merlini, et al.]. // Synth. Commun. – 2006. – Vol. 36. – P. 1117-1122.
104. A Facile Synthesis of Highly Functionalized 4-Arylcoumarins via Kostanecki Reactions Mediated by DBU / I.-T. Hwang, S.-A. Lee, J.-S. Hwang, K.-I. Lee // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 6313-6321.
105. Crecente-Campo J. Microwave-Promoted, One-Pot, Solvent-Free Synthesis of 4-Arylcoumarins from 2-Hydroxybenzophenones / J. Crecente-Campo, M.P. Vazquez-Tato, J.A. Seijas // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P.4130-4135.
106. Ahluwalia V.K. A Facile Synthesis of 4-Aryl-2H-1-benzopyran-2-ones / V.K. Ahluwalia, D. Singh, R.P. Singh // Monatsh. Chem. – 1985. – Vol.116. – P.869-872.

107. Kawate T. Synthesis and structure–activity relationships of phenyl-substituted coumarins with anti-tubercular activity that target FadD32 / [Kawate T., Iwase N., Shimizu M., et. al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – P. 6052–6059.
108. Sequential Pd(II)-Pd(0) Catalysis for the Rapid Synthesis of Coumarins / K. Li, Y. Zeng, B. Neuenswander, J.A. Tunge // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol.70. – P.6515-6518.
109. Yamamoto Y. Synthesis of 4-Arylcoumarins via Cu-Catalyzed Hydroarylation with Arylboronic Acids/ Y. Yamamoto, N. Kirai // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 24. – P. 5513-5516.
110. Synthesis of Coumarins in a Molten n-Bu₄NOAcc/n-Bu₄NBr Mixture through a Domino Heck Reaction/Cyclization Orocess / [G.Battistuzzi, S. Cacchi, I. De Salve, et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2005. – Vol.347. – P.308-312.
111. General and Efficient Route for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions / L. Zhang, T. Meng, R. Fan, J. Wu // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 7279-7286.
112. A facile route to flavone and neoflavone backbones via a regioselective palladium catalyzed oxidative Heck reaction / [M. Khoobi, M. Alipour, S. Zarei, et al.]. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P.2985-2987.
113. Room Temperature Nickel(II) Complexes [(4-MeOC₆H₄)Ni-(PCy₃)₂OTs and Ni(PCy₃)₂X₂]-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl/Alkenyl Sulfonates with Arylboronic Acids / [C.-H. Xing, J.-R. Lee, Z.-Y. Tang, et. al.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol.353. – P.2051-2059.
114. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-tosylcoumarin and arylboronic acids: synthesis of 4-arylcoumarin compounds / J. Wu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol.43. – P.4395-4397.

115. A versatile palladium catalyst system for Suzuki-Miyaura coupling of alkenyl tosylates and mesylates / [P.Y. Wong, W.K. Chow, K.H. Chung, et al.]. // Chem. Commun. – 2011. – Vol.47. – P.8328-8330.
116. Synthesis of neoflavones by Suzuki arylation of 4-substituted coumarins / G. M. Boland, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, M. D. Rea // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1996. – P. 2591-2597.
117. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Arylcoumarin Analogues of Combretastatins. Part 2 / [S. Combes, P. Barbier, S. Douillard, et al.]. // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 3153-3162.
118. Synthesis and antiprotozoal activity of 4-arylcoumarins / [J.-T. Pierson, A. Dumetre, S. Hutter, et al.]. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 864-869.
119. Synthesis of C-Ring Hydroxylated Neoflavonoids by Ligand Coupling Reactions / D.M.X. Donnelly, J.-P. Finet, P.J. Guiry, M.D. Rea // Synth. Commun. – 1999. – Vol. 29, № 15. – P.2719-2730.
120. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Arylcoumarin Analogues of Combretastatins / [C. Bailly, C. Bal, P. Barbier, et al.]. // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – P. 5437-5444.
121. An efficient route to 4-substituted coumarins, 2(5H)-furanones, and pyrones via palladium-catalyzed couplings of alkenyl tosylates with organoindium / [W. Gao, Y. Luo, Q.Ding, et al.]. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – P.136-138.
122. Schio L. Tosylates in palladium-catalysed coupling reactions. Application to the synthesis of arylcoumarin inhibitors of gyrase B / L. Schio, F. Chatreaux, M. Klich // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol.41. – P. 1543-1547.
123. Rieke R.D. A novel organozinc reagent 4-coumarinylzinc bromide; preparation and application in the synthesis of 4-substituted coumarin derivatives / R.D. Rieke, S.-H. Kim // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol.52. – P.3094-3096.

124. Luo Y. Palladium-catalyzed direct arylation of 4-hydroxycoumarins with arylboronic acids via C-OH bond activation / Y. Luo, J. Wu // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P.2103-2105.
125. Wu J. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of 4-Diethylphosphonoxy coumarins with Organozinc Reagents: An Efficient New Methodology for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins / J. Wu, Z. Yang // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66. – P. 7875-7878.
126. Shaw K.N.F. Synthesis of o-Tyrosine and Related Phenolic Acids / K.N.F. Shaw, A. McMillan, M.D. Armstrong // *J. Org. Chem.* – 1956. – Vol.21. – P.601-604.
127. Илиэл Л. Стереохимия соединений углерода / Л. Илиел: Пер. с англ. – М.: Мир, 1965. – С.324.
128. Holla B.S. Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents / [B.S. Holla, B.S. Rao, B.K. Sarojini, et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41. – P.657-663.
129. Holla B.S. Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies-part I / [B.S. Holla, B.K. Sarojini, B.S. Rao, et al.] // *Farmaco.* – 2001. – Vol. 56. – P.565-570.
130. Mahmoud M.H. Synthesis and Studies of Triazolothiadiazines. An Approach Toward New Biologically Active Heterocyclic Compounds / M.H. Mahmoud, A.H. El-Sherif, O.M.A. Habib, A.A.O. Sarhan // *Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2007. – Vol.182, № 8. – P.1757-1766.
131. Farghaly A.-R. Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines / A.-R. Farghaly, E.De Clercq, H. El-Kashef // *Arkivoc.* – 2006. – Vol.x. – P.137-151.

132. Holla B.S. Studies on arylfuran derivatives – Part V. Synthesis and antibacterial properties of 7H-6-[5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines / B.S. Holla, P.M. Akberali, M.K. Shivananda // *Boll. Chim.Farm.* – 1996. – № 135. – P.447-451.
133. Foroumadi A. Synthesis and antifungal activity of some new 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / [A. Foroumadi, M. Marzaei, S. Emami, et al.] // *Daru.* – 2002. – Vol.10, № 1. – P.34-37.
134. Holla B.S. Synthesis on nitrophenylfuran derivatives part XII. Synthesis, characterization, antibacterial and antiviral activities of some nitrophenylfurfurylidene-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines / B.S. Holla, P.M. Akberali, M.K. Shivananda // *Farmaco.* – 2001. – Vol. 56. – P.919-927.
135. 4-Гидроксихинолоны-2. 173*. Гидрохлориды 1-*R*-3-(2-диэтиламиноэтил)-1*H*-хиназолин-2,4-дионов как потенциальные местные анестетики / [И.В. Украинец, В.В. Кравцова, А.А. Ткач и др.]. // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2010. - №1. – С.113-124.
136. 4-Hydroxyquinolin-2-ones and their Close Structural Analogues as a New Source of Highly Effective Pain-Killers / [I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, N. A. Jaradat, et al.] // <http://dx.doi.org/10.5772/57402>.
137. Сидоренко Л.В. Синтез та вивчення антимікобактеріальної активності монофторбензиламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот / Л.В. Сидоренко, І.В. Українець, Т.В. Алексєєва // *Вісник фармації.* – 2009. –№2(58). - С.12-15
138. Синтез та антимікробна активність 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів / В.О. Зубков, І.С. Гриценко, Т.О. Цапко, О.Г. Гейдеріх // *Журн. орг. та фарм. хімії.* – 2008. – Т.6, №3(23). – С.39-43.
139. Синтез и противосудорожная активность производных 1,2-дигидрохинолин-2-она / [Л.В. Грищук, Э.И. Иванов, И.А. Кравченко и др.]. // *Журн. орг. та фарм. хімії.* – 2008. – Т.6, №1(21). – С.56-61.

140. Синтез, спектральні характеристики та біологічні властивості анілідів і гетериламідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти / І.В. Українець, Н.Л. Березнякова, О.В. Колесник, О.В. Туров // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т.5, №1(17). – С.32-38.
141. Синтез та біологічні властивості тiazоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот / І.В. Українець, Л.О. Петрушова, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова // Вісник фармації. – 2006. - №1(45). –С.3-7.
142. Синтез та вивчення закономірностей взаємозв'язку «Будова – протитуберкульозна дія» в ряду 4-арилзаміщених тiazоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот / І.В. Українець, Л.О. Петрушова, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т.4, №1(13). – С.49-54.
143. 2-Оксо-4-оксихинолины. Распространение в природе, синтез, физико-химические и биологические свойства / [И.В. Украинаец, П.А. Безуглый, С.В. Слободзян и др.]. // Харьковский государственный фармацевтический институт, Харьков, 1991. – 21с. Рус. – Деп. в УкрНИИНТИ 13.06.91, №870-Ук91.
144. Grundon M.F. The Alkaloids: Quinoline Alkaloids Related to Anthranic Acid / M.F. Grundon Academic: – London, 1968. – Vol.32. – P. 341-439.
145. Novel functionalization of 1-methyl-2-quinolone; dimerization and denitration of trinitroquinolone / [N. Nishiwaki, M. Sakashita, M. Azuma, et al.]. / Tetrahedron. – 2002. – Vol.58. – P.473-478.
146. Metal-free ring expansion of indoles with nitroalkenes: a simple, modular approach to 3-substituted 2-quinolones / [A. V. Aksenov, A. N. Smirnov, N.A. Aksenov, et al.]. // RSC Adv. – 2015. – Vol.5. – P. 8647-8656.
147. Al-Bayati R.I.H. Synthesis of novel 2-quinolone derivatives / R.I.H. Al-Bayati, M.F. Radi // African J. Pure and Applied Chem. – 2010. – Vol.4, №10. – P.228-232.

148. Microwave-assisted solvent-free synthesis of substituted 2-quinolones / C.-S. Jia, Y.-W. Dong, S.-J. Tu, G.-W. Wang // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol.63. – P. 892-897.
149. Rapid microwave-enhanced synthesis of 4-hydroxyquinolinones under solvent-free conditions / J. H. M. Lange, P. C. Verveer, S. J. M. Osnabrug, G. M. Visser. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol.42. – P.1367-1369.
150. The Synthesis of Benzofuroquinolines. III. Two Dihydroxybenzofuroquinolinones / [S. Yamaguchi, Y. Yoshimoto, R. Murai, et. al.]// *J. Heterocyclic Chem.* – 1984. – Vol. 21. – P.737-739.
151. 3-Phenyl-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones: Potent and Selective Antagonists at the Strychnine-Insensitive Glycine Site on the *N*-Methyl-*D*-aspartate Receptor Complex / [L.A. McQuaid, E.C.R. Smith, D. Lodge, et al.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol.35. – P. 3423-3425.
152. Croisy M. Synthesis of 3-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethoxy-(1*H*)-quinolin-2- or 4-ones and Derivatives / M. Croisy, C. Huel, E. Bisagni // *Heterocycles*. – 1997. – Vol. 45, № 4. – P. 683-690.
153. 3-Aryl-4-methyl-2-quinolones Targeting Multiresistant *Staphylococcus aureus* Bacteria / [A. Doleans-Jordheim, J.-B. Veron, O. Fendrich, et al. // *ChemMedChem*. – 2013. – Vol.8, №4. – P. 652-657.
154. Manley P.J. A New Synthesis of Naphthyridinones and Quinolinones: Palladium-Catalyzed Amidation of *o*-Carbonyl-Substituted Aryl Halides / P.J. Manley, M.T. Bilodeau // *Org. Lett.* – 2004. – Vol.6, №14. – P.2433-2435.
155. Copper (I) Iodide Catalyzed Synthesis of Quinolinones via Cascade Reactions of 2-Halobenzocarbonyls with 2-Arylacetamides / [L. Fu, X. Huang, D. Wang, et al.]. // *Synthesis*. – 2011. – №10. – P.1547-1554.
156. Roy J. Synthesis of 2,3,6-trimethoxyphenanthrene-9-carboxylic acid. A reinvestigation / J. Roy, A.P. Bhaduri // *Indian. J. Chem.* – 1978. – B16, № 8. – P.744-745.

157. Highly Efficient Modular Metal-Free Synthesis of 3-Substituted 2-Quinolones / [A.V. Aksenov, A.N. Smirnov, N.A. Aksenov, et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2014. – Vol.12. – P.9786-9788.
158. Chen J.-R. Microwave-assisted, palladium-catalyzed carbonylative cyclization – Rapid synthesis of 2-quinolones from unprotected 2-iodoanilines and terminal alkynes / J. Chen, J. Liao, W.-J. Xiao // Can. J. Chem. – 2010. - Vol. 88. – P.331-337.
159. Cascade Palladium-Catalyzed Alkenyl Aminocarbonylation Intramolecular Aryl Amidation: An Annulative Synthesis of 2-Quinolones / A.C. Tadd, A. Matsuno, M.R. Fielding, M.C. Willis // Org. Lett. – 2009. – Vol.11, № 3. – P.583-586.
160. Rhodium-Catalyzed Carbonylation of 2-Alkynylaniline: Syntheses of 1,3-Dihydroindol-2-ones / K. Hirao, N. Morii, T. Joh, S. Takahashi // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol.36, № 35. – P.6243-6246.
161. Cu(I)-catalyzed chemical fixation of CO₂ with 2-alkynylaniline into 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one / C.-X. Guo, W.-Z. Zhang, S. Liu, X.-B. Lu // Catal. Sci. Technol. – 2014. – № 4 – P.1570-1577.
162. 3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration / [B. Joseph, F. Darro, A. Behard, et.al.]. // J. Med. Chem.. – 2002. – Vol.45. – P. 2543–2555.
163. Пат. 6604766 Нідерланди. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 7-aminocarbostyrilderivaten : заявник і власник патанту Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, te Leverkusen-Bayerwerk, Bondsrepubliek Duitsland; заявл. 07.04.1966; опубл. 10.10.1966.
164. Lopez-Alvarado P. 1,2-Dihydroquinolin-2-one (carbostyryl) anions as bidentate nucleophiles in their reactions with aryllead triacetates:synthesis of 1-aryl- and 3-aryl-tetrahydroquinoline-2,5,8,-triones / P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J.C. Menendez // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1997. – P. 229-233.

165. Synthesis of 3,4-Disubstituted Quinolin-2-(1*H*)-ones *via* Palladium-Catalyzed Decarboxylative Arylation Reactions / A. Carrer, J. Brion, S. Messaoudi, M. Alami // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol.355. – P.2044-2054.
166. Long-Wavelength-Absorbing and –Emitting Carbostyrils with High Fluorescence Quantum Yields / G. Uray, K.S. Niederreiter, F. Belaj, W.M.F. Fabian // *Helvet. Chim. Acta.* – 1999. – Vol. 82. – P.1408-1417.
167. Пат. 5348962 США. Hydroxyquinolone derivatives compounds which have pharmaceutical utility / J.J. Kulagowski, I.M. Mawer, P.D. Leeson, M. Rowley; заявник і власник патенту Merc Sharpe & Dohme Ltd; - N 154141; заявл. 18.11.1993; опубл. 20.09.1994.
168. Effect of Plasma Protein Binding on in Vivo Activity and Brain Penetration of Glycine/ NMDA Receptor Antagonists / [M. Rowley, J.J. Kulagowski, A.P. Watt, et. al.]. // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol.40. – P.4053-4068.
169. Wang Z. Palladium-Catalyzed Regioselective Cross-Coupling Reactions of 3-Bromo-4-tosyloxyquinolin-2(1*H*)-one with Arylboronic Acids. A Facile and Convenient Route to 3,4-Disubstituted Quinolin-2(1*H*)-ones / Z. Wang, R. Fan, J. Wu // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – Vol.349. – P.1943-1948.